

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**AKUT BÖBREK HASARINDA
IGF-I VE MYOSTATİN DÜZEYİNİN
İNCELENMESİ**

Dr. Aynur DAŞDAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Abdullah UYANIK

ERZURUM-2023

ONAY

“Akut Böbrek Hasarında IGF-1 ve Myostatin Düzeyinin İncelenmesi” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulunun 27.09.2019 tarihli 11 No’lu oturumun 3 No’lu kararı, Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulunun 29.11.2022 tarihli 14 No’lu oturumunun 82 No’lu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 01.12.2022 tarihli 9 No’lu oturumun 65 No’lu kararı ile Prof. Dr. Abdullah UYANIK denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Aynur DAŞDAN tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş olup onay verilmiştir.



İÇİNDEKİLER

ONAY	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLULARIN DİZİNİ.....	iii
ŞEKİLLERİN DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR	v
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. IGF-1 ve Miyostatin	2
2.1.1. Kas İskelet Sisteminde IGF-1 ve Myostatin Etkisi	2
2.1.2. Renal Fizyolojide IGF-1 ve Myostatin Etkisi	3
2.2. Akut Böbrek Hasarı.....	4
2.2.1. Akut Böbrek Hasarı.....	4
2.2.2. Akut Böbrek Hasarı Epidemiyolojisi	4
2.2.3. Akut Böbrek Hasarı Tanımı	5
2.2.4. Akut Böbrek Hasarında Kullanılan Evreleme Sistemlerinin Gelişimi.....	6
2.2.5. Akut Böbrek Hasarına Yatkınlığı Artıran Risk Faktörleri	8
2.2.6. Akut Böbrek Hasarı Nedenleri	9
2.2.6.1. Prerenal Akut Böbrek Hasarı.....	9
2.2.6.2. Renal Akut Böbrek Hasarı.....	9
2.2.6.3. Postrenal Akut Böbrek Hasarı	10
2.2.7. Akut Böbrek Hasarı Erken Tanısında Kullanılan Biyobelirteçler.....	11
2.2.8. Akut Böbrek Hasarının Uzun Vadeli Sonuçları	11
3. MATERYAL METOD	13
4. BULGULAR	14
5. TARTIŞMA	24
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	35
KAYNAKLAR	36

TABLULARIN DİZİNİ

Tablo 2.1. Böbrek ile İlişkili Patolojilerin Tanımlanması (38)	6
Tablo 2.2. RIFLE Sınıflaması ve Değerlendirilen Parametreler (39)	7
Tablo 2.3. AKIN Evrelemesi ve Değerlendirilen Parametreler (41).....	7
Tablo 2.4. KDIGO Evrelemesi ve Değerlendirilen Parametreler (42).....	8
Tablo 2.5. ABH Risk Faktörleri (43)	8
Tablo 2.6. Prerenal ABH Nedenleri (44).....	9
Tablo 2.7. Renal ABH Nedenleri (46)	10
Tablo 2.8. Postrenal ABH Nedenleri (46).....	10
Tablo 4.1. Çalışmadaki Hastaların Demografik Verileri.....	14
Tablo 4.2. Hasta Grubunun Hemogram ve Biyokimya Değerleri.....	15
Tablo 4.3. Myostatin İçin ROC Eğrisi Analiz Sonuçları	15
Tablo 4.4. Sosyodemografik Özelliklere Göre Çalışma Gruplarının Karşılaştırılması	15
Tablo 4.5. Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerine Göre IGF-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması	16
Tablo 4.6. Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerine Göre Myostatin Düzeylerinin Karşılaştırılması	17
Tablo 4.7. Çalışma Gruplarında Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması	17
Tablo 4.8. Çalışma Gruplarında IGF-1 ve Myostatin ile Demografik ve Biyokimyasal Verilerin Korelasyonu.....	19
Tablo 4.9. Hasta Grubunda IGF-1 ve Myostatin ile Demografik ve Biyokimyasal Verilerin Korelasyonu	21
Tablo 4.10. Kontrol Grubunda IGF-1 ve Myostatin ile Demografik ve Biyokimyasal Verilerin Korelasyonu	22
Tablo 4.11. Myositatin Yüksekliğini Belirleyen Risk Faktörleri	23

ŞEKİLLERİN DİZİNİ

Şekil 4.1. IGF-1 ve Myostatin Düzeylerinin Çalışma Grupları Arasındaki Karşılaştırması	18
Şekil 4.2. Tüm Çalışma Gruplarında IGF-1 ile Myostatin, BUN ve kreatinin düzeyleri ile ilişkisi.....	20



KISALTMALAR

ABH	: Akut Böbrek Hasarı
ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ADQI	: Akut Diyaliz Kalite Girişimi
AFS	: Antifosfolipit Sendromu
AGBMH	: Antiglomerüler Bazal Membran Hastalığı
AKIN	: Akut Böbrek Hasarı Dernekleri
BPH	: Benign Prostat Hipertrofisi
BUN	: Kan Üre Azotu
DİC	: Yaygın İntravasküler Koagülopati
DM	: Diabetes Mellitus
EAA	: Eğri Altındaki Alan
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GH	: Büyüme Hormonu
Gİ	: Gastrointestinal
HCT	: Hematokrit
HELLP	: Hemoliz, Yüksek Karaciğer Enzimleri, Düşük Trombosit Sayısı
Hgb	: Hemoglobulin
HSP	: Henoch-Schonlein Purpura
HT	: Hipertansiyon
HÜS	: Hemolitik Üremik Sendrom
IgA	: İmmunoglobulin A
IGF-1	: İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-1
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KDIGO	: Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçlarının İyileştirilmesi
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
MPGN	: Mebranoproliferatif Glomerülonefrit
NPD	: Negatif Prediktif Değer
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
PAN	: Poliarteritis Nodoza

PLT	: Platalet Sayısı
PPD	: Pozitif Prediktif Değer
PTH	: Parathormon
RAAS	: Renin Anjiotensin Aldesteron Sistemi
RAS	: Renal Arter Stenoza
RIFLE	: Risk, Yaralanma, Başarısızlık, Kayıp, Son Dönem Böbrek Yetmezliği
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SEN	: Sensivite
SLE	: Sistemik Lupus Eritamatöz
SPE	: Spesifite
TGF-β	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura
USG	: Ultrasonografi
WBC	: Lökosit
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Abdullah UYANIK, ilgisini ve önerilerini göstermekten kaçınmayan doktorluk hayatımın rol modeli Doç. Dr. Erdem ÇANKAYA ve Biyokimya Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Muhammet ÇELİK , asistanlık sürecimde olduğu gibi tezimde de yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Murat ALTUNOK' a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

İç Hastalıkları ihtisasım boyunca bilgi ve tecrübelerini paylaşan başta kıymetli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fuat ERDEM ve tüm değerli İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma teşekkür ederim.

Asistanlık ve tez sürecim boyunca yardımını hiç esirgemeyen değerli arkadaşlarım Furkan AĞGÜL, Muhammet Emin SOYDAN, Canan DİNAR, Betül KUZEYLİ, Burcu BİNİCİ ve diğer tüm dahiliye asistan doktor arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Son olarak teşekkürlerin en büyüğü her adımda yanımda olan, koşulsuz şartsız sevgilerini güvenlerini hep hissettiğim, hayattaki en büyük şansım olan canım aileme; annem Asime DAŞDAN, babam Hikmet DAŞDAN, kardeşlerim Murat DAŞDAN, Elif DAŞDAN, Hatice DAŞDAN, Eyüp DAŞDAN, Metin DAŞDAN, Rıfat DAŞDAN'a teşekkür ederim.

Tezimi çok sevgili babacığım ve anneciğime ithaf ediyorum.

Dr. Aynur DAŞDAN

Erzurum-2023

ÖZET

Akut Böbrek Hasarında IGF-I ve Myostatin Düzeyinin İncelenmesi

Amaç: Amacımız ABH tanı anında IGF-1 ve myostatin düzeyini incelemek. Aynı yaş ve cinsiyet özelliklerine sahip ABH gelişen hastalarla ABH gelişmemiş kontrol grubu arasında bu düzeyler açısından fark bulunup bulunmadığını karşılaştırmaktır.

Yöntem: Çalışmadaki hastalar iki gruba ayrıldı. İlk grup sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu. Diğer grup ise ABH gelişen hastalardan oluşturuldu. Hastaların sosyodemografik bilgileri (yaş cinsiyet, VKİ, bel çevresi), ek hastalıkları, ABH etiyojisi, sigara ve/veya alkol kullanım durumu, kullandığı ilaçlar tespit edildi. Tüm hastaların takiplerinde rutin olarak BUN, kreatinin, üre, sodyum, K, Ca, P, HCO₃, PTH, 25 (OH) vitamin D, albümin, Hgb ve ferritin düzeyleri çalışıldı. IGF-1 ve myostatin düzeylerinin hem gruplar arasında hem de hasta grup içerisinde karşılaştırıldı.

Bulgular: Roc eğri analizinde myostatin için anlamlı eşik değer 125 ng/dL idi. Hasta grubunda kontrol grubuna göre kreatinini, myostatin, BUN, P ve ürik asit değerleri yüksekti (Tümü için $p<0,001$). Bununla birlikte IGF-1, Na, Ca, albümin, pH ve HCO₃ değerleri düşüktü (Na için $p=0,002$, diğerleri için $p<0,001$). Tüm hastalarda IGF-1 ile kreatinini, myostatin, BUN P, ürik asit ve yaş arasında negatif korelasyon görüldü (Tümü için $p<0,05$). IGF-1 ile Na, Ca, albümin ve pH arasında pozitif korelasyon görüldü (Tümü için $p<0,05$). Myostatin ile Na, Ca, albümin, pH ve HCO₃ arasında negatif korelasyon görüldü (Tümü için $p<0,05$). Myostatin ile kreatinini, BUN, P ve ürik asit arasında pozitif korelasyon görüldü (Tümü için $p<0,05$). Hasta grubunda IGF-1 ile yaş, myostatin ve P arasında negatif korelasyon bulundu. (Tümü için $p<0,05$). IGF-1 ile HCO₃ arasında pozitif korelasyon bulundu (Tümü için $p<0,05$). Myostatin ile yaş, BUN, P, ürik asit ve kreatinin ile pozitif korelasyon bulundu (Tümü için $p<0,05$). Myostatin düzeyi ile lenfosit ve HCO₃ arasında negatif korelasyon bulundu. (Tümü için $p<0,05$). Myostatin yüksekliğini belirleyen faktörler içerisinde sigara kullanımı [OR (%95GA):2,641 (1,094-6,371), $p:0,031$], kreatinini [OR (%95GA):1,443 (1,144-1,820), $p:0,002$], BUN [OR (%95GA):1,020 (1,008-1,033), $p:0,001$] ve ürik asitin [OR (%95GA):1,076 (1,010-1,146), $p:0,023$] tek değişkenli risk faktörlerini oluşturdu. Çok değişkenli analizlerde sadece kreatinin [OR (%95GA): 8,673 (2,532-29,702), $p:0,001$] bağımsız bir belirleyici oldu.

Sonuç: Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre ABH'nda serum myostatin düzeyi yükselmekte ve serum IGF-1 düzeyi düşmektedir. Sigara kullanımı, kreatinin, BUN ve ürik asit serum myostatin düzeyini yükselten risk faktörleridir.

Anahtar Kelimeler: ABH, IGF-1, Myostatin, Risk Faktörleri

ABSTRACT

Investigation of IGF-I and Myostatin Levels in Acute Kidney Injury

Objective: Our aim is to examine IGF-1 and myostatin levels at the time of diagnosis of AKI. To compare whether there is a difference in these levels between patients with AKI and control group without AKI with the same age and gender characteristics.

Method: The patients in the study were classified into two groups. The first group consisted of healthy volunteers. The other group consisted of patients who developed AKI. Sociodemographic information (age, gender, BMI, waist circumference), comorbidities, etiology of AKI, smoking and/or alcohol use, and medications were determined. BUN, creatinine, urea, sodium, K, Ca, P, HCO₃, PTH, 25 (OH) vitamin D, albumin, Hgb and ferritin levels were routinely measured in all patients. IGF-1 and myostatin levels were compared both between groups and within the patient group.

Results: In Roc curve analysis, the significant cut-off value for myostatin was 125 ng/dL. Creatine, myostatin, BUN, P and uric acid values were higher in the patient group compared to the control group ($p < 0.001$ for all). However, IGF-1, Na, Ca, albumin, pH and HCO₃ values were lower ($p = 0.002$ for Na, $p < 0.001$ for others). There was a negative correlation between IGF-1 and creatinine, myostatin, BUN, P, uric acid and age in all patients ($p < 0.05$ for all). There was a positive correlation between IGF-1 and Na, Ca, albumin and pH ($p < 0.05$ for all). Myostatin was negatively correlated with Na, Ca, albumin, pH and HCO₃ ($p < 0.05$ for all). Myostatin was positively correlated with creatinine, BUN, P and uric acid ($p < 0.05$ for all). Negative correlation was found between IGF-1 and age, myostatin and P in the patient group ($p < 0.05$ for all). Positive correlation was found between IGF-1 and HCO₃ ($p < 0.05$ for all). Myostatin was positively correlated with age, BUN, P, uric acid and creatinine ($p < 0.05$ for all). Myostatin level was negatively correlated with lymphocytes and HCO₃ ($p < 0.05$ for all). Among the factors determining high myostatin levels, smoking [OR (95% CI): 2.641 (1.094-6.371), $p = 0.031$], creatinine [OR (95% CI): 1.443 (1.144-1.820), $p = 0.002$], BUN [OR (95% CI): 1.020 (1.008-1.033), $p = 0.001$] and uric acid [OR (95% CI): 1.076 (1.010-1.146), $p = 0.023$] constituted the univariate risk factors. In multivariate analyses, only creatinine [OR (95% CI): 8.673 (2.532-29.702), $p = 0.001$] was an independent predictor.

Conclusion: According to the results of our study, serum myostatin level increases and serum IGF-1 level decreases in AKI. Smoking, creatinine, BUN and uric acid are risk factors that increase serum myostatin levels.

Keywords: AKI, IGF-1, Myostatin, Risk Factors

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), çoğunlukla hepatositler ve az bir kısmı da böbrekler tarafından üretilen endokrin, otokrin ve parakrin etkili anabolik peptittir (1). Miyostatin ise otokrin ve parakrin etkili, iskelet kaslarında negatif düzenleyici olarak görev alan dönüştürücü büyüme faktör- β (TGF- β) ailesi üyesi bir miyokindir (2).

IGF-1 ve miyostatinin iskelet kas hacminde ve boyutunda antagonist etkileri mevcuttur. IGF-1 protelolizi, lipolizi ve glikolizi azaltarak protein sentezini uyarmaktadır (3, 4). Myostatin ise iskelet kasında proteolizi uyararak iskelet kas atrofisine neden olmaktadır (5, 6).

