

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA VASKÜLER
KALSİFİKASYON, ARTERYEL SERTLİK, TMAO VE IL-6
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR.HAZEL ERCAN MUTLU

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KOCAELİ 2021

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA VASKÜLER
KALSİFİKASYON, ARTERYEL SERTLİK, TMAO VE IL-6
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR.HAZEL ERCAN MUTLU

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI: PROF.DR.BETÜL KALENDER GÖNÜLLÜ

03.04.2019 – KU GOKAEK 2019/112

KOCAELİ 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimimi arttırmamda yardımcı olan, Rektörümüz ve Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Sadettin HÜLAGÜ başta olmak üzere tüm bölüm hocalarıma,

Tez çalışması süresince engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, ilgisini ve desteğini esirgemeyen, yönlendirmeleri ile çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendirmemi sağlayan danışman hocam sayın Prof. Dr. Betül KALENDER GÖNÜLLÜ'ye,

Tez çalışmam sırasında her türlü yardımı sağlayan Uzm.Dr.Metin ERGÜL'e, periton diyaliz hemşirelerimiz Şengül GENÇOĞLU ve Suna KAYA KALENDER'e,

Tüm öğrenim ve asistanlık hayatımda bilgimi, tecrübemi ve motivasyonumu artırarak katkı sağlamış olan başta Dr.Şeyma ŞUMNU olmak üzere tüm arkadaşlarıma, öğretmenlerim ve meslektaşlarıma,

Beni yetiştiren, sevgi ve ilgileri ile her zaman yanımda olan kıymetli annem Nazmiye ERCAN, babam Abdulkadir ERCAN ve kardeşim İzel ERCAN'a,

Her daim yanımda olamasa da varlığını hissettiren sevgili eşim Kpt.Turgay MUTLU'ya içtenlikle teşekkür ederim.

Dr.Hazel ERCAN MUTLU

Kocaeli, 2021

İçindekiler

KISALTMALAR	viii
TABLOLAR DİZİNİ	xi
GRAFİKLER DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
2. Kronik Böbrek Hastalığı	2
2.1. Böbrek Fonksiyonunun Değerlendirilmesi	3
2.2. Kronik Böbrek Hastalığı Tanım ve Evreleme.....	4
2.3. Kronik Böbrek Hastalığı Patofizyolojisi	6
2.4. Kronik Böbrek Hastalığında Epidemiyoloji	8
2.5. Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY) Epidemiyolojisi	8
2.6. Kronik Böbrek Hastalığı Etiyolojisi ve Risk Faktörleri	9
2.7. Kronik Böbrek Hastalığı Klinik ve Laboratuvar.....	10
2.8. Kronik Böbrek Hastalığında Anemi.....	11
2.9. Kronik Böbrek Hastalığında Metabolik Asidoz	11
2.10. Kronik Böbrek Hastalığında Kardiyovasküler Hastalık (KVH).....	12
2.11. Kronik Böbrek Hastalığında Enfeksiyon Riski.....	14
2.12. Kronik Böbrek Hastalığında Kemik ve Mineral Bozukluğu.....	14
2.12.1 Kronik Böbrek Hastalığında Kalsiyum ve Fosfat Metabolizması.....	14
2.12.2. Kronik Böbrek Hastalığında D Vitamini ve Parathormon Bozukluğu.....	15
2.12.3. Kronik Böbrek Hastalığında Azalmış Döngülü Kemik Hastalığı Adinamik kemik hastalığı. 16	
2.13. Kronik Böbrek Hastalığında Vasküler Kalsifikasyon.....	17
2.13.1. Vasküler Kalsifikasyonun Patofizyolojisinin Ana ve Moleküler Mekanizmaları.....	25
2.13.1.1. İnflamasyon	25
2.13.1.2. Osteokondrojenik Farklılaşma.....	26
2.13.1.3.Apoptozis.....	26
2.13.1.4.Fosfor metabolik yolu.....	26
2.13.1.5. Elastin Bozunması.....	26
2.13.1.6. Pirofosfat	26
2.13.1.7 Klotho-Fibroblast Büyüme Faktörü-23 Aksı.....	27
2.13.1.8. Kalsiyum Duyarlı Reseptör.....	27
2.13.1.9. Oksidatif Stres	27
2.13.2. Vasküler Kalsifikasyonun Patofizyolojisinin İnhibitör ve Aktivatörleri	27
2.13.2.1. Matriks gla protein (MGP).....	28
2.13.2.2. Fetuin-A	28
2.13.2.3. Osteopontin.....	28

2.13.2.4. Osteoprotegerinin	29
2.13.2.5. Osteokalsin	29
2.13.2.6. Paratiroid hormon related peptit (PTHrP).....	29
2.13.2.7. Nötrofil jeletinaz ilişkili lipokalin	29
2.13.2.8. Diğer proteinler	29
2.14.Vasküler kalsifikasyon görüntüleme yöntemleri	30
3. ARTERİYEL SERTLİK	31
3.1. Arteriyel Sertliğin Temel Prensipleri.....	31
3.2. Arteriyel Sertlik Ölçüm Yöntemleri, Göstergeleri	33
3.3. Nabız Dalga Hızı (NDH) (Pulse Wave Velocity-PWV)	34
3.4. Geri Yansıma Dalgalarının Girişimsel Olmayan Yöntemle Değerlendirilmesi ve	36
Arteriyel Nabız Dalga Formu (Augmentsyon İndeksleri- Alx).....	36
3.5. Santral Nabız Basıncı, Augmentasyon İndeksi ve Arteriyel Sertlik	40
3.6. Arteriyel Sertliğin Mekanizmaları	41
3.7. Arteriyel Sertliği Etkileyen Değişkenler	43
3.7.1. Arteriyel Sertliği Etkileyen Fizyolojik Özellikler	43
3.7.2. Arteriyel Sertliği Etkileyen Çevresel Faktörler	44
3.7.3.Arteriyel Sertliği Etkileyen Hastalıklar	44
4.TMAO.....	46
4.1. TMAO METABOLİZMASI VE ETKİLERİ.....	50
4.2. TMAO Tespiti ve Ölçümü.....	54
4.3.Bağırsak Microbiota'nın TMAO Metabolizmasındaki Önemi	54
4.4. TMAO Düzeylerindeki Değişimler.....	54
4.5. Ateroskleroz ve TMAO İlişkisi	57
4.6.Kardiyovasküler Hastalık ve TMAO İlişkisi	58
4.7.Hipertansiyon ve TMAO İlişkisi.....	59
4.8. KBH ve TMAO İlişkisi.....	59
4.9.Obezite ve TMAO İlişkisi	60
4.10.Obezite ve TMAO İlişkisi	61
4.11.Kanser ve TMAO İlişkisi	61
4.10.Tedavi	61
4.10.1.Dışkı Mikrobiyota Nakli (DMN).....	61
4.10.2.Diyet	62
4.10.3.Probiyotik, Prebiyotik ve Antibiyotik Müdahalesi	62
4.10.4.Küçük Molekül Antimikrobiyal Enzim Terapötikleri	62
5.IL-6.....	62
6.GEREÇ VE YÖNTEMLER	66
6.1. Araştırma Modeli.....	66

6.2. İstatistiksel Analizler	72
7.BULGULAR	72
8.TARTIŞMA	101
10.ÖZET	119
11. ABSTRACT	120
12.KAYNAKÇA	121



KISALTMALAR

- A.Diyastolik: Aortik Diyastolik Kan Basıncı
A.Sistolik: Aortik Sistolik Kan Basıncı
ADMA: Asimetrik Dimetil Arginin
ADVANCE: Diyabet ve Vasküler Hastalıkta Eylem Çalışması
AGE: Gelişmiş Glikasyon Son Ürünleri
AGE: İleri Glikalizasyon Ürünleri
AIX: Augmentasyon indeksi
Akş: Açlık kan şekeri
ALP:Alkalen Fosfataz
Anti-HT: Anti Hipertansif
Anti-Lipid: Lipid Düşürücü Tedavi
ANTI-P: Anti-Fosfor
AS:Arteriyel Sertlik
ATP: Adenozin Trifosfat
BMP-2: Kemik Morfojenik Protein-2
BSF-2: B Hücre Uyarıcı Faktör 2
BUN: Kan Üre Azotu
C/S: Sezaryen Doğum
Ca: Kalsiyum
CaSR: Kalsiyum Duyarlı Reseptör
Ca_xP: Kalsiyum-fosfor çarpımı
CETP: Kolesterol Ester Transfer Proteini
CrCL: Kreatinin Klirensi
CREDİT:Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışması
CRP: C-Reaktif Protein
D: Diyalizat
DM: Diyabetes Mellitus
DMA: Dimetil Amin
EBBT: Elektron-beam bilgisayarlı tomografi
EBBT: Elektron-Beam Bilgisayarlı Tomografi
Enpp-1: Ekto-Nükleotid Pirofosfataz/Fosfodiesteraz 1
ESA: Eritropoez Stimüle Edici Ajan
ESA: Eritropoez Stimüle Edici Ajan

Fetuin-A: a2-Heremans-Schmid Glikoprotein
FGF-23: Fibroblast Büyüme Faktörü-23
FMO: Hepatik Flavin İçeren Monoksijenazlar
GFH:Glomerüler Filtrasyon Hızı
Hb: Hemoglobin
HD: Hemodiyaliz
HDL:Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
hsCRP: Yüksek Serum Duyarlılıklı CRP
HT: Hipertansiyon
ICAM: Hücreler Arası Yapışma Molekülü
Ig: İmmunglobulin
IL-6: İnterlökin-6
iPTH: İntakt Parathormon
KBH: Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO: Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçların İyileştirilmesi
Kt/V:
KVH: Kardiyovasküler Hastalık
KZYA: Kısa Zincirli Yağ Asidi
LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
Mg: Magnezyum
MGP: Matriks Gla Protein
MI: Miyokard infarktüsü
MMP-9: matriks metalloproteinaz-9
NDH: Nabız dalga hızı
NGAL: Nötrofil Jeletinaz İlişkili Lipokalin
NO: Nitrik Oksit
nPCR: Normalize Edilmiş Protein Katabolizma Oranı
P.Diastolik: Periferik Diyastolik Kan Basıncı
P.Sistolik: Periferik Sistolik Kan Basıncı
P: Fosfor
P: Plazmadaki Solüt Konsantrasyon
PD: Periton diyalizi
PET: Peritoneal Eşitlenme Testi
PRT: Patojen Tanıma Reseptörleri

PTH: Parathormon
PTHrP: Parathormon ilişkili peptit
RANKL: Receptor Aktivator Of NF-Kb Ligand
ROS: Reaktif Oksijen Radikalleri
RRT: Renal Replasman Tedavisi
SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
STEMI: ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü
SVH: Sol Ventrikül Hipertrofisi
SVH: Sol Ventrikül Hipertrofisi
TG: Trigliserid
tGFH: Tahmini Glomeruler Filtrasyon Hızı
TGF- β : Dönüştürücü Büyüme Faktörü B
TGF- β : Transforme Edici Büyüme Faktörü - β
Th17: T helper 17
TMA: Trimetilamin
TMAO: Trimethylamine-N-oxide
TND: Türk Nefroloji Derneği
TNF- α : Tümör Nekroz Faktör Alfa
VCAM: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü 1
VİT-D-Analoğu: D Vitamini Analoğu
VK: Vasküler Kalsifikasyon
VKI: Vücut Kitle İndeksi
VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler
VLDL:Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
VUR: Vezikoüretal Reflü

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.KBH tanımı

Tablo 2.KBY evrelemesi

Tablo 3. KDOQI kılavuzuna göre nedene yönelik sınıflama

Tablo 4. KDOQI kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığının evreleri

Tablo 5. KDOQI kılavuzuna göre albüminüriye göre sınıflama

Tablo 6. GFH ve albuminüri kategorilerine göre KBH evrelendirilmesi ve risk kategorisi

Tablo 7.KBH patofizyoloji

Tablo 8. Böbrek hasarını başlatan ve progrese olmasına neden olan faktörler

Tablo 9. Türkiye - Diyalize yeni başlayan hastaların etiyolojik nedenleri

Tablo 10. KBY etyoloji

Tablo 11. Vasküler Kalsifikasyonda Aktivatör Ve İnhibitörler

Tablo 12.Farklı Diyet Türlerinin Bağırsak Mikrobiyota Ve TMAO Düzeyleri Üzerine Etkileri

Tablo 13. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun kaydedilen verileri

Tablo 14. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun vasküler kalsifikasyon verileri

Tablo 15. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun arteryel sertlik verileri

Tablo 16. Hastaların kaydedilen verileri

Tablo 17. Hastaların KBH etyoloji

Tablo 18. Hastaların DM'ye göre sınıflanması

Tablo 19. Hastaların RRF'ye göre verileri

Tablo 20. Hastaların Kt/Vüre'ye göre verileri

Tablo 21. Hastaların kreatinin klirensine göre verileri

Tablo 22. Kt/Vüre ve kreatinin klirensi ile klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon çalışması

Tablo 23. Vasküler kalsifikasyon verileri

Tablo 24. Hasta Grubunda El Ve Femoral Kalsifikasyon Karşılaştırılması

Tablo 25. Femoral Kalsifikasyon Alt Grup Analizi

Tablo 26. Femoral Kalsifikasyon Alt Grup Analizi

Tablo 27. Hastaların TMAO'ya Göre Verileri

Tablo 28. TMAO İle Klinik Ve Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Korelasyon Çalışması

Tablo 29. Hastaların IL-6'ya Göre Verileri

Tablo 30. IL-6 İle Klinik Ve Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Korelasyon Çalışması

Tablo 31. Hastaların AIX75'e Göre Verileri

Tablo 32. Hastaların NDH'ye Göre Verileri

Tablo 33. AIX75 ve NDH İle Klinik Ve Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Korelasyon Çalışması

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Türkiye’de erişkin popülasyonda KBH prevalansı ve evrelere göre dağılımı (CREDIT çalışması)

Grafik 2. Türkiye’de SDBY prevalansı yıllara göre dağılımı



ŞEKİLLER

- Şekil 1: Türkiye’de Kronik Böbrek Hastalığının Nedenleri ve Dağılımı
- Şekil 2. Diyaliz Hastalarında Yaş, Cinsiyet Ve Irklara Göre Kardiyovasküler Hastalıklardaki Mortalitenin Genel Popülasyona Göre Karşılaştırılması
- Şekil 3. Arterioskleroz Ve Ateroskleroz
- Şekil 4. D vitamin metabolizması
- Şekil 5. Renal kemik hastalıkları
- Şekil 6. Ateroskleroz Mekanizması
- Şekil 7. Ateroskleroz Mekanizması
- Şekil 8. İntimal Ve Medial Kalsifikasyon Patogenez Ve Sonuçlarının Özeti
- Şekil 9. İntimal Ve Medial Kalsifikasyon
- Şekil 10. KBH Evresine Göre Parathormon Tedavi Hedefleri
- Şekil 11. Vasküler Kalsifikasyonun Ana Mekanizmaları Ve Mediatorleri
- Şekil 12. Femoral Arter Kalsifikasyon Değerlendirilmesi
- Şekil 13. El Arterlerinde Kalsifikasyon Değerlendirilmesi
- Şekil 14. Arteriyel Sertlik Nedenleri
- Şekil 15. Arteriyel Sertlik Parametreleri
- Şekil 16. Arteriyel NDH şematik açıklaması
- Şekil 17. Arteriyel NDH şematik açıklaması
- Şekil 18. Arteriyel NDH şematik açıklaması
- Şekil 19. İleri Dalga, Yansıyan Dalga Ve Bunların Birleşik Formları
- Şekil 20. Basınç Dalgası Kaydı Ve Bileşenleri
- Şekil 21. Arteriyel Sertlik Ölçümü ve Tonometri
- Şekil 22. Arteriyel sertliği etkileyen faktörler
- Şekil 23. Arteriyel Sertlik ve KVH ilişkisi
- Şekil 24. Bağırsaktaki Bakteriler
- Şekil 25. Bağırsak Mikrobiyotik Disbiyozisinin Etkileri
- Şekil 26. Bağırsak Mikrobiyotik Üretilmesine Katkı Sağladıkları Bileşikler
- Şekil 27. TMAO Metabolizması
- Şekil 28. TMAO Metabolizması
- Şekil 29. IL-6’nın Etkileri