Büyüme hormonu (GH) ile IGF-1 renal organogenezi sağlamakta, glomerüler filtrasyon hızını (GFR) artırmakta, renal vasküler direnci azaltmakta ve su-elektrolit homoestazını sağlamaktadır (7-9). Böbrek patolojilerinde fiziksel aktivitenin prognostik öneme sahip olmasından dolayı miyostatinin iskelet kas atrofisine neden olarak dolaylı yollardan böbreklerin prognozunu etkilemektedir (10).

Kronik böbrek yetmezliği (KBY)'nde kas kaybı yaygın ve ilerleyicidir. Yapılan çalışmalar, sağlıklı deneklere göre kronik böbrek yetmezliğinde miyostatin düzeyinin yükseldiğini ve miyostatin düzeyi ile GFR'nin negatif korelasyon gösterdiğini; hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında yüksek miyostatin konsantrasyonları olduğunu bildirmektedir (11).

Çalışmamızda amacımız KBY'si olan, hemodiyaliz ve periton diyaliz hastalarında yükseldiği gösterilen miyostatin ve miyostatine görsel olarak zıt etkisi olan IGF-1'in akut böbrek hasarı (ABH) gelişen hastalarda tanı anındaki düzeyini incelemeyi; aynı yaş, cinsiyet özelliklerine sahip ABH gelişen hastalarla ABH gelişmemiş kontrol grubu arasında bu düzeyler açısından fark bulunup bulunmadığını karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. IGF-1 ve Miyostatin

IGF-1 çoğunlukla karaciğerde hepatositler tarafından üretilen anabolik peptittir. Somatomedin C olarak da tanımlanmaktadır. Üretimi hipofiz kontrolü altındadır. Üretimi ön hipofizden salınan GH ve insülin etkisi ile sağlanmaktadır. Embriyonik dönem içerisinde somatik büyüme ve hücre farklılaşmasında, lipoliz ve glikolizin inhibisyonunda görev almaktadır. Karaciğer kaynaklı endokrin etkilerinin yanında az miktarda böbreklerden üretilerek otokrin veya parakrin gibi lokal etkileri de mevcuttur (1).

Myostatin, kas iskelet sisteminde görevli, iskelet kaslarından salgılanan ve kas kütlesi üzerinde negatif etkileri bulunan, TGF- β ailesinin bir üyesidir (2). Aktivin 2B14 reseptörlerine etki ederek otokrin ve parakrin etkinlik göstermektedir (12).

2.1.1. Kas İskelet Sisteminde IGF-1 ve Myostatin Etkisi

Kas iskelet sisteminde görev alan sitokin ve büyüme faktörleri kasların yapımında ve yıkımında görev almaktadır. Yapılan çalışmalara göre kas boyutlarında ve fonksiyonlarında önemli görevler üstlenen büyüme faktörü, IGF-1 olarak tanımlanmıştır (3, 4). IGF-1 dolaşımdaki seviyesi, vücut kitle indeksi (VKİ), kolesterol ile negatif korelasyon gösterirken; kondisyon ve kas dayanıklılığı ile pozitif korelasyon gösterdiği bilinmektedir. Bununla birlikte IGF-1'in düşük seviyelerinde, çeşitli kronik hastalıkların ve inflamasyonun geliştiği de belirtilmektedir (13, 14).

Miyostatin ve IGF-1'in iskelet kasları üzerinde antagonist etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmaların birinde miyostatinin hücre içi sitokin fosforilasyonunu inhibe ederek protein sentezini azaltırken, tam aksine IGF-1 protein sentezini artıracak şekilde hücre içi sinyal yollarını pozitif yönde etkilediği gösterilmiştir (5, 6).

2.1.2. Renal Fizyolojide IGF-1 ve Myostatin Etkisi

Çoğunlukla endokrin etkinlik gösteren IGF-1, böbreklerde lokal olarak hem parakrin hem de otokrin etkinlik de göstermektedir. Böbreğin arteriyal ve venöz dolaşımındaki miktarları farklılık göstermekle birlikte venöz kanda daha yüksek miktarlarda bulunmaktadır (1). IGF-1 büyüme hormonu reseptörler etkileşimi sayesinde etkisini gösterebilmektedir. Bu reseptörler karaciğerde çok fazla bulunmaktadır. Bunun yanında böbreklerde de karaciğerdeki kadar çok olmasa da önemli miktarlarda bulunduğu bilinmektedir. Böbreklerdeki IGF-1'in etkisini gösterebileceği reseptörler doğumdan sonra beşinci haftaya kadar gelişimlerini tamamlayarak yetişkin bireylerdeki seviyelerine ulaşmaktadır (15). Bu reseptörler renal dokunun glomerül bölümünde az olmakla birlikte, glomerül, distal tübül, toplayıcı kanal gibi nefronun tüm bölümlerinde bulunmaktadır (16).

IGF-1 böbreklerde iki yoldan etki etmektedir. Bunlardan ilki karaciğerden sentezlenen IGF-1'dir. Dolaşımdaki miktarın % 75 kadarını oluşturmaktadır (17). Böbreklerde endokrin etki göstermektedir. Diğeri ise böbreklerde lokal olarak sentezlenen IGF-1'dir. Hem otokrin hem de parakrin etkinlik göstermektedir. Venöz kandaki IGF-1'in yüksekliğinin sebebi böbreklerde lokal üretim olduğunu göstermektedir (18, 19).

GH ve IGF-1 renal organogenez ve işlevinde kritik öneme sahiptir. Büyüme faktörlerinin eksikliği böbrek boyutlarında küçülmeye birlikte vücut ağırlığında azalmaya da neden olmaktadır (9). Glomerüller fonksiyonlar üzerindeki etkisi ise GFR artırmakla göstermektedir. Bu etki IGF-1'in hem arteriyal hem de venöz damarlarda vasküler direnci azaltmakla sağlamaktadır (8). GH ve IGF-1'in her ikisi de renal tübül hücrelerde sodyum (Na^+), su (H_2O) ve diğer elektrolitlerin düzenlenmesinde, intravasküler homeostazda ve kan basıncının ayarlanmasında görev almaktadır (7). Büyüme çağında iskelet gelişimi için gerekli kalsiyum ve fosfat minerali renal proksimal ve distal tübüllerden GH ve IGF-1 etkisi ile geri emilmektedir (20).

GH ve IGF-1 düzensizlikleri renal anomalilere neden olmaktadır. GH fazlalığı aşırı glomerüller hipertrofi ve mezengiyal proliferasyona neden olarak progresif

mezengiyal skleroza neden olurken IGF-1 fazlalığı ise diğerine göre daha az şiddette glomerüler hipertrofiye neden olmaktadır (21, 22). Büyüme faktörlerinin fazlalığıyla ortaya çıkan gigantizm ve akromegali hastalığında renal hipertrofi görülmektedir (23). Büyüme faktörlerinin ya da reseptörlerinin eksikliğinde ise renal atrofi görülmektedir. GH eksikliğinde doğumdan sonra organ hipoplazisi gelişirken, IGF-1 eksikliklerinde hem intraüterin hem de doğum sonrası organ hipoplazisi ile birlikte somatik gelişim geriliği görülmektedir (24). Glomerüler fonksiyonlar üzerindeki etkileri ise büyüme faktörlerinin fazlalığında GFR'deki artışla ve azlığında ise GFR'deki azalışla korole olduğu bilinmektedir (25, 26).

Fiziksel aktivitenin özellikle KBY olmak üzere böbrek patolojilerinde önemli prognostik etkisinin olduğu bilinmektedir. İnflamasyon, oksidatif stres, sitokinler gibi intrinsik faktörler KBY'li hastalarda yüksek miktarda bulunarak kas atrofilerine ve dolayısıyla kötü prognoza neden olmaktadır. Myostatin de kas atrofisine neden olmakta ve inflamasyonda, oksidatif stres ürünlerinde, glukokortikoid kullanımında metabolik asidoz kliniğinde üretimi artmaktadır (10). Deneysel nefrektomi modellerinde iskelet kaslarının negatif düzenleyicisi miyostatin miktarlarının yüksek olduğu bulunmuştur (27).

2.2. Akut Böbrek Hasarı

2.2.1. Akut Böbrek Hasarı

Böbrekler, vücudun asit-baz, su ve elektrolit dengesinde önemli roller üstlenen bir organdır. Bu fonksiyonların saatler veya günler içerisinde devam ettirememesi nedeniyle gelişen ani klinik tabloya akut böbrek hasarı (ABH) denilmektedir (28).

2.2.2. Akut Böbrek Hasarı Epidemiyolojisi

ABH sıklığı ülkelerin ve sağlık sisteminin gelişmişlik seviyesiyle, cinsiyetle veya etnik yapıya göre değişiklik göstermektedir. Sosyokültürel gelişmişlik seviyesi yüksek olan ülkelerde ABH ile ilgili veriler hastanelerden elde edilirken, düşük gelişmişlik seviyesi olan ülkelerde toplum kaynaklı ABH sıklığı hesaplanmaktadır.

Son elli yılda ise ABH'nin küresel ölüm yükü, meme kanseri, kalp hastalıkları veya diyabet hastalığından daha fazladır (29, 30).

Yüksek gelirli ülkelerde ABH, birden fazla yandaş hastalıkları bulunan yaşlı popülasyonunda görülmektedir. Postoperatif bir komplikasyon, tanısız girişimler veya iyatrojenik olarak sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Düşük gelirli ülkelerde ise sıklıkla genç hastalarda görülmektedir. Eksojen toksinler, sepsis, hipovolemi ve gebelik ABH'ye neden olmaktadır (31, 32).

ABH insidansı hakkında net bir bilgi edilememektedir. Yapılan çalışmalardaki hastane kaynaklı verilere göre ABH insidansı %1 ile %66 arasında değiştiği belirtilmektedir. İnsidansının geniş bir yüzdeler dilime sahip olması ülkelerin gelişmişlik seviyesine ve ABH tanısı için kullanılan birçok sınıflama yöntemlerinin birbirleriyle tutarsız olmasına bağlanmaktadır (33). Toplum kaynaklı verilere göre ise ABH insidansı yüksek gelirli ülkelerde %50 iken, düşük-orta gelirli ülkelerde %77 olduğu belirtilmiştir (34).

Cinsiyete göre dağılımda farklılık göstermektedir. ABH sıklıkla erkeklerde görülmektedir. Bu farklılığın sebebi, kadınların sağlık hizmetlerinden olması gerekenden daha az faydalandığına bağlı olduğu düşünülmektedir (35).

Etnik yapıya göre ABH insidansı değişmektedir. Asya bölgesinde, Hindistan ve Malezya'daki ABH tanılı hastalar, Çin'deki hastalara göre daha fazla olduğu görülmüştür (36). Amerika'da ise siyah tenli gebe kadınlarda ABH daha sık görülmektedir (37).

2.2.3. Akut Böbrek Hasarı Tanımı

ABH, yedi gün içerisinde gelişen serum kreatininde artma ve idrar çıkışında azalma olarak tanımlanmaktadır. Fakat ABH, Akut Böbrek Yetmezliği (ABY) ve KBY için spesifik tanımlayıcı kriterlere ihtiyaç duyulmuştur. Bu nedenle böbrek patolojilerinin tanımlaması Tablo 2.1'de gösterildiği gibi şekillenmiştir (38).

Tablo 0.1. Böbrek ile İlişkili Patolojilerin Tanımlanması (38)

ABH	ABY	KBY
≤ 7 gün	< 30 gün	≥ 30 gün
Serum kreatinin yedi gün içinde en az %50 artması veya iki gün içinde en az 0,3 mg/dL artması veya en az altı saat oligüri olması	GFR'nin en fazla 60 mL/dk/1,73 m ² olması veya \geq %35 azalması veya serum kreatinin en az % 50 artması	GFR'nin en fazla 60 mL/dk/1,73 m ² olması
Biyobelirteç yok	Albüminuri, hematüri veya pyüri gibi biyobelirteçlerin artması	Albüminuri, hematüri veya pyüri gibi biyobelirteçlerin artması

(ABH:Akut böbrek hasarı, ABY:Akut böbrek yetmezliği, KBY:Kronik böbrek yetmezliği, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı)

2.2.4. Akut Böbrek Hasarında Kullanılan Evreleme Sistemlerinin Gelişimi

ABH için 21. yüzyılın başlarına kadar tanımlama açısından tam bir fikir birliği oluşturulamamıştır. Bu döneme kadar ABH için pek çok değerlendirmeler yapılmıştır. Fakat 2004 yılında ilk defa Akut Diyaliz Kalite Girişimi (ADQI) tarafından RIFLE sınıflaması oluşturulmuştur. RIFLE sınıflaması; risk (Risk), yaralanma (Injury), başarısızlık (Failure), kayıp (Lose) ve son dönem böbrek yetmezliği (End stage renal disease) kelimelerinin İngilizce baş harflerinin birleşmesinden oluşmuştur (Tablo 2.2).

Bu tanımlama ile ABH varlığı sorgulanmakta ve patolojik durumun ciddiyeti belirlenmek istenmiştir. Sınıflamada yer alan risk bölümü ABH için en iyi prognozu gösterirken, başarısızlık bölümü en kötü prognozu göstermektedir. Bununla birlikte RIFLE sınıflamasının son iki basamağı renal replasman tedavisi (RRT) gerektiren ABY ve diyaliz gerektiren son dönem böbrek hastalığı (SDBH) tarif etmiştir (39).

Tablo 0.2. RIFLE Sınıflaması ve Değerlendirilen Parametreler (39)

	GFR kriterleri	İdrar çıkışı kriterleri
R	Serum kreatininde 1,5 kat artış veya GFR'de en az %25 azalma	6 saat boyunca <0,5 mL/kg/sa
I	Serum kreatininde 2 kat artış veya GFR'de en az %50 azalma	12 saat boyunca <0,5 mL/kg/sa
F	Serum kreatininde 3 kat artış veya GFR'de en az %75 azalma veya serum kreatininde ≥ 4 mg/dL artış (akut dönemde 0,5 mg/dL artış)	24 saat boyunca <0,3 mL/kg/sa veya anüri
L	>4 hafta böbrek fonksiyon kaybı, RRT gerekliliği (ABY)	
E	>3 ay diyaliz ihtiyacı (SDBY)	

(R:Risk, I:Yaralanma, F:Başarısızlık, L:Kayıp, E:Son dönem böbrek yetmezliği, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, RRT:Renal replasman tedavisi, ABY:Akut böbrek yetmezliği, SDBY:Son dönem böbrek yetmezliği)

RIFLE sınıflaması 2007 yılına kadar sıklıkla kullanılmış olsa da bazı sınırlılıkları bu kriterlerin geliştirilmesini ve değiştirilmesini gerekli kılmıştır. GFR'deki düşüş ile klinik bulgu arasındaki uyumsuzluk, diüretik ilaçların kullanımı, idrar sondası gerekliliği gibi 6-12 saatlik idrar toplamada karşılaşılan problemler, bazal GFR ve idrar çıkış ölçümlerinin değişkenlik gösterebilmesi ve GFR'deki azalış ile renal hasarın tam olarak korelasyon göstermemesi bu sınırlamalar arasında gösterilmiştir (40). Bu amaçla 2007 yılında RIFLE kriterleri yenilenerek akut böbrek hasarı dernekleri (AKIN) tarafından AKIN kriterleri oluşturulmuştur. Bu sınıflamada Tablo 2.3'te gösterildiği gibi RIFLE sınıflamasının R, I ve F bölümleri sırasıyla evre 1, 2 ve 3 olarak değiştirilmiş ve L ile E bölümleri çıkartılmıştır. RRT tedavisi gerekliliği evre 3 olarak değerlendirilmiştir (41).