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), değişik patofizyolojik nedenlerle oluşan, anormal böbrek fonksiyonu ile kendini gösteren, glomerüler filtrasyon hızında progresif azalma ile karakterize olan, böbrekte işlevsel ve yapısal bozukluk olarak tanımlanmaktadır. KBH, asemptomatik böbrek fonksiyonundan üremik semptomlara kadar uzanan geniş bir tanı aralığında karşımıza çıkabilir. Böbreğin sıvı- elektrolit dengesi, filtrasyon, endokrin, metabolik gibi birçok fonksiyonunu yerine getiremediği evre son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olarak tanımlanır. SDBY’de hemodiyaliz, periton diyalizi, böbrek transplantasyonu gibi renal replasman tedavileri (RRT) ile yaşamın devamı için gerekli hale gelir.¹ KBH olan hastalar, sağlıklı bireylere göre kardiyovasküler hastalık açısından daha fazla mortalite ve morbidite riskine sahiptirler.² Kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin periton diyaliz hastalarında en önemli nedenlerinden biri vasküler kalsifikasyondur.³ Vasküler kalsifikasyon ateroskleroza neden olan intimal kalsifikasyon şeklinde veya arteryel sertliğe neden olan medial kalsifikasyon şeklinde olabilir.İntimal kalsifikasyon, arterlerin intima tabakasında olup, aterosklerotik plakların içindedir. Aterosklerotik kalsifikasyon arter boyunca düzensiz bir şekilde olur. Aterosklerotik plaklar, damar içi kan akımını zorlaştırır, doku iskemi veya nekrozuna yol açabilir. Plak rüptürü ise trombus oluşumuna ve arteryel tıkanmaya neden olabilir. Ateromatöz lezyonlar lipid anormallikleri ve inflamasyon ile ilişkili bulunmaktadır. Medial kalsifikasyon arterlerin media tabakasında olur, intimal aterosklerotik kalsifikasyondan farklı bir oluşumdur. Medial kalsiyum birikimi diffüzdür. Medial kalsifikasyon vasküler sertleşmeye neden olur ve damarlar elastik yapılarını kaybeder. Vasküler kalsifikasyon, yaş, inflamasyon, malnutrisyon, mineral metabolizma bozukluğu, diyaliz süresi ile ilişkilidir.³² Ayrıca, vasküler kalsifikasyon, diyabet , rezidüel renal fonksiyon, kalsiyum bazlı fosfat bağlayıcı ve/veya D vit. kullanımı, serum magnezyum düzeyi ve renal fosfat klirensi ile ilişkilidir.^{35 36} Vasküler kalsifikasyon (VK), son dönem böbrek hastalığı (SDBH) dahil olmak üzere kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda yaygın olarak görülür.⁴

Vasküler kalsifikasyon, direkt grafi, bilgisayarlı tomografi (BT) gibi radyolojik incelemeler ile gösterilebilir.

VK sonucunda damar elastikiyetini kaybederek arteryel sertlik gelişmektedir. Arteriyel sertlik (AS), damar duvarının mekaniksel elastikiyetini ve gerilimini yansıtmaktadır. Artmış AS hem kardiyak iş yükünü arttırmakta hem de miyokardiyal iskemiye katkıda bulunmaktadır. Bu yüzden artmış arteriyel sertlik kardiyovasküler mortalite ve morbidite

açısından önemli prediktif değere sahiptir.⁵ Ekokardiyografi veya tonometre gibi invaziv olmayan yöntemlerle tespit edilen AS, geleneksel olmayan kardiyovasküler risk faktörlerinden biridir. Yapılan çalışmalarda AS'in kardiyovasküler riskin belirlenmesinde bağımsız öngörücü olduğu gösterilmiştir. AS belirlenmesinde, nabız dalga hızının ölçülmesi altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Nabız dalga hızı ölçümü yanında Augmentasyon indeksi (AIX) ölçümü de AS varlığının saptanmasında kullanılmaktadır.⁶

Trimethylamine-N-oxide (TMAO), barsak mikrobiyotası kaynaklı mikrobiyal bir metabolittir. Diyet ile alınan kolin, phosphatidylcholine (lecithin), betaine, L-Carnitine, barsak mikrobiyotası tarafından metabolize edilir, trimethylamine-N-oxide (TMAO) ortaya çıkar. TMAO'nun diyet kaynakları et, yumurta, süt ürünleri ve tuzlu su balıklarıdır. Her ne kadar diyet içeriği TMAO düzeyini etkilerse de, yapılan çalışmalar barsak mikrobiyotasının serum TMAO düzeyinin major belirleyicisi olduğunu düşündürmektedir.

TMAO, serum düzeylerinin kronik böbrek hastalarında yüksek olduğu gösterilmiştir.¹¹⁷ Bu TMAO'nun barsak mikrobiyotası kaynaklı bir üremik toksin olarak, sistemik inflamasyona katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. TMAO'nun kronik böbrek hastalığı progresyonu, kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar vardır.⁷

Enfeksiyonlara ve doku yaralanmalarına yanıt olarak hızlı ve geçici olarak üretilen IL-6, akut faz yanıtının, hematopoezin ve bağışıklık reaksiyonlarının uyarılması yoluyla konakçı savunmasına katkıda bulunur. Yapılan çalışmalarda artmış IL-6 ile vasküler kalsifikasyon ve arteriyel sertlik arasında ilişki saptanmıştır.^{48 212} Son zamanlarda yapılan çalışmalarda TMAO artışı ile inflamatuvar hücrelerin (TNF-a, IL-6, CRP) seviyelerinde de artış olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmada periton diyalizi hastalarında; vasküler kalsifikasyon ve arteriyel sertlik ile IL-6 ve TMAO'nun birbirleri ile ilişkisi olup olmadığı değerlendirilmiştir.

GENEL BİLGİLER

2. Kronik Böbrek Hastalığı

Böbrek hasarının başlangıç evresinden itibaren hastalığın tüm evrelerini tanımlayabilmek amacıyla Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) ifadesi kullanılmaktadır. KBH; farklı etyolojik nedenlere bağlı gelişen geri dönüşümsüz nefron kaybı ile karakterize bir hastalıktır.¹ KBH böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik, endokrin fonksiyonlarında bozulma ile seyreder.⁵

2.1. Böbrek Fonksiyonunun Değerlendirilmesi

Serum kreatinin düzeyi: Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde serum kreatinin düzeyi kullanılmaktadır. Kreatinin; kasların enerji metabolizmasında rol oynayan yüksek enerjili fosfat bileşiklerinden kreatin'in ve kreatin fosfat'ın spontan şekilde nonenzimatik reaksiyon sonucu oluşan artık bir maddedir ve karaciğerde kreatinine dönüştürülür. Günlük üretilen kreatinin %90'ı glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonla atılır.⁶

Glomerüler Filtrasyon Hızı: Böbrek fonksiyonunun değerlendirilirken kullanılan en değerli tanısal araç GFH'dir. GFH'nin hesaplanması için kullanılan yöntemler şunlardır:

- **İnülin klirensi:** İnülin bir fruktoz polimeridir. GFH ölçümünün altın standardı olarak kabul edilir çünkü inülin sadece glomerüler filtrasyon yoluyla atılır. Günümüzde araştırma amacıyla kullanılmaktadır.⁸
- **Endojen kreatinin klirensi (24 saatlik idrar):** GFH ölçümünde sık kullanılan güvenilir yöntemlerden birisidir. Ancak kreatininin proksimal tübülüslerden sekresyona uğrar bu nedenle glomerüler filtrasyon hızını olduğundan yüksek gösterebilmektedir.⁸

Kreatinin klirensi (24 saatlik idrara göre):

$$\text{Kreatinin klirensi (ml/dk)} = \frac{\text{İdrar kreatinin(mg/dl)} \times \text{idrar volümü(ml)}}{\text{Plazma kreatinin(mg/dl)} \times 1440(\text{dk})}$$

Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı: Serum kreatinin düzeyi ve bazı klinik değişkenler (vücut ağırlığı, yaş, cinsiyet ve ırk) kullanılarak tahmini glomerüler filtrasyon hızı hesaplanabilmektedir. Bu amaçla, CockcroftGault, MDRD, CKD-EPI gibi formüller geliştirilmiştir.⁹

$$\text{Cockroft-Gault formülü:} = \frac{(140-\text{yaş}) \times \text{Vücut Ağırlığı (kg)}}{72 \times \text{Serum Kreatinini (mg/dl)}}$$

Kadınlarda kas kütlesi azlık nedeniyle kreatinin klirensi 0.85 sabiti ile çarpılır.