Tablo 0.3. AKIN Evrelemesi ve Değerlendirilen Parametreler (41)

Evre	GFR kriterleri	İdrar çıkışı kriterleri
1	Serum kreatinin artışı $\geq 26,5$ $\mu\text{mol/L}$ ($\geq 0,3$ mg/dL) veya bazale göre 1,5-2 kat artması	6 saat boyunca <0,5 mL/kg/sa
2	Serum kreatinin bazale göre 2-3 kat artması	12 saat boyunca <0,5 mL/kg/sa
3	Serum kreatinin bazale göre 3 kat artması veya ≥ 4 mg/dL artması (0,5 mg/dL akut artış) veya RRT gereksinimi	24 saat boyunca <0,3 mL/kg/sa veya 12 saat boyunda anüri veya RRT gereksinimi

(GFR:Glomerüler filtrasyon hızı, RRT:Renal replasman tedavisi)

Kullanılan her iki sınıflamanın da kombinasyonu sonucu 2012 yılında Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (KDIGO) birliği tarafından yeni bir sınıflama oluşturulmuştur (42). KDIGO evreleme sistemi Tablo 2.4'de gösterilmiştir.

Tablo 0.4. KDIGO Evrelemesi ve Değerlendirilen Parametreler (42)

Evre	GFR kriterleri	İdrar çıkışı kriterleri
1	Serum kreatinin artışı $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 0,3 \text{ mg/dL}$) veya bazale göre 1,5-2 kat artması	6-12 saat boyunca $<0,5 \text{ mL/kg/sa}$
2	Serum kreatinin bazale göre 2-3 kat artması	12 saatten uzun $<0,5 \text{ mL/kg/sa}$ olması
3	Serum kreatinin bazale göre 3 kat artması veya $\geq 4 \text{ mg/dL}$ artması veya RRT gereksinimi veya 18 yaşından küçük hastalar için $<35 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$	24 saatten uzun $<0,3 \text{ mL/kg/sa}$ veya 12 saatten uzun anüri olması

(GFR:Glomerüler filtrasyon hızı, RRT:Renal replasman tedavisi)

2.2.5. Akut Böbrek Hasarına Yatkınlığı Artıran Risk Faktörleri

ABH risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez nedenler olarak Tablo 2.5'te gösterildiği gibi gruplandırılmıştır. Bu risk faktörleri içerisinde KBY, konjestif kalp hastalıkları, diyabet gibi nedenler çocukluk çağında en yaygın görülen risk faktörleridir. Bunun yanında sepsis, kardiyopulmoner baypas, invazif mekanik ventilatör veya vazopressör gereksinimi akut dönemde en sık görülen risk faktörleridir. Hipovolemiye veya dehidratasyona neden olan sebepler veya nefrotoksik etkisi yüksek ilaçlar değiştirilebilir nedenler içerisinde yer almaktadır (43).

Tablo 0.5. ABH Risk Faktörleri (43)

Değiştirilebilir risk faktörleri	Değiştirilemez risk faktörleri
Anemi	İleri yaş (≥ 65)
Hiperkolesterolemi	Kronik karaciğer yetmezliği
Hipertansiyon	Konjestif kalp yetmezliği
Hipoalbünemi	DM
Hiponatremi	PAH
Mekanik ventilasyon	RAS
Nefrotoksik ilaç maruziyeti	
Sepsis	
Rabdomiyoliz	

(KBY:Kronik böbrek yetmezliği, DM:Diyabetes mellitus, PAH:Periferik arter hastalığı, RAS:Renal arter stenozu)

2.2.6. Akut Böbrek Hasarı Nedenleri

2.2.6.1. Prerenal Akut Böbrek Hasarı

İntraabdominal basınç artışı, hipovolemi, kardiyak debinin azalması, periferik vazodilatasyon ve renal vazokonstriksiyona bağlı olarak renal disfonksiyon gelişmekte ve GFR azalmaktadır (44). Bu sebepler içerisinde yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda en sık görülen prerenal ABH nedeni sepsistir (tablo 2.6) (45).

Tablo 0.6. Prerenal ABH Nedenleri (44)

İntraabdominal basıncı artıran nedenler;	Abdominal kompartman sendromu
İntravasküler volümü azaltan nedenler;	Hemoraji, Gİ veya üriner kayıplar, cilt ve muköz membran kayıpları, nefrotik sendrom, siroz, kapiller zayıflık
Periferik vazodilatasyon nedenleri;	Sepsis, siroz, anafilaksi, ilaç advers reaksiyonları
Kardiyak debiyi azaltan nedenler;	Kardiyojenik şok, perikardiyal hastalıklar, konjestif kalp hastalıkları, kalp kapak hastalıkları, pulmoner hastalıklar, sepsis
Renal vazokonstriksiyon nedenleri;	Sepsis erken dönem, hepatorenal sendrom, hiperkalsemi, ilaç advers reaksiyonlar

(Gİ: Gastrointestinal)

2.2.6.2. Renal Akut Böbrek Hasarı

Renal ABH sıklıkla glomerüler ya da tübüler hasara neden olanlara bağlı olarak gelişmektedir. Renal ABH nedenleri Tablo 2.7’de verilmiştir. Bu nedenler içerisinde en sık iskemiye ya da nefrotoksik ajanlara sekonder gelişen akut tübüler nekroz görülmektedir (46).

Tablo 0.7. Renal ABH Nedenleri (46)

Glomerüler hasar	İlaç advers reaksiyonları, Hematolojik nedenler: HÜS, TTP İnflamatuvar nedenler: AGBMH, enfeksiyon, kriyoglobunemi, MPGN, IgA nefropati, SLE, HSP, PAN, pauci-immün glomerülonefrit,
Tübüler hasar	Endojen toksinler: Hgb, miyoglobulin, ürik asit Ekzojen toksinler: Antibiyotik, kemoterapi, kontrast maddeler, Hipoperfüzyona bağlı iskemi
Renal mikrovaskülarite	Trombotik mikroangiopatiler: TTP, HÜS, DİC, AFS, malign hipertansiyon, skleroderma, HELLP sendromu, preeklamsi,
Tübülointestinal hasar	Akut alerjik nefritis, Enfeksiyon: Legionella, Riketsia, Leptospira, Hantavirus, Kandida, Plasmodium, Tuberküloz
Vasküler nedenler	Arteryal veya venöz trombüsler, vaskülitler, tromboemboli, intraoperatif travma

(HÜS:Hemolitik üremik sendrom, TTP:Trombotik trombositopenik purpura, AGBMH:Antiglomerüler bazal membran hastalığı, MPGN:Mebranoprolifratif glomerülonefrit, IgA:İmmunoglobulin A, SLE:Sistemik lupus eritematöz, HSP:Henoch-Schonlein purpura, PAN:Poliarteritis nodoza, Hgb:Hemoglobulin, DİC:Yaygın intravasküler koagülopati, AFS: Antifosfalipit sendromu, HELLP: hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri, düşük trombosit sayısı)

2.2.6.3. Postrenal Akut Böbrek Hasarı

Postrenal ABH nedenlerinin temelinde idrar akışının böbrek dışı ekstrarenal nedenlerle azalmasına bağlı gelişmektedir. Bu nedenler içerisinde prostata bağlı gelişen obstrüksiyonlar özellikle yaşlı hastalarda en sık görülen neden olarak belirtilmektedir (46). Tablo 2.8’de postrenal ABH nedenleri gösterilmektedir.

Tablo 0.8. Postrenal ABH Nedenleri (46)

Alt üriner sistem obstrüksiyonları	Mesane, Prostat, Üretral darlıklar
Üst üriner sistem intrinsik obstrüksiyonları	Nefrolitiazis, ödem, striktürler, maligniteler, intrarenal koagülopatiler, papiller nekroza bağlı obstrüksiyonlar
Üst üriner sistem ekstrinsik obstrüksiyonları	Retroperitoneal tümörler, pelvik veya intraabdominal tümörler, retroperitoneal fibrozis, intraoperatif travmalar, hematoma

2.2.7. Akut Böbrek Hasarı Erken Tanısında Kullanılan Biyobelirteçler

Serum kreatinini ve idrar çıkışı değerleri ABH için tanısasal öneme sahip, kolay elde edilebilen biyokimyasal belirteçlerden biridir. Bunun yanında kreatinin klirensi, ürinanaliz, idrar mikroskopisi, idrar elektrolitleri ve gerekli durumlarda görüntüleme yöntemleri de kullanılmaktadır (28).

Kreatinini klirensi, serum kreatinine göre, GFR'yi iyi gösteren ve böbrek fonksiyonları hakkında daha hassas bilgiler veren bir yöntemdir (28). Ürinanaliz ve idrar mikroskopisi ise renal hasarın segmenter düzeyde bilgileri vermektedir. İdrar mikroskopisinde nötrofil jelatinöz ilişkili lipokalin (NGAL) seviyesi normal ya da Sistatin-C seviyesi yüksek olması durumunda hipovolemi, renal hipoperfüzyon, hepatorenal veya kardiyorenal nedenlerin olduğu prerenal nedenler akla gelmektedir (47). Renal tübül epitelyal hücre döküntüleri ile çamur gibi idrar görünümü akut tübül nekrozun oluştuğunu belirtmektedir. Üriner kristal döküntülerin varlığı nefrotoksik ilaç maruziyetine bağlı ABH gelişiminin habercisidir. Glomerüler hasara bağlı ABH'de idrar mikroskopisinde akantosit hücreleri ve kırmızı kan hücreleri görülmektedir (28).

İdrar elektrolitlerinden sodyum ve üre atılımı prerenal azotemiyi belirlemektedir. Fraksiyonel sodyum atılımı $< \%1$ ise prerenal, $> \%2$ ise renal patolojileri düşündürür. Fraksiyonel üre atılımı ise $< \%35$ ise prerenal, $> \%50$ ise renal nedenlere bağlı gelişmektedir (48). ABH'nin postrenal nedenlerini tespit etmek için görüntüleme yöntemlerinden renal ultrasonografi (USG) de kullanılmaktadır (28).

2.2.8. Akut Böbrek Hasarının Uzun Vadeli Sonuçları

ABH sonrası uzun vadeli sonuçları; tekrarlayan ABH atakları, KBY gelişimi, uzun dönemde kardiovasküler problemler ve mortalite olarak belirtilmektedir. Tekrarlayan ABH atakları, ABH şiddetiyle orantılı olarak hastaneye yatış sıklığını veya hastanede kalış süresini etkilemektedir. Bunlarla birlikte tekrarlayan ABH ataklarının mortalite gelişimini de artırdığı yapılan çalışmalarda belirtilmektedir (49).

Tekrarlayan ABH ataklarının KBY gelişmesine yatkınlığı artırdığı belirtilmektedir. ABH ataklarının kümülatif etkisiyle KBY riskini sekiz kat, SDBY riskini ise 3 kat artırdığı belirtilmektedir (50). ABH şiddetine göre KBY riskinin arttığı ve özellikle RRT gerektiren ABH'li hastalarda KBY riskinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir (51).

ABH ile kardiyovasküler sisteme bağlı uzun vadede görülen mortalite arasında paralellik olduğu görülmüştür. Bu etkiyi kardiyorenal sistemi etkileyen sempatik sinir sistemi, renin-angiotensin-aldosteron sistemi (RAAS), endotel fonksiyon yetersizliği, kardiyak fibrozis, inflamasyon, elektrolit bozuklukları, asidemi ve anemiye bağlı olarak geliştirdiği belirtilmiştir (52).

Uzun dönem mortalite ABH gelişen hastalarda her 100 kişide 8.9 olarak belirtilmiştir (53). Diğer uzun dönem sonuçları gibi mortalite de ABH şiddetiyle orantılı olduğu görülmüştür. AKIN evre üç ABH'li hastalarda mortalite, AKIN evre bir ABH'li hastalara göre %60 oranında daha fazla görülmektedir. RIFLE sınıflamasında R'den F'ye ilerledikçe mortalitenin arttığı ve RRT tedavi gereksinimi bulunan hastaların en yüksek mortaliteye sahip oldukları tespit edilmiştir (54).

3. MATERYAL METOD

Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde 2022-2023 yılları arasında, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalına başvuran 84 hastada yapıldı. Cinsiyet ve yaş uyumlu sağlıklı deneklerden kontrol grubu oluşturuldu. Her grup 42 hastadan oluşturuldu.

Çalışmadaki hastalar dahil edilme ve edilmeme kriterlerine göre seçildi. 18- 75 yaş arası ABH gelişmiş, malignitesi, daha önceden transplantasyon öyküsü, ortopedik engeli, nörolojik işlev bozukluğu, aktif enfeksiyonu ve aktif immünolojik hastalığı olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. 18 yaşın altında, 65 yaşın üstünde olan, malignite tanısı olan, daha önceden transplantasyon öyküsü olan, ortopedik engeli olan, nörolojik işlev bozukluğu olan, aktif enfeksiyonu olan, aktif immünolojik hastalığı olan ve kronik renal yetmezliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların sosyodemografik bilgileri (yaş cinsiyet, VKİ, bel çevresi), ek hastalıkları, ABH etiyojisi, sigara ve/veya alkol kullanım durumu, kullandığı ilaçlar kayıt altına alındı. Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubunun takiplerinde rutin olarak kan üre azotu (BUN), kreatinin, üre, sodyum, potasyum (K^+), kalsiyum (Ca^{+2}), fosfor (P^{-3}), bikarbonat düzeyi (HCO_3^-), parathormon (PTH), 25 (OH) vitamin D, albümin düzeylerine bakılarak kayıt altına alındı.

Her iki gruptaki çalışma hastalarından IGF-1 ve Myostatin düzeylerinin değerlendirilmesi amacıyla ikişer tüp kan örneği alındı. IGF-1 için 12 saat açlık sonrası 08:00-10:00 saatleri arasında kan örneği alındı. Bu örnek 30 dakika içinde 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Serum kısmı ependorf tüplerine aktarıldı ve -80 °C'de saklandı. Myostatin için alınan örnek 3600 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Serum kısmı ependorf tüplerine aktarıldı ve -80 °C'de saklandı. Saklanan kan örneklerinden Myostatin ve IGF-I düzeyi çalışıldı.