MDRD formülü (Modification of Diet in Renal Diseases Study)

$$175 \times (\text{serum kreatinin})^{-1.154} \times (\text{yaş})^{-0.203} \times (\text{kadın ise } 0.742) \times (\text{zenci ise } 1.21)$$

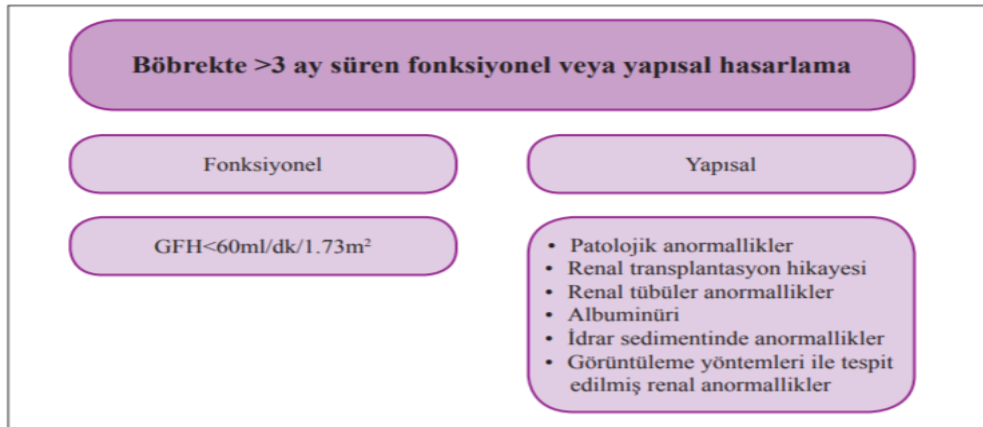
2.2. Kronik Böbrek Hastalığı Tanım ve Evreleme

Böbreklerin temel fonksiyonu nitrojenli atık ürünlerin temizlenmesidir ve sıvı elektrolit dengesinin düzenlenmesi, 1,25-dihidroksivitamin D sentezi, düşük molekül ağırlıklı proteinlerin metabolizması (insülin gibi), eritropoetin, renin vb çeşitli hormonların sentezi gibi birçok fonksiyonu bulunmaktadır. Böbrekler temelde bir filtrasyon organıdır. Akut veya kronik böbrek hastalığında böbreğin filtrasyon yeteneği bozulmakta, bozulmuş filtrasyon sonucunda da böbreğin bir çok fonksiyonu da etkilenmektedir. Kronik böbrek hastalığı, asemptomatik laboratuvar bozukluğundan, üremiye kadar uzanan geniş bir tanım aralığında karşımıza çıkabilir.¹

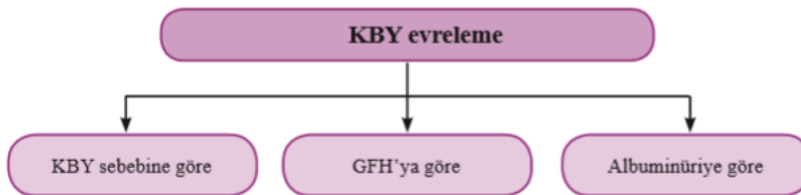
NKF-KDOQI 2002 yılı KBH değerlendirme ve sınıflama kılavuzuna göre KBH;

1) GFH'da azalma olsun ya da olmasın, böbrekte 3 ay veya daha uzun süre devam eden yapısal veya fonksiyonel anormallikler olması,

2) Böbrek hasarı olsun ya da olmasın GFH'nin 3 ay veya daha uzun süredir $60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ 'den daha düşük olması olarak tanımlanmıştır (Tablo1-2).¹⁰



Tablo 1.KBH tanımı



Tablo 2.KBY evrelemesi

NEDENE YÖNELİK SINIFLAMA		
	Böbreği etkileyen sistemik hastalıklar	Primer böbrek hastalıkları
Glomerüler hastalıklar	DM, sistemik otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, neoplaziler, ilaçlar	Fokal, diffüz ve kresentik glomerülo nefrit, MNP, FSGS, MDH
Tübülointerstisyel hastalıklar	Sistemik enfeksiyonlar, sistemik otoimmün hastalıklar, ilaçlar, sarkoidoz, ürik asit, çevresel toksinler, neoplazi	Nefrolitiazis, üriner enfeksiyonlar, obstrüksiyon
Vasküler hastalıklar	Hipertansiyon, ateroskleroz, iskemi, kolesterol embolisi, sistemik vaskülitler, sistemik skleroz, mikroanjyopati	ANCA ilişkili böbrek sınırlı vaskülit, fibromusküler displazi
Kistik ve konjenital hastalıklar	PKBH, Fabry hastalığı, Alport sendromu	Renal displazi, medüller kistik hastalık, podositopatiler

MNP: Membranöz nefropati, FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz, MDH: Minimal değişim hastalığı, ANCA: antinötrofilik sitoplazmik antikor, PKBH: polikistik böbrek hastalığı

Tablo 3. KDOQI kılavuzuna göre nedene yönelik sınıflama

GFH'ya göre sınıflandırma yapılırken, kaynaklarda, genç erişkinler kullanılmıştır (Tablo 4).

GFH kategori	GFH (ml/dk/1,73 m ²)	İsmlendirme
G1	≥90	Normal ya da yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-ağır derecede azalmış
G4	15-29	Ağır derecede azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği

Tablo 4. KDOQI kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığının evreleri ¹⁰

Albuminüri, GFH'dan bağımsız olarak, KBY riskini, progresyonunu ve mortalitesini arttırmaktadır (Tablo 5).

Kategori	AER(mg/24 saat)	ACR		İsmlendirme
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	<30	<3	<30	Normal-hafif artmış
A2	30-300	3-30	30-300	Orta derecede artmış
A3	>300	>30	>300	Ağır derecede artmış

Tablo 5. KDOQI kılavuzuna göre albüminüriye göre sınıflama ¹⁰

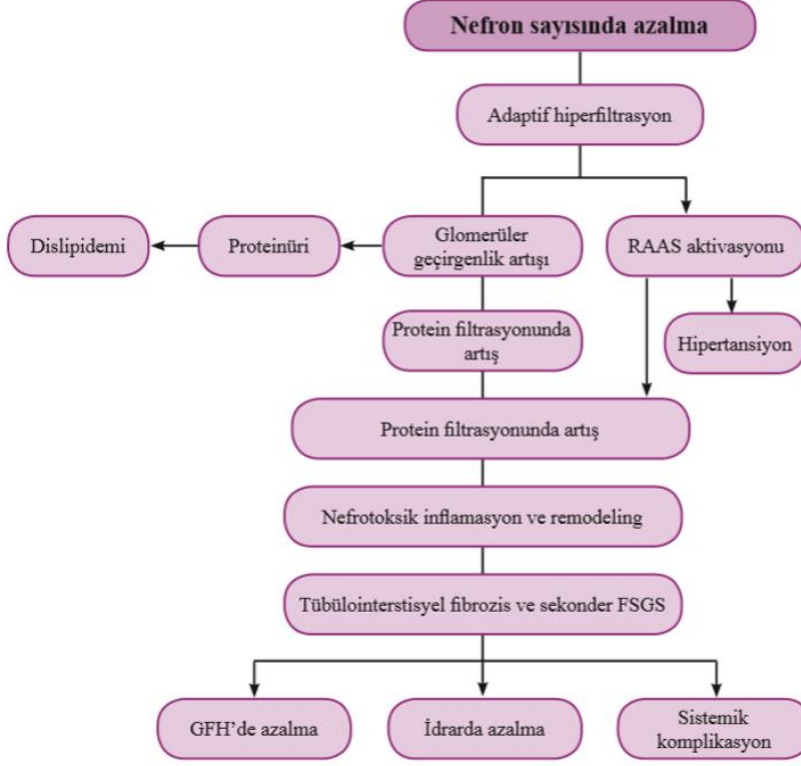
				Persistan Albuminüri Kategorileri		
				A1	A2	A3
				Normal/Yüksek/normal	Yüksek	Çok Yüksek
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFH Kategorileri (ml/dk/1,73 m ²)	G1	Normal veya yüksek	≥90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif-orta derecede azalmış	45-59			
	G3b	Orta-şiddetli derecede azalmış	30-44			
	G4	Şiddetli azalmış	15-29			
	G5	Böbrek yetmezliği	<15			
Yeşil: Düşük risk				Sarı: Orta derecede artmış risk		
Turuncu: Yüksek risk				Kırmızı: Çok yüksek risk		

Tablo 6. GFH ve albuminüri kategorilerine göre KBH evrelendirilmesi ve risk kategorisi

2.3. Kronik Böbrek Hastalığı Patofizyolojisi

KBH'nın patofizyolojisinde 2 temel hasar mekanizması vardır:

1. Altta yatan neden ile ilişkili spesifik mekanizmaları (örn: böbrek gelişiminde etkili genetik anormallikler, tubulus ile intersitisyum hasarına sebep olan ilaç ve toksik maddeler, glomerü nefritlerde immunkompleksler gibi)
2. Altta yatan patolojiyle ilişkisiz böbrek kitlesinde azalmaya sekonder gelişen hiperfiltrasyon ve hipertrofiyi neden olan mekanizmalardır (Tablo7).