4. BULGULAR

Çalışma 42'si hasta 42'si kontrol grubunda olmak üzere 84 kişi ile tamamlanmıştır. Çalışma grubunun median (min-max) yaşı 55,0 (21,0-70,0), median (min-max) VKİ değeri 28,1 (20,8-35,6) bulunmuştur. Katılımcıların yarısı kadın yarısı erkektir. Hasta grubunun etiyolojik dağılımı incelendiğinde %42,9'unun prerenal, %45,2'sinin renal ve %11,9'unun da postrenal kaynaklı olduğu gözlemlenmiştir. En sık gözlenen ilk 3 ek hastalık hipertansiyon (%42,9), DM (%20,0) ve koroner arter hastalığıdır (%17,1). Çalışma grubunun %27,4'ünün sigara kullanımı ve %57,1'inin herhangi bir ilaç kullanımı mevcuttur (Tablo 4.1). Hasta grubunun hemogram ve biyokimya değerleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 4.2).

Tablo 0.1. Çalışmadaki Hastaların Demografik Verileri

		n	(%)
Grup	Hasta	42	(50,0)
	Kontrol	42	(50,0)
Yaş	<i>Ortalama ± Standard sapma</i>	51,4 ± 14,3	
	<i>Median (Minimum-Maksimum)</i>	55,0 (21,0-70,0)	
VKİ (kg/m²)	<i>Ortalama ± Standard sapma</i>	28,4 ± 3,6	
	<i>Median (Minimum-Maksimum)</i>	28,1 (20,8-35,6)	
Cinsiyet	Erkek	42	(50,0)
	Kadın	42	(50,0)
Etiyoloji	Prerenal	18	(42,9)
	Renal	19	(45,2)
	Postrenal	5	(11,9)
Ek hastalık öyküsü	HT	15	(42,9)
	DM	7	(20,0)
	KAH	6	(17,1)
	BPH	3	(8,6)
	Epilepsi	1	(2,9)
	Hipotiroidi	1	(2,9)
	Astım	1	(2,9)
Sigara kullanımı	Var	23	(27,4)
	Yok	61	(72,6)
Alkol kullanımı	Var	4	(4,8)
	Yok	80	(95,2)
İlaç kullanımı	Var	24	(57,1)
	Yok	18	(42,9)

(Veriler n=sayı, %=yüzde, ortalama±standart sapma ve median (minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir. VKİ: Vücut Kitle İndeksi, HT:Hipertansiyon, DM:Diabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı, BPH: Benign Prostat Hipertrofisi)

Tablo 0.2. Hasta Grubunun Hemogram ve Biyokimya Değerleri

	Median (Min-Maks)	Ort ± SS
D Vitamini (ng/mL)	10,0 (1,0-68,0)	13,8 ± 14,3
PTH (pg/mL)	70 (5-216)	82 ± 44
WBC (10³/μL)	11415 (5690-21690)	12099 ± 4563
Nötrofil (%)	8915 (3780-18400)	9414 ± 4193
Lenfosit (%)	1340 (250-4250)	1477 ± 914
Hgb (g/dL)	11,9 (7,8-18,0)	12,2 ± 2,6
HCT (%)	34,7 (23,6-86,0)	37,6 ± 10,9
PLT (10³/μL)	281000 (261-577000)	259755 ± 115143

(Veriler median (Minimum-Maksimum) ve ortalama±standard sapma şeklinde verilmiştir. PTH:Parathormon, WBC:Lökosit , Hgb:Hemoglobulin, HCT:Hematokrit, PLT:Platelet sayısı)

Myostatin için hastalık kestiriminde eşik değer belirlenmesi için ROC eğrisi analizi yapılmış olup 125 değeri istatistiksel olarak anlamlı bir eşik değer bulunmuştur. Belirtine değere ait parametreler aşağıdaki Tablo 4.3’de gösterilmiştir.

Tablo 0.3. Myostatin İçin ROC Eğrisi Analiz Sonuçları

	Eşik değer (ng/dL)	SEN	SPE	PPD	NPD	EAA	%95 GA	p
Myostatin	125	83,3	81,0	81,4	82,9	0,91	(0,850-0,968)	<0,001

(SEN: Sensitive, SPE: Spesifite, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer, EAA: Eğri altında kalan alan, %95 GA: %95 Güven aralığı)

Çalışma gruplarında sosyodemografik özellikler incelendiğinde gruplar arasında cinsiyet, yaş, VKİ, ve alkol kullanım oranları benzer bulunurken sigara kullanım oranları hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 4.4).

Tablo 0.4. Sosyodemografik Özelliklere Göre Çalışma Gruplarının Karşılaştırılması

		Hasta		Kontrol		p
		n	(%)	n	(%)	
Cinsiyet	Erkek	20	(47,6)	22	(52,4)	0,663 ^a
	Kadın	22	(52,4)	20	(47,6)	
Yaş	Ortalama ± SS	52,1 ± 15,4		50,8 ± 13,4		0,487 ^b
	Median (Min-Maks)	55,5 (21,0-70,0)		54,0 (22,0-70,0)		
VKİ (kg/m²)	Ortalama ± SS	28,5 ± 3,6		28,4 ± 3,7		0,904 ^b
	Median (Min-Maks)	27,5 (21,2-34,8)		28,3 (20,8-35,6)		
Sigara kullanımı	Var	19	(45,2)	4	(9,5)	<0,001 ^c
	Yok	23	(54,8)	38	(90,5)	
Alkol kullanımı	Var	4	(9,5)	0	(0)	0,116 ^c
	Yok	38	(90,5)	42	(100,0)	

(Veriler ^a Ki-kare testi, ^b Mann Whitney U testi, ^c Fisher testi ile elde edilmiştir. n=sayı, %=yüzde. Yaş ve VKİ için median (Minimum-Maksimum) ve ortalama±standard sapma kullanılmıştır. VKİ:Vücut Kitle İndeksi, SS:Standard Sapma. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir.)

IGF düzeyleri sosyodemografik ve klinik özelliklere göre incelendiğinde etiyoloji ile anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,028$). Anlamlılığın kaynağı post hoc testler ile incelendiğinde renal grupta ortanca IGF-1 düzeyi prerenal gruba göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Diğer ikili kıyaslamalar gruplar arasında benzerdir. Cinsiyet, sigara, alkol ve ilaç kullanımına göre IGF-1 düzeyleri benzerdir (**Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı..5**).

Tablo 0.5. Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerine Göre IGF-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması

		IGF-1 (ng/mL)		P
		Ortalama ± SS	Median (Min-Maks)	
Cinsiyet	Erkek	120 ± 147	101 (15-1000)	0,193 ^a
	Kadın	89 ± 47	87 (18-255)	
Etiyoloji	Prerenal	76 ± 34	74 (16-185)	0,028 ^b
	Renal	50 ± 23	53 (18-98)	
	Postrenal	66 ± 36	91 (15-93)	
Sigara kullanımı	Var	83 ± 46	77 (15-185)	0,100 ^a
	Yok	113 ± 124	101 (18-1000)	
Alkol kullanımı	Var	76 ± 7	77 (66-84)	0,342 ^a
	Yok	106 ± 112	93 (15-1000)	
İlaç kullanımı	Var	65 ± 38	63 (16-185)	0,731 ^a
	Yok	61 ± 22	59 (15-98)	

(Veriler ^a Mann Whitney U testi, ^b Kruskal Wallis testi ile ortalama±standard sapma ve median (minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir. SS:Standart Sapma. İstatistiksel anlamlılık için $p<0,05$ kabul edilmiştir.)

Myostatin düzeyleri sosyodemografik ve klinik özelliklere göre sigara kullananlarda ortanca düzey kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,002$). Cinsiyet, etiyoloji, alkol ve ilaç kullanımına göre myostatin düzeyleri benzerdir (Tablo 4.6).

Tablo 0.6. Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerine Göre Myostatin Düzeylerinin Karşılaştırılması

		Myostatin (ng/dL)		P
		Ortalama ± SS	Median (Min-Max)	
Cinsiyet	Erkek	278 ± 389	121 (46-2063)	0,522 ^a
	Kadın	334 ± 461	145 (54-2053)	
Etiyoloji	Prerenal	292 ± 204	234 (97-931)	0,272 ^b
	Renal	698 ± 686	377 (108-2063)	
	Postrenal	517 ± 477	406 (101-1278)	
Sigara kullanımı	Var	430 ± 466	304 (66-2063)	0,002 ^a
	Yok	260 ± 403	116 (46-2053)	
Alkol kullanımı	Var	315 ± 92	341 (183-397)	0,079 ^a
	Yok	306 ± 435	123 (46-2063)	
İlaç kullanımı	Var	532 ± 547	327 (97-2053)	0,374 ^a
	Yok	463 ± 525	207 (108-2063)	

(Veriler ^a Mann Whitney U testi, ^b Kruskal Wallis testi ile ortalama±standard sapma ve median (minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir. SS:Standart Sapma. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir.)

Çalışma gruplarında biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında hasta grubunda kontrol grubuna göre kreatinini, myostatin, BUN, P ve ürik asit değerleri daha yüksek (tümü için p<0,001), IGF-1, Na, Ca, albümin, pH ve HCO₃ değerleri daha düşük bulunmuştur (Na için p=0,002, diğerleri için p<0,001). K ve Mg düzeyleri istatistiksel olarak gruplar arasında benzerdir. (Tablo 4.7).

Tablo 0.7. Çalışma Gruplarında Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

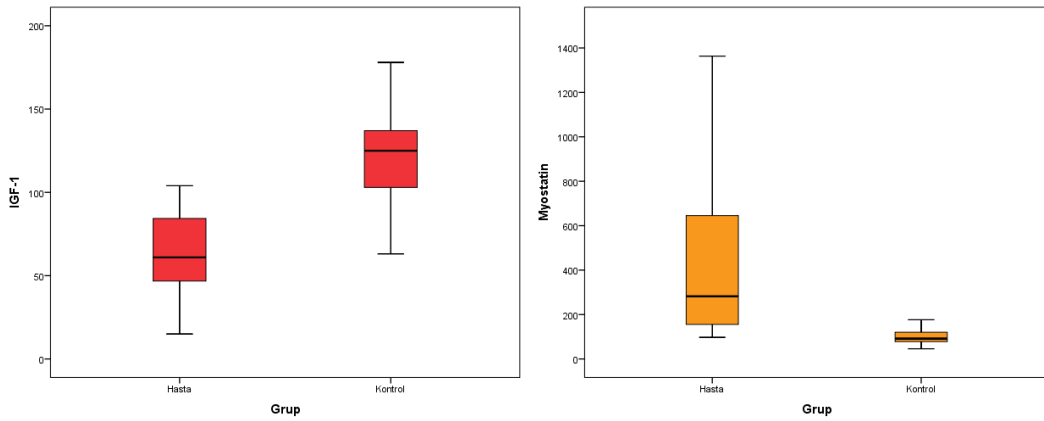
		Hasta	Kontrol	p ^a
Kreatinin (mg/dL)	Ort±SS	4,73 ± 4,51	0,71 ± 0,14	<0,001
	Median (Min-Max)	2,77 (1,50-20,00)	0,69 (0,42-0,96)	
IGF-1 (ng/mL)	Ort±SS	63 ± 32	146 ± 140	<0,001
	Median (Min-Max)	61 (15-185)	125 (63-1000)	
Myostatin (ng/dL)	Ort±SS	502 ± 532	110 ± 58	<0,001
	Median (Min-Max)	282 (97-2063)	91 (46-329)	
BUN (mg/dL)	Ort±SS	62,6 ± 41,7	15,0 ± 11,9	<0,001
	Median (Min-Max)	51,7 (16,4-227,0)	12,8 (5,8-87,0)	
Na (mmol/L)	Ort±SS	135,6 ± 4,9	138,8 ± 2,6	0,002
	Median (Min-Max)	137,0 (124,0-145,0)	138,5 (132,0-144,0)	
K (mmol/L)	Ort±SS	4,6 ± 0,8	4,3 ± 0,4	0,124
	Median (Min-Max)	4,4 (3,3-7,0)	4,3 (3,6-5,0)	

Tablo 4.7. Çalışma Gruplarında Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması (Devamı)

Ca (mg/dL)	Ort±SS	8,3 ± 0,8	9,1 ± 0,4	<0,001
	Median (Min-Max)	8,3 (6,7-9,9)	9,0 (8,3-9,9)	
Albümin (g/dL)	Ort±SS	3,3 ± 0,6	4,3 ± 0,3	<0,001
	Median (Min-Max)	3,3 (2,0-4,4)	4,3 (3,7-5,1)	
P (mg/dL)	Ort±SS	5,5 ± 2,7	3,1 ± 0,7	<0,001
	Median (Min-Max)	5,1 (1,7-15,0)	3,3 (2,0-4,3)	
Ürik Asit (mg/dL)	Ort±SS	8,9 ± 3,1	4,6 ± 1,2	<0,001
	Median (Min-Max)	8,2 (3,7-18,0)	4,4 (2,4-7,9)	
Mg (mg/dL)	Ort±SS	2,15 ± 0,45	2,19 ± 0,35	0,710
	Median (Min-Max)	2,08 (1,15-3,11)	2,00 (1,68-3,00)	
pH	Ort±SS	7,31 ± 0,13	7,40 ± 0,03	<0,001
	Median (Min-Max)	7,34 (6,80-7,45)	7,40 (7,35-7,46)	
HCO₃ (mmol/L)	Ort±SS	18,9 ± 5,7	24,3 ± 1,7	<0,001
	Median (Min-Max)	19,0 (3,0-28,0)	24,1 (20,0-28,6)	

(Veriler ^a Mann Whitney U testi ile ortalama±standart sapma ve median (minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir. Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minumum, Maks:Maksimum, IGF-1: İnsulin benzeri büyüme faktörü-1, BUN:Kan Üre Azotu, Na:Sodyum, K:Potasyum, Ca:Kalsiyum, P:Fosfor, Mg:Magnezyum, HCO₃:Bikarbonat.İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir.)

Hasta ve kontrol gruplarındaki IGF-1 ve myostatin düzeyleri Şekil 4.1’de gösterilmiştir. Hasta grubundaki IGF-1 düzeyinin kontrol grubuna göre düşüklüğü ve myostatin düzeyinin kontrol grubuna göre yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmuştur (Her biri için p<0,05).

**Şekil 0.1.** IGF-1 ve Myostatin Düzeylerinin Çalışma Grupları Arasındaki Karşılaştırması

Tüm çalışma gruplarında IGF-1 ve myostatin ile demografik ve biyokimyasal verilerin korelasyonu incelendiğinde IGF-1 ile kreatinini, myostatin ve BUN arasında güçlü düzeyde negatif yönlü, IGF-1 ile Na, Ca, albümin ve pH arasında orta düzeyde pozitif yönlü, IGF-1 ile yaş arasında zayıf düzeyde negatif yönlü, IGF-1 ile P ve ürik asit arasında orta düzeyde ve negatif yönlü, IGF-1 ile HCO₃ arasında güçlü düzeyde ve pozitif yönlü ilişkiler saptanmıştır. IGF-1 ile incelenen diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (Tablo 4.8).

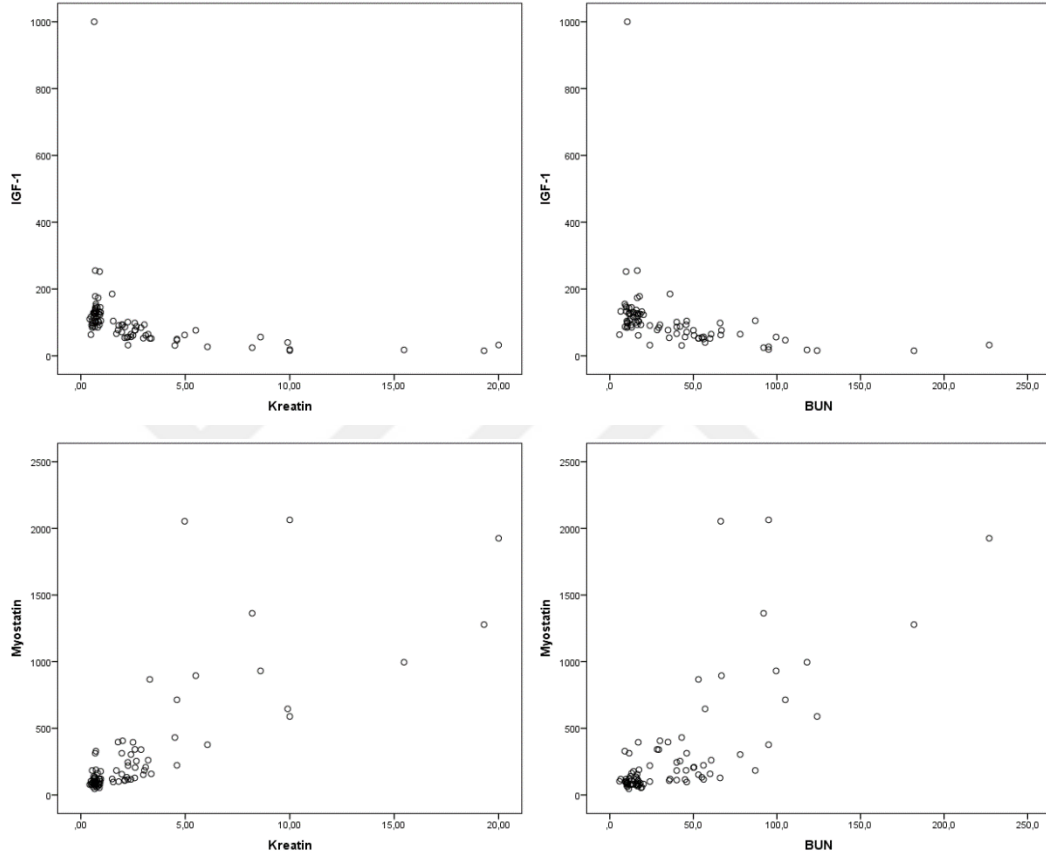
Myostatin ile kreatinin ve BUN arasında güçlü düzeyde pozitif yönlü, myostatin ile Na arasında zayıf düzeyde negatif yönlü, myostatin ile Ca, Albümin, pH ve HCO₃ arasında orta düzeyde negatif yönlü, myostatin ile P ve ürik asit arasında orta düzeyde ve pozitif yönlü ilişkiler saptanmıştır. Myostatin ile incelenen diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (Tablo 4.8).

Tablo 0.8. Çalışma Gruplarında IGF-1 ve Myostatin ile Demografik ve Biyokimyasal Verilerin Korelasyonu

	IGF-1 (ng/mL)		Myostatin (ng/dL)	
	Rho	p ^a	Rho	p ^a
Yaş	-0,228	0,037	0,118	0,284
VKİ (kg/m ²)	-0,117	0,289	-0,018	0,867
Kreatinin (mg/dL)	-0,729	<0,001	0,759	<0,001
IGF-1 (ng/mL)			-0,633	<0,001
Myostatin (ng/dL)	-0,633	<0,001		
BUN (mg/dL)	-0,714	<0,001	0,659	<0,001
Na (mmol/L)	0,325	0,003	-0,262	0,016
K (mmol/L)	-0,155	0,162	0,140	0,207
Ca (mg/dL)	0,495	<0,001	-0,329	0,002
Albümin (g/dL)	0,576	<0,001	-0,487	<0,001
P (mg/dL)	-0,506	<0,001	0,529	<0,001
Ürik Asit (mg/dL)	-0,554	<0,001	0,638	<0,001
Mg (mg/dL)	-0,052	0,637	0,086	0,434
pH	0,446	<0,001	-0,314	0,004
HCO ₃ (mmol/L)	0,644	<0,001	-0,506	<0,001

(Veriler ^a Spearman Korelasyon Analizi ile elde edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir. IGF-1: İnsulin benzeri büyüme faktörü-1, BUN:Kan Üre Azotu, Na:Sodyum, K:Potasyum, Ca:Kalsiyum, P:Fosfor, Mg:Magnezyum, HCO₃:Bikarbonat.)

Tüm hasta gruplarında BUN ve kreatinin düzeylerinin IGF-1 ve myostatin ile ilişkisi Şekil 4.2’de gösterilmiştir. IGF-1 BUN ve kreatinin ile güçlü yönde negatif korelasyon gösterirken, myostatin ise her ikisi ile birlikte güçlü yönde pozitif korelasyon göstermektedir. Bu korelasyon her ikisi için anlamlı kabul edilmiştir (Hepsi için $p=0,001$)



Şekil 0.2. Tüm Çalışma Gruplarında IGF-1 ile Myostatin, BUN ve kreatinin düzeyleri ile ilişkisi

Hasta grubunda IGF-1 ve myostatin ile demografik ve biyokimyasal verilerin korelasyonu incelendiğinde IGF-1 ile yaş, myostatin ve P arasında orta düzeyde negatif yönlü, IGF-1 ile HCO_3 arasında orta düzeyde ve pozitif yönlü ilişkiler saptanmıştır. IGF-1 ile incelenen diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (Tablo 4.9).

Myostatin ile yaş, BUN, P ve ürik asit arasında orta düzeyde ve pozitif yönlü, myostatin ile kreatinin arasında güçlü düzeyde pozitif yönlü, myostatin ile lenfosit ve HCO_3 arasında orta düzeyde negatif yönlü ilişkiler saptanmıştır. Myostatin ile

incelenen diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (Tablo 4.9).

Tablo 0.9. Hasta Grubunda IGF-1 ve Myostatin ile Demografik ve Biyokimyasal Verilerin Korelasyonu

	IGF-1 (ng/mL)		Myostatin (ng/dL)	
	Rho	p ^a	Rho	p ^a
Yaş	-0,328	0,034	0,309	0,047
VKİ (kg/m ²)	-0,120	0,448	0,044	0,784
Kreatinin (mg/dL)	-0,723	<0,001	0,742	<0,001
IGF-1 (ng/mL)			-0,533	<0,001
Myostatin (ng/dL)	-0,533	<0,001		
BUN (mg/dL)	-0,608	<0,001	0,535	<0,001
Na (mmol/L)	0,044	0,782	-0,077	0,626
K (mmol/L)	-0,304	0,053	0,251	0,114
Ca (mg/dL)	0,107	0,500	-0,15	0,342
Albümin (g/dL)	0,034	0,833	0,026	0,875
P (mg/dL)	-0,347	0,024	0,447	0,003
Ürik asit (mg/dL)	-0,301	0,063	0,322	0,046
Mg (mg/dL)	-0,246	0,116	0,249	0,112
pH	0,306	0,049	-0,101	0,526
HCO ₃ (mmol/L)	0,514	0,001	-0,460	0,002
D Vitamini (ng/mL)	-0,127	0,423	0,147	0,353
PTH (pg/mL)	-0,232	0,139	0,185	0,240
WBC (10 ³ /µL)	-0,005	0,976	-0,005	0,976
Nötrofil (%)	-0,045	0,775	0,097	0,540
Lenfosit (%)	0,269	0,085	-0,451	0,003
Hgb (g/dL)	-0,052	0,745	0,012	0,942
HCT (%)	-0,101	0,525	0,009	0,956
PLT (10 ³ /µL)	-0,092	0,564	0,023	0,886

(Veriler ^a Spearman Korelasyon Analizi ile elde edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir. IGF-1: İnsulin benzeri büyüme faktörü-1, BUN:Kan Üre Azotu, Na:Sodyum, K:Potasyum, Ca:Kalsiyum, P:Fosfor, Mg:Magnezyum, HCO₃:Bikarbonat, PTH:Parathormon, WBC:Lökosit , Hgb:Hemoglobulin, HCT:Hematokrit, PLT:Platelet sayısı.)

Kontrol grubunda IGF-1 ve myostatin ile demografik ve biyokimyasal verilerin korelasyonu incelendiğinde IGF-1 ile VKİ arasında orta düzeyde negatif yönlü bir ilişki saptanmıştır. IGF-1 ile incelenen diğer parametreler arasında istatistiksel olarak

anlamli bir korelasyon bulunamamıştır. Myostatin ile Ca arasında orta düzeyde ve pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır. Myostatin ile incelenen diğ er parametreler arasında istatistiksel olarak anlamli bir korelasyon bulunamamıştır (Tablo 4.10).

Tablo 0.10. Kontrol Grubunda IGF-1 ve Myostatin ile Demografik ve Biyokimyasal Verilerin Korelasyonu

	IGF-1 (ng/mL)		Myostatin (ng/dL)	
	Rho	p ^a	Rho	p ^a
Yaş	-0,251	0,108	-0,120	0,451
VKİ (kg/m ²)	-0,306	0,049	-0,111	0,485
Kreatinin (mg/dL)	0,288	0,064	0,091	0,567
IGF-1 (ng/mL)			0,122	0,441
Myostatin (ng/dL)	0,122	0,441		
BUN (mg/dL)	-0,008	0,958	-0,155	0,326
Na (mmol/L)	0,092	0,563	0,023	0,883
K (mmol/L)	0,205	0,193	-0,211	0,181
Ca (mg/dL)	0,217	0,167	0,318	0,040
Albümin (g/dL)	0,033	0,837	0,254	0,105
P (mg/dL)	0,143	0,366	-0,126	0,426
Ürik asit (mg/dL)	0,253	0,106	0,017	0,917
Mg (mg/dL)	-0,050	0,755	0,121	0,444
pH	-0,063	0,692	0,007	0,965
HCO ₃ (mmol/L)	0,233	0,137	0,062	0,695

(Veriler ^a Spearman Korelasyon Analizi ile elde edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir. GF-1: İnsulin benzeri büyüme faktörü-1, BUN:Kan Üre Azotu, Na:Sodyum, K:Potasyum, Ca:Kalsiyum, P:Fosfor, Mg:Magnezyum, HCO₃:Bikarbonat)

Myositatin yüksekliğini (Myostatin≥125 ng/dL) belirleyen bağımsız faktörlerin tespiti için hem tek değışkenli hem de çok değışkenli Lojistik Regresyon Analizi yapılmıştır. Tek değışkenli analizlerde sigara kullanımı [OR (%95GA):2,641 (1,094-6,371), p:0,031], kreatinin [OR (%95GA):1,443 (1,144-1,820), p:0,002], BUN [OR (%95GA):1,020 (1,008-1,033), p:0,001] ve ürik asit [OR (%95GA):1,076 (1,010-1,146), p:0,023] anlamli birer faktör bulunurken çok değışkenli analizlerde sadece kreatinin [OR (%95GA): 8,673 (2,532-29,702), p:0,001] bağımsız bir belirleyici bulunmuştur (**Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı.**).

Tablo 0.11. Myositatin Yüksekliğini Belirleyen Risk Faktörleri

	Univariate		Multivariate*	
	OR (%95 GA)	P	OR (%95 GA)	P
Cinsiyet (kadın)	1,332 (0,565-3,135)	0,513		
Yaş	1,001 (0,993-1,009)	0,758		
VKİ	1,002 (0,987-1,017)	0,818		
Sigara (kullanıyor)	2,641 (1,094-6,371)	0,031	2,478 (0,631-9,736)	0,194
Kreatinin	1,443 (1,144-1,820)	0,002	8,673 (2,532-29,702)	0,001
P	1,096 (0,998-1,204)	0,054	0,611 (0,369-1,013)	0,056
Ürik asit	1,076 (1,010-1,146)	0,023	0,852 (0,634-1,145)	0,288
BUN	1,020 (1,008-1,033)	0,001		
Na	1,000 (0,997-1,003)	0,906		
K	1,016 (0,923-1,118)	0,751		
Ca	0,999 (0,951-1,049)	0,956		
Albümin	0,973 (0,870-1,089)	0,638		
Mg	1,023 (0,843-1,242)	0,817		
pH	1,005 (0,948-1,065)	0,859		
HCO₃	0,993 (0,974-1,012)	0,465		

(* BUN değerleri ile kreatinin değeri arasında yüksek düzeyde korelasyon bulunduğu için modele alınmamıştır. VKİ: Vücut Kitle İndeksi, P: Fosfor, BUN: Kan Üre Azotu, Na:Sodyum, K:Potasyum, Ca:Kalsiyum, Mg:Magnezyum, HCO₃: Bikarbonat)

5. TARTIŞMA

ABH'de IGF-1 ve myostatin düzeyinin incelendiği çalışmamızda 84 hastanın ortalanca (min-max) yaşı 55,0 (21,0-70,0) ve ortalanca VKİ değeri 28,1 (20,8-35,6) idi. Cinsiyet dağılımı homojen olan çalışmamızda her grupta 42 katılımcı olmak üzere sağlıklı katılımcılardan (Kontrol Grubu) ve ABH tanılı hastalardan (Hasta grubu) iki grup oluşturulmuştur. ABH'nin etiyojisinde en sık renal (%45,2) ve prerenal (%42,9) sebepler tespit edilirken, postrenal nedenler çalışma grubundaki tüm hastalar içerisinde ABH için en az etiyojik neden (%11,9) olarak tespit edilmiştir. Sosyodemografik özellikler açısından sadece sigara kullanım öyküsü kontrol grubuna göre hasta grubunda daha fazla olduğu ve anlamlı fark oluşturduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Roc eğri analizinde ise myostatin için anlamlı eşik değeri 125 ng/dL olduğu tespit edilmiştir.