Tablo 7.KBH patofizyoloji ¹⁰

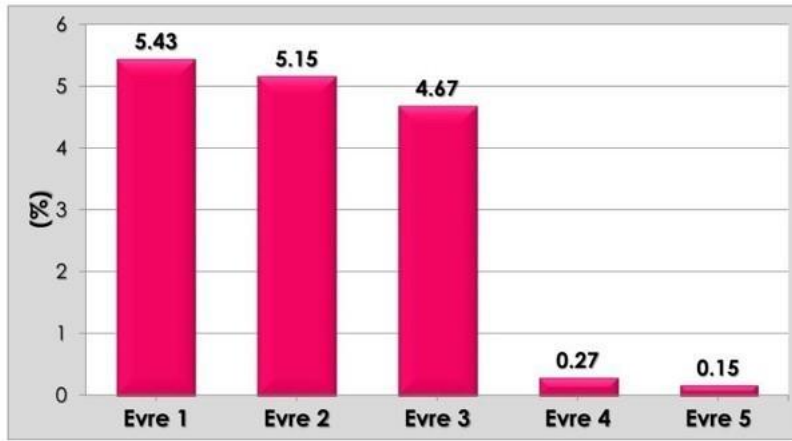
Her bir böbrekte, GFH'ya katkısı olan 1 milyon nefron bulunmaktadır. Böbrekte hasarı başlatan patoloji ne olursa olsun, sağlam kalan nefronların GFH'sında artış olmaktadır. Sağlam nefronlardaki intraglomerüler basıncın artmakta ve hem glomerüler hem tübüler hipertrofi olmaktadır.

Vaskülotoksik ve inflamatuvar toksinler; endotelial ve podosit hücre hasarına yol açıp, progresif glomerüler hasar oluştururlar ve lokal inflamasyon ve fibrozisi indüklemektedirler. Proteinüri direk etki ile, lizozomal hasarı yapmakta, oksidatif stresi arttırmakta, büyüme faktörlerinin ekspresyonunu ve kemotaktik faktörlerin salınımını arttırmaktadır. Protein ultrafiltrasyonu ayrıca; podosit fonksiyonu ve hücre iskeletini değiştirmekte ve düz kas hücre proliferasyonunu ve oksidatif stres arttırmaktadır. Sonuç olarak tübülointerstisyel inflamasyon, renal parankimde makrofaj infiltrasyonu ve fibrozis indüklenmektedir. Glomerül ve tübüllerde bu kronik inflamatuvar süreç tübülointerstisyel kollojen birikimine neden olmaktadır. Sonuçta, glomerüler skleroz, tübülointerstisyel fibrozis ve tübüler atrofi oluşmaktadır. Sonuç olarak fonksiyonel renal dokunun azalmaktadır.¹⁰

2.4. Kronik Böbrek Hastalığında Epidemiyoloji

Ülkemizde böbrek hastalığı ve tedavileri ile ilgili verilerin toplandığı Türk Nefroloji Derneği (TND) raporlarına göre 2017 yılı sonu itibariyle Türkiye’de SDBY olan hasta sayısı 77311 olarak belirlenmiştir.¹¹

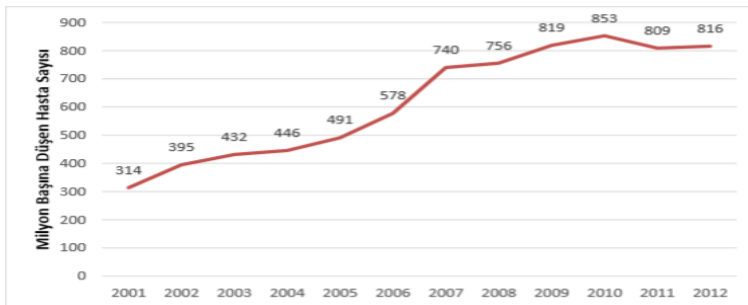
Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışması (CREDIT) Türkiye’de KBH prevalansını araştıran en önemli çalışmalardan biridir. CREDIT çalışması, Türkiye’de erişkinlerin %15,7’sinde KBH bulunduğunu göstermiştir. Dünyada ise KBH oranı %10-16 arasındadır. GFH düşük (<60 ml/dk) olan hasta oranı %5,1 olup (grafik 1). KBH’nin ülkemizde yaklaşık 7,3 milyon erişkini etkilediğini ve bunlardan 2,4 milyon kişinin evre 3-5 KBH’ye (<60 ml/dk) sahip olduğu tahmin edilmektedir. Mikroalbüminüri oranı %10,2, makroalbüminüri oranı ise %2 saptanmıştır.¹²



Grafik 1. Türkiye’de erişkin popülasyonda KBH prevalansı ve evrelere göre dağılımı (CREDIT çalışması).¹²

2.5. Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY) Epidemiyolojisi

SDBY, renal replasman tedavisine (RRT: diyaliz, renal transplantasyon) ihtiyaç duyan kronik böbrek hastalarını ifade etmektedir. 2016 yılı sonu itibariyle ülkemizde 56.687 HD, 3.508 PD ve 14.280 böbrek nakli olmak üzere toplam 74.475 RRT uygulanan hasta bulunmaktadır (Grafik 2).



Grafik 2. Türkiye’de SDBY prevelansı yıllara göre dağılımı¹¹

2.6. Kronik Böbrek Hastalığı Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

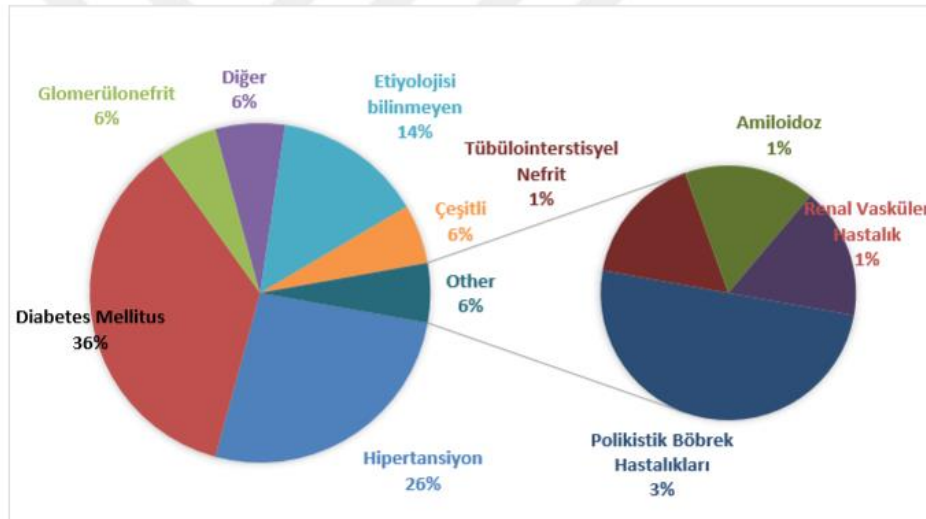
KBH oluşumu ve gelişimi açısından risk faktörleri arasında; ileri yaş, ailede KBH öyküsü, böbrek kitlesinde azalma, düşük doğum ağırlığı, ırk, düşük sosyoekonomik durum, düşük eğitim düzeyi, DM, HT, otoimmün hastalıklar, sistemik enfeksiyonlar, üriner enfeksiyonlar, üriner sistem taşları, üriner sistem obstrüksiyonu, ilaç toksisitesi, kontrolsüz hipertansiyon, proteinüri, kötü glisemik kontrol, obezite, dislipidemi, sigara içme sayılabilir.¹³