IGF-1 ve myostatin düzeylerinin sosyodemografik ve klinik özelliklere göre ayrı ayrı incelenmesinde IGF-1'in sadece etiyojik nedenler içerisinde renal sebeplerle ve myostatin düzeylerinin ise sadece sigara kullanım öyküsü bulunanlarda anlamlı fark oluşturduğu görülmüştür (Sırasıyla $p=0,028$, $p=0,002$).

Gruplar arasında biyokimyasal belirteçler açısından yapılan karşılaştırmada hasta grubunda kontrol grubuna göre kreatinin, myostatin, BUN, P ve ürik asit değerlerinin yüksek olduğu (tümü için $p<0,001$) bununla birlikte IGF-1, Na, Ca, albümin, pH ve HCO_3 değerleri düşük olduğu görülmüştür (Na için $p=0,002$, diğerleri için $p<0,001$). Bununla birlikte hasta grubunda kontrol grubuna göre IGF-1 düşüklüğü ve myostatin yüksekliği anlamlı tespit edilmiştir (Her biri için $p<0,05$).

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar içerisinde IGF-1 ile kreatinin, myostatin, BUN P, ürik asit ve yaş arasında negatif korelasyon görülürken, Na, Ca, albümin ve pH arasında ise pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir (Her biri için $p<0,05$). Myostatin açısından ise Na, Ca, albümin, pH ve HCO_3 arasında negatif korelasyon görülürken, kreatinin, BUN, P ve ürik asit arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir (Her biri için $p<0,05$).

Gruplar içerisinde ise hasta grubunda IGF-1 ile yaş, myostatin ve P arasında negatif korelasyon bulunurken IGF-1 ile HCO₃ arasında pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur (Her biri için p<0,05). Hasta grubunda myostatin düzeyleri açısından ise yaş, BUN, P, ürik asit ve kreatinin ile myostatin düzeyleri arasında pozitif korelasyon, myostatin düzeyi ile lenfosit ve HCO₃ arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür (Her biri için p<0,05). Kontrol grubunda IGF-1 düzeyleri ile sadece VKİ arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir (p<0,05). Myostatin düzeyleri açısından ise sadece Ca ile pozitif korelasyon olduğu görülmüştür (p<0,05).

Myostatin yüksekliğini belirleyen faktörler içerisinde sigara kullanımı [OR (%95GA):2,641 (1,094-6,371), p:0,031], kreatinin [OR (%95GA):1,443 (1,144-1,820), p:0,002], BUN [OR (%95GA):1,020 (1,008-1,033), p:0,001] ve ürik asitin [OR (%95GA):1,076 (1,010-1,146), p:0,023] tek değişkenli risk faktörlerini oluştururken, çok değişkenli analizlerde sadece kreatinin [OR (%95GA): 8,673 (2,532-29,702), p:0,001] bağımsız bir belirleyici olduğu bulunmuştur.

Literatürde ABH ile serum IGF-1 düzeyini araştıran çalışmalar çok az bulunmaktadır. Bunun yerine KBY tanısı almış hastalarda IGF-1 düzeyinin etkileri araştırılmıştır. ABH ile serum IGF-1 düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalardan biri Guimaraes S.M. ve ark. (55) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda ABH ile IGF-1 düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Çalışmada 56 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 58,1±16,3 ve %64,3'ü erkek hastalardan oluşmuştur. Hastaların %69,6'sında iskemiğe bağlı ABH geliştiği tespit edilmiştir. Hastaların bazal serum IGF-1 düzeyi 55,2±31,3 ng/dL olduğu belirtilmiştir. Yaşayan ve hayatını kaybeden hastalar arasında transferrin, lenfosit, albümin, IGF-1 ve kolesterol düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bununla birlikte serum IGF-1 düzeyinin medyan değeri 50,6 ng/dL ve albümin medyan değeri 2 g/dL olduğu tespit edilmiştir. Buna göre serum IGF-1, kolesterol ve albümin düzeylerinin hayatını kaybeden hastalarda daha düşük olduğu görülmüştür. Serum IGF-1 düzeyi ≤50,6 ng/dL olan hastaların büyük bir çoğunluğunda (%85,7) ve serum albümin değeri ≤2 g/dL olan hastaların %74,2'sinde mortalite gelişmiştir. Sonuç

olarak düşük serum IGF-1 düzeyinin ve albümin düzeyinin ABH tanısı almış hastalarda mortalite prediktifliğinin olduğu tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara benzer şekilde, IGF-1 ile kreatinini düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu ve ABH tanısı almış hastalarda serum IGF-1 düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür. Bununla birlikte IGF-1 ile albümin arasındaki pozitif korelasyonun olması ABH tanılı hastalarda IGF-1 ile albümin düşüklüğünün görülmesini desteklemiştir.

Chen Z. ve ark. (56), KBH tanısı almış hastalarda düşük serum IGF-1 düzeylerinin etkileri araştırılmıştır. Bu çalışma Evre 3-4-5 KBH tanısı almış, periton ve hemodiyaliz uygulanan toplamda 685 hasta ile yapılmıştır. Çalışmadaki hastaların medyan yaşı 58 ve %62'si erkeklerden oluşturulmuştur. IGF-1 için eşik değer 161 ng/mL olarak belirlenmiştir. Çalışmadaki hastalar IGF-1 düzeyine göre iki grup ayrılarak demografik verileri karşılaştırılmıştır. Düşük serum IGF-1 düzeyine sahip hastaların yüksek serum IGF-1 düzeyine sahip hastalara göre yaşları ve sigara kullanım öyküsü anlamlı daha yüksek, VKİ'leri, serum albümin ve kreatinini düzeyleri anlamlı daha düşük olduğu görülmüştür. IGF-1'in çok değişkenli regresyon analizlerinde albümin, kreatinin, Ca, P ve VKİ ile pozitif; yaş, IL-6, DM ve sigara ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların tamamı ABH tanısı alan hastalarla yapılmasından dolayı bu çalışmadan tasarım olarak farklı olduğunu belirtmek gerekir. Bizim çalışmamızda ABH tanılı hasta ile kontrol gruplarının karşılaştırılmasında IGF-1'in kreatinini, myostatin, BUN, P, ürik asit ve yaş ile negatif korelasyon Na, Ca, albümin ve pH ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Çalışmamızdaki kontrol grubunda bulunan hastaların serum IGF-1 düzeyi ile VKİ arasındaki negatif korelasyon bu çalışmadan farklı olan diğer bulgumuzu oluşturmuştur.

Serum IGF-1 düzeyi etkileyen birçok parametre bulunmaktadır. Bancu I. ve ark. (57), obeziteye bağlı nefropatide düşük IGF-1 düzeyinin etkileri ve bunu etkileyen faktörleri incelemişlerdir. Çalışmaya katılan hastaların yaşları $42,4 \pm 9,45$ ve %62,5'i

kadın hastalardan oluşturulmuştur. Hastaların demografik verileri renal patoloji varlığına göre karşılaştırılmıştır. Herhangi bir renal patolojisi olmayan hastalarda yaş ve VKİ daha düşük, kreatinini klirensi daha yüksek tespit edilmiş. Bununla birlikte serum IGF-1 düzeyinin yaş, insülin düzeyi ve kreatinini klirensi ile negatif korelasyon gösterdiği görülmüştür. Ayrıca aynı çalışmada renal patolojisi bulunan hastaların bulunmayanlara göre serum IGF-1 düzeylerinin daha düşük olduğu ve anlamlı fark oluşturduğu belirtilmiştir.

Bu çalışma bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulardan yaş, kreatinini ve VKİ ile IGF-1 düzeyi arasında negatif korelasyonun olduğunu desteklemektedir. Bunun yanında ABH tanısı almış hasta grubunun kontrol grubuna göre daha düşük serum IGF-1 düzeyine sahip olması bu çalışmadaki verilerle tutarlı görülmektedir

Myostatin iskelet kaslarında sentezlenen ve serum düzeyi böbrek fonksiyonlarından etkilenebilen bir proteindir. Serum myostatin düzeyi karaciğer, böbrek, kalp, akciğer gibi önemli organ veya sistemlerin etkilenmesi sonucu da değişebilmektedir. Ju C.R. ve ark (58) tarafından yapılan bir çalışmada kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) tanısı bulunan hastalarda iskelet kas kaybı ve serum myostatin düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışma KOA tanısı bulunan 71 hasta ve 60 sağlık gönüllü bireyler üzerinde yapılmıştır. KOA tanısı bulunan hastalarda serum myostatin düzeyinin anlamlı şekilde yüksek olduğu ve iskelet kas kütlelerinin anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir. Bunun nedeni olarak sağ kalp yetmezliğine bağlı gelişen kardiyak depresyonun kardiyomyositleri etkilemesi ve sonuç olarak myostatin düzeylerinin yükselmesine neden olduğu belirtilmiştir. Wang Q. ve ark. (59) tarafından yapılan başka bir çalışmada konjestif kalp yetmezliği (KKY) ile serum myostatin düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada Fried'in zayıflık ölçeğiyle iki gruba ayrılmıştır. Bu ölçekte beş parametre değerlendirilmiştir. Bunlar son yılda >%5 veya 4,5 kg fazla kilo kaybı, yürüme süresi, kavrama gücü, fiziksel aktivite ve yorgunluktur (60). Bu ölçüğe göre KKY tanılı hastaların 29'u zayıf grupta 46'sı zayıf olmayan grupta yer almıştır. Yapılan karşılaştırmada zayıf grup içerisindeki KKY tanılı hastalarda serum myostatin düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni kalp kasının etkilenmesine bağlanılmıştır. Martin Gonzalez C. ve ark. (61) tarafından yapılan bir çalışmada alkol kullanımı, karaciğer fonksiyonları ve serum

myostatin düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada aşırı alkol tüketimi olan 59 hasta ve 18 sağlıklı gönüllü bireyler arasında yapılmıştır. Serum myostatin düzeyinin alkol tüketen grupta daha düşük olduğu görülmüştür. Serum myostatin düzeylerinin karaciğer fonksiyonları gösteren protrombin, bilirubin ve albümin ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir. Fakat toplam vücut yağ oranı ve VKİ ile serum myostatin düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Ruiz-Margain A. ve ark. (62) tarafından yapılan bir çalışmada akut-kronik karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda serum myostatin düzeyini etkileyen faktörler üzerinde durulmuştur. Serum myostatin düzeylerinin sarkopeni varlığında daha düşük düzeylerde olduğu görülmüştür. Bununla birlikte karaciğer yetmezliğini derecelendiren CHILD, MELD gibi farklı skorlama sistemleri ile negatif korelasyon gösterdiği görülmüştür. Hastalık şiddeti arttıkça serum myostatin düzeylerinin azaldığı belirtilmiştir. Kurose S. ve ark. (63) tarafından yapılan başka bir çalışmada obez hastalarda serum myostatin düzeyini etkileyen faktörler üzerinde durulmuştur. VKİ $37,2 \pm 8,0$ kg/m² olan 148 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Serum myostatin düzeylerinin yüksek olduğu obez hastalarda cinsiyet alt gruplarında yapılan karşılaştırmada serum myostatin düzeylerinin erkek obez hastalarda kadın obez hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Serum myostatin düzeyini etkileyen faktörler içerisinde ise yaş, cinsiyet, CRP, leptin ve apendiküler yağsız kütle risk faktörlerini oluşturduğu tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda ise ABH tanılı hastalarda serum myostatin düzeyini etkileyen faktörler değerlendirildi. Buna göre literatürdeki çalışmalardan farklı olarak serum myostatin yüksekliğini belirleyen faktörler içerisinde sigara kullanımı, kreatinin, BUN ve ürik asit bulundu. Çok değişkenli risk faktörlerinin içerisinde sigara kullanımı, BUN ve ürik asitin etkisi olmasa da sadece kreatinin serum myostatin düzeyini etkileyebilen bağımsız risk faktörü olduğu tespit edildi.

KBH tanılı hastalarda myostatin düzeyi ile kas kütlesi arasında birçok araştırma yapılmıştır. Bu araştırmalardan birinde KBH tanısı bulunan hastalarda gelişen inflamasyonun performans ve fonksiyonelliğe olan etkisi araştırılmak istenilmiştir. Bu çalışmaya 110 hasta dahil edilmiştir. Bunların büyük çoğunluğu %76,3'ü KBH tanısı almış Evre 3-5 arasındaki hastalardan oluşturulmuştur. Çalışmaya

dahil edilen hastaların yaş ortalaması KBH tanılı hastalar için 62 ± 13 yıl iken, KBH tanısı olmayan hastalar için 43 ± 18 yıl olduğu görülmüştür. Kreatinin ve üre düzeyleri KBH tanılı hasta grubunda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada sistemik inflamatuvar belirteçlerden IL-6, IL-10 ve myositatin düzeylerinin KBH tanılı hastalarda anlamlı daha yüksek olduğu görülmüştür. Bununla birlikte myostatin mRNA ekspresyonunun KBH tanılı hastaların kas içi biyopsilerinde 32,8 kat daha fazla arttığı görülmüştür (64).

Bizim çalışmamızdaki kontrol grubuyla hasta grubu arasında yaptığımız karşılaştırmanın sonuçlara benzer şekilde ABH tanılı hastalarda serum kreatinin ve myostatin düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür. Bunun yanında BUN, P ve ürik asit değerlerinin hasta grubunda yüksek olduğu ve IGF-1, Na, Ca, albümin, pH ve HCO_3 düzeylerinin sağlıklı gönüllülerde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Yılmaz M.I. ve ark.(65)'nin yaptığı bir çalışmada KBH tanısı almış diyabetik hastaların myositatin ve endotel fonksiyonları ölçülmüştür. Bu çalışma 156'sı DM'ye sekonder KBH evre 1 hasta ve 38'i sağlıklı gönüllülerden olmak üzere toplamda 194 hastada yapılmıştır. Demografik veriler içerisinde yaş, cinsiyet, GFR ve VKİ açısından gruplar arasında fark tespit edilememiştir. Fakat diyabetik hasta grubunda 24 saatlik proteinüri, myostatin, kreatinin kinaz, miyogloblin ve serum albümin düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve anlamlı fark oluşturduğu görülmüştür.

Bu çalışma hasta örneklem açısından yaptığımız çalışmaya göre tasarımsal farklılıklar içerse de yaptığımız çalışmaya benzer şekilde hasta grubunda kontrol grubuna göre kreatinin, myostatin, BUN, P ve ürik asit değerlerinin yüksek olduğu görülmüştür. Fakat bununla birlikte IGF-1, Na, Ca, albümin, pH ve HCO_3 değerleri düşük olduğu ve serum albümin düzeyindeki anlamlı düşüklüğün bu çalışmaya göre farklı olduğu görülmüştür.

Böbrek fonksiyon bozuklukları serum myositatin seviyesini etkilemektedir. Yano Ş. ve ark. (66) tarafından yapılan çalışmada serum myositatin düzeylerinin ölçümü ile böbrek fonksiyonları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışma, 58 erkek ve 66 kadın hastadan oluşan 124 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Tüm hastaların serum

myostatin düzeyi 12,4 ng/mL ile 10,64 ng/mL arasında ve medyan myostatin düzeyinin 3,34 ng/mL olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte serum myositatin düzeyinin kreatinin klirensi ve tahminin GFR ile negatif korelasyon gösterdiği ve VKİ ile zayıf pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesine bakılmaksızın myositatin düzeyinin yükseldiği doğrulanmıştır.

Bu çalışmadaki sonuçlar yaptığımız çalışmadaki verilerle uyumlu olmakla birlikte myostatin düzeyini etkileyen başka parametrelerin tespit edilmesi bu çalışmadaki farklılıklarımızı ortaya çıkarmıştır. Bizim çalışmamızdaki ABH tanısı bulunan hastaların sağlıklı gönüllülerle yapılan karşılaştırılmasında kreatinini, myostatin, BUN, P ve ürik asit değerlerinin yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca ABH tanısı bulunan hastalarda myostatin düzeyleri yaş, BUN, P, ürik asit ve kreatininin ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Tek değişkenli regresyon analizinde myositatin düzeyi için sigara kullanımı, kreatinini, BUN ve ürik asit risk faktörlerini oluştururken, çok değişkenli analizlerde sadece kreatinini bağımsız bir belirleyici olduğu bulunmuştur.

Lee S.M. ve ark.(67) tarafından yapılan bir çalışmada böbrek fonksiyonlarındaki azalmanın serum myostatin düzeyine olan etkileri araştırılmıştır. Çalışmaya 150 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmadaki hastaların yaş ortalamaları $65 \pm 10,6$ yıl ve %64,7'si erkeklerden oluşturulmuştur. Ortalama serum myostatin düzeyi $4,8 \pm 2$ ng/dL ve indoksil sülfat seviyesi $0,5 \pm 0,4$ mg/dL olduğu rapor edilmiştir. Ortalama myostatin düzeyine göre iki gruba ayrılan hastalarda myositatin düzeyi yüksek olanların VKİ, BUN ve kreatinin düzeylerinin de yüksek olduğu görülmüştür. Fakat anlamlı fark bunlar arasında sadece kreatinin yüksekliğiyle olduğu görülmüştür. Bunun yanında myostatin düzeyi ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki kreatinin ile herhangi bir korelasyon bulunmamıştır.

Bu çalışma yaptığımız çalışmaya göre bazı farklılıklar içermektedir. Yaptığımız çalışmada benzer şekilde böbrek fonksiyon bozukluğunun artması ile serum myositatin düzeyi yükselmiştir. Bunun yanında serum myostatin düzeyini etkileyen faktörler içerisinde kreatinin bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür. Bu farklılıklarının çalışma tasarımında bizim çalışmamızdan farklı olarak sadece KBH

tanısı olan hastalar üzerinde yapılmış olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Böbrek fonksiyonları ve myostatin düzeyinin incelendiği başka bir çalışma Koyun D. ve ark. (68) tarafından yapılmıştır. Bu çalışma 140 hemodiyaliz hastası ve myostatin düzeylerinin karşılaştırmak amacıyla 38 sağlıklı gönüllülerden oluşturulmuştur. Hemodiyaliz hasta grubundaki hastaların yaşları $53,96 \pm 13,6$ yıl ve serum myostatin düzeyleri $40,18 \pm 8,36$ ng/mL olduğu görülmüştür. Hasta grubunda serum myostatin düzeyinin yüksek olduğu ve anlamlı fark oluşturduğu belirtilmiştir.

Bu çalışmadaki sonuçlar yaptığımız çalışmaya benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda da hasta grubunda serum myostatin düzeyi yüksek ve anlamlı fark oluşturmuştur.

Literatürde myostatin düzeyini etkileyen parametreler üzerine etkisini araştıran çalışmalardan biri Lee SM. ve ark. (69) tarafından yapılmıştır. En az altı ay renal replasman tedavisi alan 20 yaşından büyük hastalarda myostatin düzeyi ile abdominal aort kalsifikasyonu arasındaki ilişki araştırılmak istenilmiştir. Bu çalışmaya toplamda 71 hasta dahil edilmiştir. Serum myositatin düzeyi için 5 ng/mL referans değer olarak kabul edilmiştir. Buna göre yüksek myostatin düzeyi veya düşük myostatin düzeyi olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Hastaların demografik verilerinin karşılaştırılmasında yaş ile myostatin düzeyleri arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. Bununla birlikte yaş, cinsiyet, tercih edilen renal replasman tedavi yöntemi ve abdominal aort kalsifikasyon derecesi serum myositatin yüksekliğine neden olan bağımsız risk faktörleri olduğu tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda ise serum myostatin düzeyleri ile yaş arasında bu çalışmaya benzer şekilde anlamlı ilişki ortaya çıkmıştır. Ayrıca myostatin yüksekliğini belirleyen faktörler içerisinde bizim çalışmamızda sigara kullanımı, kreatinini, BUN ve ürik asitin risk faktörlerini oluşturduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma altı ay süre boyunca renal replasman tedavisi alan hastalarla yapıldığından dolayı sonuçlarımızın kısmi tutarsızlığının nedeni hasta örneklem yöntemlerimizin farklı olmasına bağlamaktayız.

Yamada S. ve ark. (70) tarafından yapılan başka bir çalışmada periton diyalizi uygulanan hastalarda serum myostatin düzeylerini etkileyen risk faktörleri üzerinde durulmuştur. Bu çalışma toplamda 69 hastadan oluşturulmuştur. En az altı ay süre ile periton diyalizi alan 18 yaşından büyük hastalar dahil edilmiştir. Çalışmadaki hastaların ortalama yaşları 56 ± 14 yıl ve %36'sı kadınlardan oluşturulmuştur. Medyan serum myostatin düzeyi $7,59 \pm 3,37$ ng/mL olarak tespit edilmiştir. Yapılan bu çalışmada serum myositatin düzeyinin yaşla negatif ilişkili olduğu ve cinsiyete göre erkeklerde daha fazla yükseldiği belirlenmiştir. Biyokimyasal belirteçlerden serum CRP düzeyinin negatif korelasyon gösterdiği fakat albümin ve minerallerden oluşan diğer parametrelerin myositatin yüksekliği ile herhangi bir ilişkisinin olmadığı görülmüştür.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre bizim çalışmadan bazı farklılıkları bulunmaktadır. En önemli farklılık periton diyalizi yapılan hastalardan yapılmış olmasıdır. Buna göre sonuçlarımızda tutarsızlık görülebilmektedir. Bunun yanında bu çalışmada biyokimyasal mineraller ve myostatin düzeyli ile herhangi bir ilişki kurulamamıştır. Fakat bizim çalışmamızda myostatin düzeyleri açısından yaş, BUN, P, ürik asit ve kreatinin ile pozitif korelasyon, lenfosit ve HCO_3 arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir.

Hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastalarda serum myostatin düzeyinin incelendiği başka bir çalışmaya toplam 37 hasta dahil edilmiştir. Yaş ortalaması $69,6 \pm 15$ yıl ve çoğunluğu erkeklerden oluşmuştur. Ortalama VKİ $26,4 \pm 4,2$ kg/m^2 ve etiyolojik nedenler içerisinde en çok hipertansiyon (%86) tespit edilmiştir. Serum myostatin düzeyi ise ortalama $4,7 \pm 2,8$ ng/mL olarak tespit edilmiştir. Renal replasman tedavi öncesi kontrol grubu ile hemodiyaliz uygulanan grubun karşılaştırmasında anlamlı bir fark görülmemişken, diyaliz sonrası myositatin düzeylerinin anlamlı düştüğü tespit edilmiştir. Diyaliz öncesinde serum myostatin düzeylerinin albümin ve P ile pozitif korelasyon ve yaş, VKİ ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (71).

Bizim çalışmamızda ise serum myostatin düzeyleri açısından yaş, BUN, P, ürik asit ve kreatinin ile pozitif korelasyon, lenfosit ve HCO_3 arasında negatif korelasyon

gösterdiği tespit edilmiştir. Bu farklılık az örneklem ve renal replasman tedavisi alan hastalara bağlı oluştuğunu düşünmekteyiz.

Serum myokin düzeyleri ile böbrek fonksiyonlarının karşılaştırıldığı tanımlayıcı kesitsel çalışmaların biri Han D.S. ve ark (72) tarafından yapılmıştır. Bu çalışma; 41 sağlıklı gönüllü kişi, 31 düşük akımlı hemodiyaliz tedavisi alan hasta ve 29 yüksek akımlı hemodiyaliz tedavisi alan hasta arasında yapılmıştır. Demografik verilerin karşılaştırılmasında kontrol grubuna göre hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastaların yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Bununla birlikte hemodiyaliz tedavisi alan hasta grubunda VKİ'nin anlamlı daha düşük olduğu görülmüştür. Serum myostatin düzeyi kontrol grubunda $32,5 \pm 27,9$ ng/mL iken yüksek akımlı hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda $38,8 \pm 12,1$ ng/mL ve düşük akımlı hemodiyaliz alan hasta grubunda $14,7 \pm 8,6$ ng/mL olduğu görülmüştür. Serum IGF-1 düzeyleri ise sırasıyla 133 ± 38 ng/mL, 111 ± 34 ng/mL ve 108 ± 40 ng/mL olarak tespit edilmiştir. Serum myositin düzeyinin kontrol grubuna göre hemodiyaliz tedavisi uygulanan grupta düşük olmasının sebebi diyaliz moduna bağlanılmıştır. Fakat yüksek akımlı hemodiyaliz tedavisi alan hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek serum myostatin düzeyi anlamlı fark oluşturmuştur. Bununla birlikte renal replasman tedavisi alan hastaların serum IGF-1 düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ve anlamlı fark oluşturduğu görülmüştür. Serum myostatin düzeyini etkileyen parametreler içerisinde kontrol grubu içerisinde yaşla negatif korelasyon, hemodiyaliz tedavisi alan hastaların için yüksek akım diyaliz moduyla ve VKİ ile pozitif korelasyon ve tüm grup içerisinde ise yaş ve yüksek akım diyaliz moduyla pozitif korelasyon göstermiştir. Serum IGF-1 düzeyi için ise kontrol grubu ve hemodiyaliz tedavisi alan hastaların için yaşla pozitif korelasyon ve tüm gruplar için ise yaş ve hemodiyaliz ile pozitif korelasyon göstermiştir. Serum myostatin yüksekliği için kontrol grubunda yaşın, hemodiyaliz alan hastalarda diyaliz modunun ve tüm grup içerisinde sadece yaş ve diyaliz modunun bağımsız risk faktörlerini oluşturduğu görülmüştür.

Serum myokin düzeylerinin ölçüldüğü başka bir çalışma Shimohata H. ve ark.(73) tarafından yapılmıştır. Hemodiyaliz tedavisi alan 117 hastanın serum IGF-1 ve myostatin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bununla birlikte serum myokin düzeylerine etki eden diğer parametreler tespit edilmiştir. Hastaların yaşları 58.9 ± 12.1 yıl ve

büyük çoğunluğu erkeklerden oluşmuştur. Serum myositatin düzeyi 5424 ± 2887 pg/mL ve serum IGF-1 düzeyi 156.8 ± 70.7 ng/mL olduğu tespit edilmiştir. Serum myositatin düzeyi erkek ve DM'si olmayan hastalarda kadın ve DM'si olan hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Serum IGF-1 düzeyi için benzer bir fark ortaya çıkmamıştır. Serum myostatin düzeyi vücut hücre kütlesi, kol kas çevresi ve bazal metabolik hız ile pozitif korelasyon göstermiştir. Serum IGF-1 düzeyi ise VKİ ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bununla birlikte serum myostatin düzeyi kreatinin, kreatinin kinaz ve albümin ile pozitif, yaş ve CRP ile negatif korelasyon göstermiştir. Serum IGF-1 düzeyi ise BUN, kreatinin, transferrin, kolesterol, LDL ve trigliseritle pozitif, yaşla negatif korelasyon göstermiştir.

Serum myokin düzeylerinin ölçüldüğü bu iki çalışmaya göre yaptığımız çalışmada hasta grubunda kontrol grubuna göre kreatinini, myostatin, BUN, P ve ürik asit değerlerinin yüksek ve IGF-1, Na, Ca, albümin, pH ve HCO_3 değerleri düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca tüm hastalar içerisinde IGF-1 ile kreatinini, myostatin, BUN P, ürik asit ve yaş arasında negatif korelasyon görülürken, Na, Ca, albümin ve pH arasında ise pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir Myostatin açısından ise Na, Ca, albümin, pH ve HCO_3 arasında negatif korelasyon görülürken, kreatinini, BUN, P ve ürik asit arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Sadece hasta grubunda IGF-1 ile yaş, myostatin ve P arasında negatif korelasyon bulunurken IGF-1 ile HCO_3 arasında pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur. Myostatin düzeyleri açısından ise yaş, BUN, P, ürik asit ve kreatinin ile myostatin düzeyleri arasında pozitif korelasyon, myostatin düzeyi ile lenfosit ve HCO_3 arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür. Myositatin yüksekliğini belirleyen risk faktörlerinin ise sigara kullanımı, kreatinin, BUN ve ürik asitin olduğu tespit edilmiştir.

Yaptığımız çalışmanın belirli sınırlılıkları mevcuttur. Tek merkezli ve küçük hasta popülasyonunda yapılması en önemli sınırlılıklarını oluşturmaktadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre ABH'de serum myostatin düzeyi yükselmekte ve serum IGF-1 düzeyi düşmektedir. Sigara kullanımı, kreatinin, BUN ve ürik asit serum myostatin düzeyini yükselten risk faktörleridir. Bununla birlikte;

- ABH tanısı bulunan hastalarda IGF-1 ile yaş, myostatin ve P arasında negatif korelasyon görülmektedir.
- ABH tanısı bulunan hastalarda IGF-1 ile HCO₃ arasında pozitif korelasyon görülmektedir.
- ABH tanısı bulunan hastalarda myostatin ile yaş, BUN, P, ürik asit ve kreatinin arasında pozitif korelasyon görülmektedir.
- ABH tanısı bulunan hastalarda myostatin ile lenfosit ve HCO₃ arasında negatif korelasyon görülmektedir.
- Yapılan ROC analizine göre myostatin cut-off değeri 125 olarak bulunmuştur.