Böbrek hasarını doğrudan başlatan “başlatıcı faktörler”, gelişmiş böbrek hasarının ilerlemesine katkıda bulunan “progresyon faktörleri” tablo 8 de açıklamıştır.¹⁴

Başlatan Faktörler	Diyabet, hipertansiyon, otoimmün hastalıklar, sistemik enfeksiyonlar, idrar yolları enfeksiyonları, böbrek taşı, ilaç toksisitesi
Progresyon Faktörleri	Yüksek kan basıncı, proteinürinin düzeyi, kötü glisemik kontrol, sigara

Tablo 8. Böbrek hasarını başlatan ve progrese olmasına neden olan faktörler

KBH’ a yol açan en sık neden diyabetik nefropatidir.¹⁵



Şekil 1: Türkiye’de 2017’de Kronik Böbrek Hastalığının Nedenleri ve Dağılımı⁸

	1995	2001	2006	2011	2017
Diabetes mellitus	15.3	25.3	28.9	36.2	38.0
Hipertansiyon	9.2	17.2	23.3	28.3	27.5
Glomerülonefrit	28.1	22.3	6.6	5.9	6.0
Tübülointerstisyel nefrit	12.0	4.0	3.9	2.0	1.4
Kistik böbrek hastalıkları	5.2	5.8	5.3	3.1	3.1
Bilinen diğer nedenler	4.4	13.3	10.7	11.1	9.1
Nedeni bilinmeyenler	18.2	12.1	15.2	13.4	14.9

Tablo 9. Türkiye’de Diyalize Yeni Başlayan Hastaların Etiyolojik Nedenleri ¹⁶

Diabetes Mellitus
Hipertansiyon
Glomerülonefrit
Amiloidoz, hafif zincir hastalığı
<ul style="list-style-type: none"> • Sistemik Lupus Eritematozis • Granülomatozisli Polianjitis
Tübülointerstisyel Hastalık
<ul style="list-style-type: none"> • Reflü Nefropatisi (Kronik Piyelonefrit) • Analjezik Nefropatisi • Obstrüktif Nefropati (Taş, Benign Prostat Hipertrofisi) • Myeloma Böbreği • Kurşun
Vasküler Hastalık
<ul style="list-style-type: none"> • Skleroderma • Vaskülitis • Renovasküler Böbrek Yetmezliği • Ateroembolik Böbrek Hastalığı
Kistik Hastalık
<ul style="list-style-type: none"> • Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı • Medüller Kistik Böbrek Hastalığı

Tablo 10. KBY etyoloji¹⁷

2.7. Kronik Böbrek Hastalığı Klinik ve Laboratuvar

Evre 1 ve 2 KBH’da hastalar genellikle asemptomatiktir. Bununla birlikte, iyi korunmuş GFH (glomerüler filtrasyon hızı)’ye rağmen, altta yatan böbrek hastalığına dair bulgular (nefrotik sendromda ödem, renal parankimal hastalıklara sekonder hipertansiyon gibi) görülebilmektedir. Evre 3 ve 4 KBH geliştiğinde hastalığın laboratuvar ve klinik bulguları belirginleşmeye başlar. En sık rastlanan semptomlar; konsantrasyon problemleri, yorgun hissetme, uyku sorunları, gece yatarken kas krampları, azalmış iştah, ayak ve ayak bileklerinde şişlik, kaşıntılı kuru bir cilt, göz etrafında kabarıklık, noktüri ve gün içinde artmış idrara gitme sıklığıdır. Evre 5 KBH’da toksinlerin birikimi ile hastaların iyilik hisleri

kaybolur, beslenme durumu bozulur, su ve elektrolit denge bozukluğu ile sonuç olarak üremik sendrom gelişir. Bulantı, kusma, kaşıntı ve mental durum bozuklukları da üremik sendroma eşlik edebilir.¹⁸

Üremik sendrom;

1.Normal olarak renal atılıma uğrayan protein metabolizma ürünlerini içeren toksinlerin birikimi,

2.Sıvı ve elektrolit dengesi, hormonal fonksiyonların bozulması

3.Progresif sistemik inflamasyon ve bunun vasküler ve nütrisyonel sonuçları olarak özetlenebilir.

2.8. Kronik Böbrek Hastalığında Anemi

KBH'da anemi; erişkin kadınlarda hemoglobin (Hb) konsantrasyonunun 12.0 g/dl'nin altında ,erkeklerde 13.0 g/dl'nin altında ve olmasıdır. Aneminin temel sebebi eritropoetin eksikliğidir. GFH 60 ml/dk/1.73 m² (KDOQI evre 3) düzeyinden azalmaya başladıkça eritropoetin, hemoglobini 12 g/dl üzerinde olmasını sağlayamaz. Diğer sebepler; demir eksikliği, kronik hastalıkla ilişkili inflamasyon, malnütrisyon, hemoglobinopatiler, hiperparatiroidi, eritropoetin direnci, üremiden dolayı eritrosit ömründe kısalma, vitamin B12 ve folat eksikliğidir. KBH'da saptanan anemi genellikle normokrom normositerdir. Yapılan çalışmalar anemi ile kardiyovasküler ve son dönem böbrek yetmezlikli hasta mortalitesi ile direkt ilişki saptamışlardır. KDIGO, eğer altta yatan neden düzeltilmesine rağmen anemisi düzelmeyen hastalara endikasyon uygunsa Hb <10 g/dl ise ESA tedavisi önermektedir.¹⁸

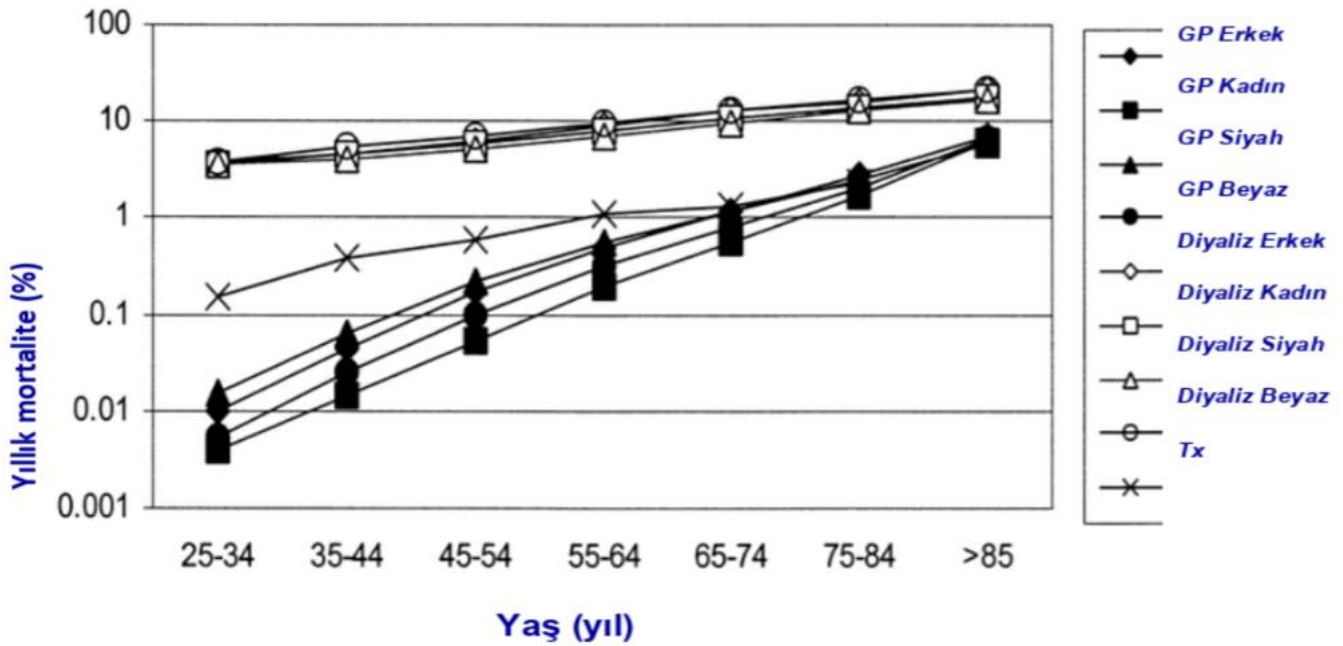
2.9. Kronik Böbrek Hastalığında Metabolik Asidoz

Kronik böbrek hastalıklarında hidrojen atılımında yetersizliğe eşlik eden bikarbonat kaybı, organik asit birikimi ile metabolik asidoz gelişmektedir. Metabolik asidoza solunumsal kompanzasyon olarak gelişen dispne gibi klinik semptomlar genellikle KBH G5 evresi ile görülmektedir. Asidoz ile hiperkalemi tetiklenir, protein katabolizması ve kemikten kalsiyum kaybını artırır. KDIGO, KBH'da serum bikarbonat düzeyi <22 mmol/l'nin altında ise kontrendike olmadıkça, bikarbonat düzeyini 22 mmol/l'nin çıkaracak oral bikarbonat tedavisini önermektedir. Mevcut tedavilere rağmen, metabolik asidoz düzeltilememesi halinde diyaliz tedavisi gerekebilmektedir (14).

2.10. Kronik Böbrek Hastalığında Kardiyovasküler Hastalık (KVH)

KVH'lar KBY hastalarında yüksek oranda rastlanmakta ve ölümlerin en yüksek sebebinin oluşturmaktadır. SDBY'de RRT tedavisi alan hastalarda KVH'a bağlı ölümlerde %20 oranında artış saptanmıştır (Şekil 2).

Kardiyovasküler hastalıklar, SDBY aşamasına gelmeden önce başlamaktadır. Örneğin; SVH (sol ventrikül hipertrofisi), renal bozukluklar ile artmakta, diyaliz tedavisine başlayanlarda %75 saptanmaktadır. İskemik kalp hastalığı ve kalp yetmezliği böbrek hastalığının erken dönemlerinde gelişmekte ve SDBH' da sırası ile %40 ve %35 saptanmaktadır.²



Şekil 2. Diyaliz Hastalarında Yaş, Cinsiyet Ve Irklara Göre Kardiyovasküler Hastalıklardaki Mortalitenin Genel Popülasyona Göre Karşılaştırılması²

KVH gelişmesinde geleneksel olan ve geleneksel olmayan risk faktörleri etkilidir. Geleneksel faktörler; ileri yaş, hipertansiyon, diyabetes mellitus, yüksek dansiteli lipoprotein , sigara ve SVH'dir. Geleneksel olmayan faktörler; anemi, elektrolit bozuklukları, anormal kalsiyum-fosfat metabolizması, albüminüri, aşırı hücre dışı sıvı yükü, inflamasyon (c-reaktif protein) ve malnütrisyon sayılabilir.¹⁹

Diyabetik olan ve olmayan hastalarda albüminüri (endotelial disfonksiyonu ve inflamasyonu yansıtır) ile kronik böbrek hastalarında KVH riski artmaktadır. KDIGO iş birliğinde yapılan bir meta-analizde eGFH düzeyi ve idrar albumin/kreatinin oranının, kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi tahmin etmede yararlı veriler sunduğu gösterilmiştir.²⁰

KBY’de mortalite için bağımsız risk faktörü olan SVH’ne; hipertansiyon, anemi, ateroskleroz, arteriyovenöz fistül, , üremi ve hiperparatiroidi gibi nedenler sebep olmaktadır.SVH başlangıçta volüm veya basınç gibi fizyolojik uyarıya adaptif cevap olarak oluşur. Daha sonra kardiyak fibroblastlar proliferer olur, miyokarda hücre dışı sıvı artar, fibrozis ve iskemi meydana gelir. Hipertofiye uğramış ventrikülde relaksasyon bozukluğu ve diyastolik disfonksiyon oluşur. Hastalarda kalp yetmezliği insidansı artar.

KBH hastalarında vasküler hastalıkların iki tipi bulunmaktadır: ateroskleroz ve arteriyosklerozdur. Ateroskleroz; intimanın bir hastalığıdır, plak oluşumu ve damar oklüzyonları ile karakterizedir. Koroner, karotis ve femoral arterler gibi orta çaplı arterlerde görülür. Bu duruma; ileri yaş, hipertansiyon, dislipidemi, ve metabolik sendrom gibi kardiyak yüksek risk faktörleri sebep olur. Arteriyoskleroz; ileri yaş ile de ortaya çıkmaktadır ve böbrek hastalarında gelişmesi daha da hızlanmaktadır. Çoğunlukla aorta ve karotis arter gibi büyük çaplı arterlerin intima ve media tabakasını etkilemektedir. Böylece damar duvarında remodeling olmaktadır, damarlar kalın ve sert hale gelip kompliansı azalmaktadır. Özellikle arteriyoskleroz, arteriyel sertliğin diffüz ilerlemiş hali olarak tanımlanmaktadır.²¹ (Şekil 3).

Arterlerin media tabakasındaki skleroza sekonder gelişen arteriyel sertlik; izole sistolik hipertansiyona ve nabız dalga hızında artışa neden olur. Diyastolik basınçta ve ortalama arteriyel basınç azalır, nabız basıncında genişler. Bu durum ilerleyici sol ventrikül disfonksiyonuna ve konjestif kalp yetmezliğine neden olur. Bahsi geçen kan basıncı değişiklikleri erken mortaliteyi öngörebilmektedir.²²



Şekil 3. Arterioskleroz Ve Ateroskleroz

2.11. Kronik Böbrek Hastalığında Enfeksiyon Riski

SDBY'lerde enfeksiyon hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklardan sonra mortalitenin ikinci en sık nedenidir. KBH kronik immünsüpresif bir durum olarak tanımlanabilir. KBH'da T hücre yanıtları, antijen sunumları ve nötrofil aktivasyonu da kusurludur. Serum immünoglobulin düzeyleri genellikle normaldir fakat immünizasyon yanıtları azalmıştır. Bu nedenlerden dolayı KBH'da bakteriyel enfeksiyon sıklığı, tüberküloz reaktivasyon riski artmakta, hepatit B ve C virüs enfeksiyonlarına karşı yanıt azalmaktadır.²⁰

2.12. Kronik Böbrek Hastalığında Kemik ve Mineral Bozukluğu

Kronik böbrek hastalığında kemik ve mineral bozukluğunun en önemli sebebi sekonder hiperparatiroididir. KBH'daki 1-25 dihidroksivitamin D3 düşüklüğü, hiperfosfatemi ve hipokalsemi sekonder hiperparatiroidizm oluşumunu tetikler. KDIGO özellikle GFH <45 ml/dk/1,73m² olan (G3b – G5) hastalarda serum fosfat, kalsiyum, PTH ve alkalin fosfataz (ALP) takibi önerilmektedir. KBH'da optimal PTH düzeyi hakkında kesin görüş yoktur. PTH düzeyi normal sınırın üstünde olan hastalarda altta yatan hipokalsemi, hiperfosfatemi, D vitamini eksikliği varsa tedavi edilmelidir (20).²³

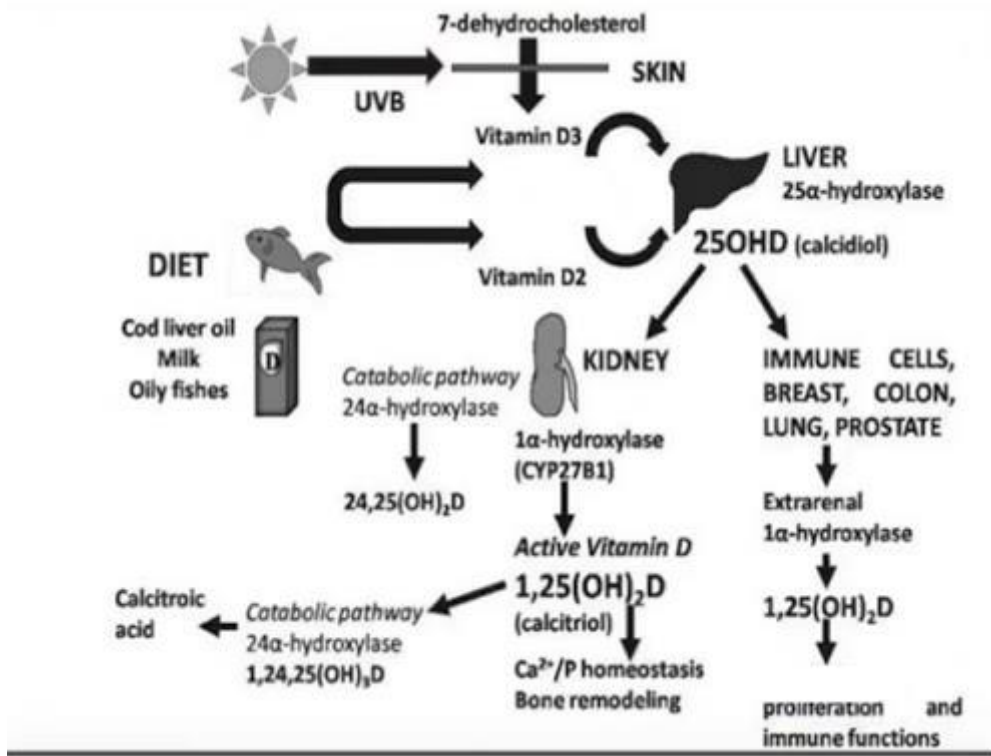
2.12.1 Kronik Böbrek Hastalığında Kalsiyum ve Fosfat Metabolizması