Yaptığımız çalışmada ABH tanısı bulunan hastalarda tüm etkenlerden bağımsız olarak serum myostatin düzeyinin yükseldiği ve IGF-1 düzeyinin düştüğünü ortaya koyduk. Fakat ABH tanılı hastaların takiplerinde bu iki parametrenin serum düzeyleri kontrol edilmedi. Bu parametrelerin kreatinin değerleri normale gelen ABH tanılı hastalarda beklenen normal düzeylere gelip gelmediği, KBY gelişmesi halinde serum düzeylerinin değişip değişmediği ve bu iki parametrelerin KBY hastalığı için prognostik belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağı açısından çalışmaların yapılmasını önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Tracz AF, Szczylik C, Porta C, Czarnecka AM. Insulin-like growth factor-1 signaling in renal cell carcinoma. *Biomed Center*. 2016;16:453.
2. McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature*. 1997;387(6628):83-90.
3. Majorczyk M, Smolağ D. Effect of physical activity on IGF-1 and IGFBP levels in the context of civilization diseases prevention. *National Institute of Public Health*. 2016;67(2):105-11.
4. Stein AM, Silva TMV, Coelho FGM, Arantes FJ, Costa JLR, Teodoro E, et al. Physical exercise, IGF-1 and cognition: A systematic review of experimental studies in the elderly. *Dementia Neuropsychologia*. 2018;12(2):114-22.
5. Lipina C, Kendall H, McPherron AC, Taylor PM, Hundal HS. Mechanisms involved in the enhancement of mammalian target of rapamycin signalling and hypertrophy in skeletal muscle of myostatin-deficient mice. *FEBS Journal*. 2010;584(11):2403-8.
6. Morissette MR, Cook SA, Buranasombati C, Rosenberg MA, Rosenzweig A. Myostatin inhibits IGF-I-induced myotube hypertrophy through Akt. *American Journal of Physiology Cell physiology*. 2009;297(5):1124-32.
7. Feld S, Hirschberg R. Growth hormone, the insulin-like growth factor system, and the kidney. *Endocrine Reviews*. 1996;17(5):423-80.
8. Hirschberg R, Kopple JD, Blantz RC, Tucker BJ. Effects of recombinant human insulin-like growth factor I on glomerular dynamics in the rat. *Journal of Clinical Investigation*. 1991;87(4):1200-6.
9. List EO, Sackmann-Sala L, Berryman DE, Funk K, Kelder B, Gosney ES, et al. Endocrine parameters and phenotypes of the growth hormone receptor gene disrupted (GHR^{-/-}) mouse. *Endocrine Reviews*. 2011;32(3):356-86.
10. Wang XH, Mitch WE. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nature*. 2014;10(9):504-16.
11. Esposito P, La Porta E, Calatroni M, Grignano MA, Milanesi S, Verzola D, et al. Modulation of myostatin/hepatocyte growth factor balance by different hemodialysis modalities. *Biomed Center*. 2017;2017:7635459.
12. Gonzalez-Cadavid NF, Taylor WE, Yarasheski K, Sinha-Hikim I, Ma K, Ezzat S, et al. Organization of the human myostatin gene and expression in healthy men and HIV-infected men with muscle wasting. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998;95(25):14938-43.
13. Puche JE, Castilla-Cortázar I. Human conditions of insulin-like growth factor-I (IGF-I) deficiency. *Journal of Translational Medicine*. 2012;10:224.
14. Maggio M, De Vita F, Lauretani F, Buttò V, Bondi G, Cattabiani C, et al. IGF-1, the cross road of the nutritional, inflammatory and hormonal pathways to frailty. *Nutrients*. 2013;5(10):4184-205.
15. Mathews LS, Enberg B, Norstedt G. Regulation of rat growth hormone receptor gene expression. *Journal of Biological Chemistry*. 1989;264(17):9905-10.
16. Lobie PE, García-Aragón J, Wang BS, Baumbach WR, Waters MJ. Cellular localization of the growth hormone binding protein in the rat. *Endocrinology*. 1992;130(5):3057-65.
17. Sjögren K, Liu JL, Blad K, Skrtic S, Vidal O, Wallenius V, et al. Liver-derived

- insulin-like growth factor I (IGF-I) is the principal source of IGF-I in blood but is not required for postnatal body growth in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999;96(12):7088-92.
18. D'Ercole AJ, Applewhite GT, Underwood LE. Evidence that somatomedin is synthesized by multiple tissues in the fetus. *Developmental Biology*. 1980;75(2):315-28.
 19. D'Ercole AJ, Stiles AD, Underwood LE. Tissue concentrations of somatomedin C: further evidence for multiple sites of synthesis and paracrine or autocrine mechanisms of action. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1984;81(3):935-9.
 20. Henneman PH, Forbes AP, Moldawer M, Dempsey EF, Carroll EL. Effects of human growth hormone in man. *Journal of Clinical Investigation*. 1960;39(8):1223-38.
 21. Doi T, Striker LJ, Quaife C, Conti FG, Palmiter R, Behringer R, et al. Progressive glomerulosclerosis develops in transgenic mice chronically expressing growth hormone and growth hormone releasing factor but not in those expressing insulinlike growth factor-1. *American Journal of Pathology*. 1988;131(3):398-403.
 22. Doi T, Striker LJ, Gibson CC, Agodoa LY, Brinster RL, Striker GE. Glomerular lesions in mice transgenic for growth hormone and insulinlike growth factor-I. I. Relationship between increased glomerular size and mesangial sclerosis. *American Journal of Pathology*. 1990;137(3):541-52.
 23. Hirschberg R, Rabb H, Bergamo R, Kopple JD. The delayed effect of growth hormone on renal function in humans. *Kidney International*. 1989;35(3):865-70.
 24. Liu JP, Baker J, Perkins AS, Robertson EJ, Efstratiadis A. Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor I (Igf-1) and type 1 IGF receptor (Igf1r). *Cell*. 1993;75(1):59-72.
 25. Caidahl K, Edén S, Bengtsson BA. Cardiovascular and renal effects of growth hormone. *Clinical Endocrinology*. 1994;40(3):393-400.
 26. Kamenicky P, Blanchard A, Frank M, Salenave S, Letierce A, Azizi M, et al. Body fluid expansion in acromegaly is related to enhanced epithelial sodium channel (ENaC) activity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96(7):2127-35.
 27. Enoki Y, Watanabe H, Arake R, Sugimoto R, Imafuku T, Tominaga Y, et al. Indoxyl sulfate potentiates skeletal muscle atrophy by inducing the oxidative stress-mediated expression of myostatin and atrogin-1. *Scientific Reports*. 2016;6:32084.
 28. Mercado MG, Smith DK, Guard EL. Acute kidney injury: diagnosis and management. *American Family Physician*. 2019;100(11):687-94.
 29. Lewington AJ, Cerdá J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney International*. 2013;84(3):457-67.
 30. Cerdá J, Bagga A, Kher V, Chakravarthi RM. The contrasting characteristics of acute kidney injury in developed and developing countries. *Nature*. 2008;4(3):138-53.
 31. Jha V, Parameswaran S. Community-acquired acute kidney injury in tropical countries. *Nature*. 2013;9(5):278-90.
 32. Olowu WA, Niang A, Osafo C, Ashuntantang G, Arogundade FA, Porter J, et al. Outcomes of acute kidney injury in children and adults in sub-Saharan Africa: a

- systematic review. *Lancet*. 2016;4(4):242-50.
33. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nature*. 2018;14(10):607-25.
 34. Mehta RL, Burdmann EA, Cerdá J, Feehally J, Finkelstein F, García-García G, et al. Recognition and management of acute kidney injury in the International Society of Nephrology 0by25 Global Snapshot: a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2016;387(10032):2017-25.
 35. Bairey Merz CN, Dember LM, Ingelfinger JR, Vinson A, Neugarten J, Sandberg KL, et al. Sex and the kidneys: current understanding and research opportunities. *Nature*. 2019;15(12):776-83.
 36. Chew ST, Mar WM, Ti LK. Association of ethnicity and acute kidney injury after cardiac surgery in a South East Asian population. *British Journal of Anaesthesia*. 2013;110(3):397-401.
 37. Beers K, Wen HH, Saha A, Chauhan K, Dave M, Coca S, et al. Racial and ethnic disparities in pregnancy-related acute kidney injury. *Kidney360*. 2020;1(3):169-78.
 38. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Journal Nephron Clinical Practice*. 2012;120(4):179-84.
 39. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care*. 2004;8(4):204-12.
 40. Cruz DN, Ricci Z, Ronco C. Clinical review: RIFLE and AKIN--time for reappraisal. *Critical Care*. 2009;13(3):211.
 41. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care*. 2007;11(2):31.
 42. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical Practice*. 2012;120(4):179-84.
 43. Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein SL. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill children and young adults. *The New England of Journal Medicine*. 2017;376:11-20.
 44. Badr KF, Ichikawa I. Prerenal failure: a deleterious shift from renal compensation to decompensation. *The New England of Journal Medicine*. 1988;319(10):623-9.
 45. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M, et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Medicine*. 2017;43(6):816-28.
 46. Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Alan S, Luyckx V. *Brenner & Rector's the kidney*. 10th ed: Elsevier; 2016. 958-1011 p.
 47. McCullough PA, Shaw AD, Haase M, Bouchard J, Waikar SS, Siew ED, et al. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: workgroup statements from the tenth Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference. *Contributions to Nephrology*. 2013;182:13-29.
 48. Gotfried J, Wiesen J, Raina R, Nally JV, Jr. Finding the cause of acute kidney injury: which index of fractional excretion is better? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2012;79(2):121-6.
 49. Walther CP, Winkelmayr WC, Deswal A, Niu J, Navaneethan SD. Readmissions after acute kidney injury during left ventricular assist device implantation

- hospitalization. *American Journal of Nephrology*. 2020;51(3):172-81.
50. See EJ, Jayasinghe K, Glassford N, Bailey M, Johnson DW, Polkinghorne KR, et al. Long-term risk of adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of cohort studies using consensus definitions of exposure. *Kidney International*. 2019;95(1):160-72.
 51. Wald R, Quinn RR, Luo J, Li P, Scales DC, Mamdani MM, et al. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *Journal of the American Medicine Association*. 2009;302(11):1179-85.
 52. Legrand M, Rossignol P. Cardiovascular consequences of acute kidney injury. *N The New England of Journal Medicine*. 2020;382(23):2238-47.
 53. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009;53(6):961-73.
 54. Coca SG, King JT, Jr., Rosenthal RA, Perkal MF, Parikh CR. The duration of postoperative acute kidney injury is an additional parameter predicting long-term survival in diabetic veterans. *Kidney International*. 2010;78(9):926-33.
 55. Guimarães SM, Lima EQ, Cipullo JP, Lobo SM, Burdmann EA. Low insulin-like growth factor-1 and hypocholesterolemia as mortality predictors in acute kidney injury in the intensive care unit. *Critical Care Medicine*. 2008;36(12):3165-70.
 56. Chen Z, Nilsson E, Lindholm B, Heimbürger O, Barany P, Stenvinkel P, et al. Low-plasma insulin-like growth factor-1 associates with increased mortality in chronic kidney disease patients with reduced muscle strength. *Journal of Renal Nutrition*. 2023;33(2):298-306.
 57. Bancu I, Navarro Díaz M, Serra A, Granada M, Lopez D, Romero R, et al. Low insulin-like growth factor-1 level in obesity nephropathy: a new risk factor? *PloS One*. 2016;11(5):e0154451.
 58. Ju CR, Chen RC. Serum myostatin levels and skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine*. 2012;106(1):102-8.
 59. Wang Q, Wang H, Tian H, Niu S, Xu R. A prospective case-control study examining the relationship between frailty and serum myostatin in older persons with chronic heart failure. *Risk Management and Healthcare Policy*. 2023;16:1343-9.
 60. Fried LP, Hadley EC, Walston JD, Newman AB, Guralnik JM, Studenski S, et al. From bedside to bench: research agenda for frailty. *Science of Aging Knowledge Environment*. 2005;2005(31):pe24.
 61. Martín-González C, Pérez-Hernández O, García-Rodríguez A, Abreu-González P, Ortega-Toledo P, Fernández-Rodríguez CM, et al. Serum myostatin among excessive drinkers. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(3):2981.
 62. Ruiz-Margáin A, Pohlmann A, Lanzerath S, Langheinrich M, Campos-Murguía A, Román-Calleja BM, et al. Myostatin is associated with the presence and development of acute-on-chronic liver failure. *JHEP Reports*. 2023;5(8):100761.
 63. Kurose S, Onishi K, Takao N, Miyauchi T, Takahashi K, Kimura Y. Association of serum adiponectin and myostatin levels with skeletal muscle in patients with obesity: A cross-sectional study. *Plos One*. 2021;16(1):e0245678.
 64. Watson EL, Baker LA, Wilkinson TJ, Gould DW, Xenophontos S, Graham-Brown M, et al. Inflammation and physical dysfunction: responses to moderate intensity exercise in chronic kidney disease. *European Renal Association*. 2022;37(5):860-8.

65. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, Yaman H, Cayci T, Kilic S, et al. Reduced proteinuria using ramipril in diabetic CKD stage 1 decreases circulating cell death receptor activators concurrently with ADMA. A novel pathophysiological pathway? *European Renal Association*. 2010;25(10):3250-6.
66. Yano S, Nagai A, Isomura M, Yamasaki M, Kijima T, Takeda M, et al. Relationship between blood myostatin levels and kidney function:shimane cohre study. *Plos One*. 2015;10(10):e0141035.
67. Lee SM, Han MY, Kim SH, Cha RH, Kang SH, Kim JC, et al. Indoxyl sulfate might play a role in sarcopenia, while myostatin is an indicator of muscle mass in patients with chronic kidney disease: analysis from the recovery study. *Toxins*. 2022;14(10):660.
68. Koyun D, Nergizoglu G, Kir KM. Evaluation of the relationship between muscle mass and serum myostatin levels in chronic hemodialysis patients. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2018;29(4):809-15.
69. Lee SM, Kim SE, Lee JY, Jeong HJ, Son YK, An WS. Serum myostatin levels are associated with abdominal aortic calcification in dialysis patients. *Kidney Research and Clinical Practice*. 2019;38(4):481-9.
70. Yamada S, Tsuruya K, Yoshida H, Tokumoto M, Ueki K, Ooboshi H, et al. Factors associated with the serum myostatin level in patients undergoing peritoneal dialysis: potential effects of skeletal muscle mass and vitamin d receptor activator use. *Calcified Tissue International*. 2016;99(1):13-22.
71. Esposito P, Battaglia Y, La Porta E, Grignano MA, Caramella E, Avella A, et al. Significance of serum myostatin in hemodialysis patients. *Biomed Center*. 2019;20(1):462.
72. Han DS, Chen YM, Lin SY, Chang HH, Huang TM, Chi YC, et al. Serum myostatin levels and grip strength in normal subjects and patients on maintenance haemodialysis. *Clinical Endocrinology*. 2011;75(6):857-63.
73. Shimohata H, Yamashita M, Ohgi K, Tsujimoto R, Maruyama H, Takayasu M, et al. Serum myokine (myostatin and IGF-1) measurement as predictors in hemodialysis patients. *Renal Replacement Therapy*. 2019;5:1-6.