Kalsiyum; D vitamini ve parathormon arasındaki etkileşim ile normal aralıkta tutulmaya çalışılır. KBH'da kalsiyum ile birlikte kalsiyum-fosfor ürünü oluşması vasküler kalsifikasyon gelişiminden esas sorumlu patoloji olarak gösterilmektedir.²³

Kalsiyum böbrekte filtre olur ve neredeyse tamamı geri emilir.¹⁸ KBH'da böbreklerde 1-25 dihidroksi vitamin D3 üretimi ve intestinal kalsiyum emilimi azalır, fosfat birikimi artar ve bunların sonucu vücut total kalsiyum düzeyleri azalma eğilimindedir. Hipokalsemi, PTH sekresyonunun güçlü bir uyarandır. Aktif D vitamininin azalması direkt etki ile PTH gen transkripsiyonunu uyarır ve PTH seviyeleri yükselir. Artan PTH düzeyi nedeniyle KBH'da serbest kalsiyum düzeyi çoğu hastada normal aralıktadır. Fosfat ise KBH'da geçici süre normal aralıkta tutulur. Hiperfosfatemi genellikle G4 evresi ile belirginleşir.²⁴ Hiperfosfatemi ve uzun süreli hiperkalsemi; damarlarda kalsiyum-fosfat ürününün çökmesine neden olmaktadır. Ayrıca Pit-1 aracılı Na-P kotransporter damar düz kas hücresine fosfor girişi arttırarak osteokondrojenik farklılaşmaya vasküler kalsifikasyona neden olmaktadır.²⁵

İnsan ve hayvan çalışmalarında KBY'de artmış kalsiyum alımının vasküler kalsifikasyonu direkt arttırdığı gösterilmiştir.²⁶ Kalsiyum içermeyen bir fosfor bağlayıcı olan sevalemerin vasküler kalsifikasyonun gerilemesini sağladığı bulunmuştur.²⁷

2.12.2. Kronik Böbrek Hastalığında D Vitamini ve Parathormon Bozukluğu



Şekil 4. D vitamin metabolizması²⁸

Steroid yapılı bir hormon olarak bilinen D vitamini bitkisel kokenli ergokalsiferol ve hayvansal kokenli (deride güneş ışınlarının etkisiyle 7-dehidrokolesterolden sentezlenen) kolekalsiferol şeklinde sınıflandırılmaktadır. Vücuda alınan ergokalsiferol ve kolekalsiferol aynı metabolik yollarla metabolize edilmektedir. İlk olarak karaciğerde D vitamini 25. karbon atomundan hidroksillenerek 25(OH)D₃'e dönüştürülür, D vitamini bağlayan proteinle dolaşıma geçerek böbreğe taşınır. Böbrek proksimal tübülde, 25-hidroksi vitamin D, 1α-hidroksilaz tarafından aktif metaboliti olan 1-25 dihidroksi vitamin D (kalsitirol)'ye dönüştürülür.²⁹ D vitamini başlıca yumurta sarısı, mantar, portakal suyu, karides, sardalya, hamsi, inek sütü, havuç, brokolide ve hemen hemen tüm meyvelerde eser miktarda bulunur.³⁰

Renal 1-25 dihidroksi vitamin D, intestinal kalsiyum ve fosfor Emilimini, kemikten kalsiyum ve fosfor salınımını ve renal tubuler kalsiyum reabsorbsiyonunu artırarak serum kalsiyumunu normal aralıkta tutmaya ve ekstrasellüler fosfor miktarını arttırmaya çalışır (Şekil 4). Paratiroid hormon (PTH), hem böbrekten 1,25-dihidroksi vitamin D yapımını uyarır hem de böbrekten fosfor atılımını artırır.²⁵ Orta ve ileri evre renal yetmezlikte 1-25 dihidroksi vitamin D'nin yapımının azalması ile kalsiyumun plazmadaki seviyesi azalmaktadır.

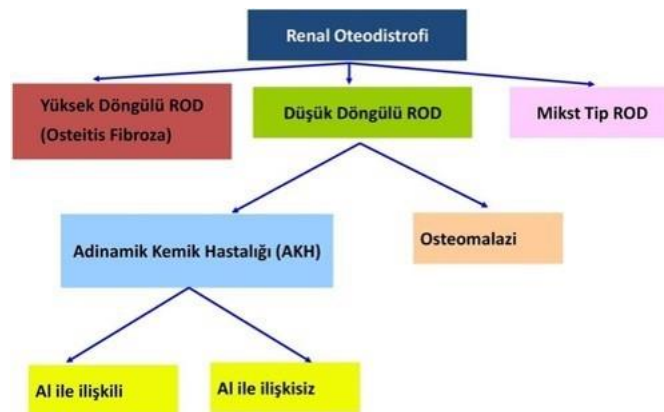
Kronik böbrek yetmezliğinde, yüksek döngülü kemik hastalığında plazma PTH düzeyinde yüksekliğe çeşitli faktörler neden olmaktadır. Bunlar; hipokalsemi, renal kalsitriol yapımının bozulması, prepro-PTH gen transkripsiyonunun düzenlenmesinde değişiklikler, PTH'ın kalsiyum arttırıcı etkisine karşı iskelet sisteminde oluşan direnç, paratiroid bezde vitamin D reseptörlerinde ve kalsiyum reseptörlerinin sentezinde azalma ve renal fosfor atılımında azalmaya bağlı olarak meydana gelen hiperfosfatemidir.³¹

Renal kalsitriol üretimindeki bozukluk ve vitamin D reseptörlerinin sentezinde azalma KBH hastalarında paratiroid bezlerinde hiperplazi gelişmesine neden olmaktadır. Deneysel çalışmalarda KBH geliştikten birkaç gün sonra paratiroid bezinde hiperplazi geliştiği gösterilmiştir.³² KBH'da azalan kalsitriol ile PTH düzeyini arttırılır. PTH'ın artışına rağmen oluşan kemik direnci nedeniyle kalsiyum normal aralıkta tutulamaz. Hiperfosfatemi de doğrudan ya da FGF-23 seviyesini arttırarak 1 α -hidroksilaz aktivitesinin azalmasına sebep olur.

Son veriler KBH'da hiperfosfatemi ve hiperkalseminin mortalite riskini arttırdığını göstermektedir. Düşük ya da yüksek düzeyde intakt Parathormon (iPTH) düzeyleri ile de mortalite riski anlamlı bir ilişki bulunmuştur.²⁸

2.12.3. Kronik Böbrek Hastalığında Azalmış Döngülü Kemik Hastalığı Adinamik kemik hastalığı

Kronik böbrek hastalığı ile ilişkili tüm kemik ve mineral metabolizması bozuklukları renal osteodistrofi olarak adlandırılır (Şekil 5).



Şekil 5. Renal kemik hastalıkları

Adinamik kemik hastalığı; düşük PTH düzeylerinin sebep olduğu osteoblast ve osteoklast aktivitesinin azalması sonucu kemik formasyonunun azalma, düşük kemik kitlesi

ve düşük döngülü kemik ile karakterize bir durumdur. Düzenli diyalize giren hastalarda düşük döngülü kemik hastalığının büyük kısmını adinamik renal osteodistrofi ,daha az kısmını osteomalazi oluşturur. Adinamik kemik hastalığı, hastaları vasküler kalsifikasyona yatkın hale getirir.

Düşük PTH düzeyleri (<100 pg/ml) evre 5 KBH'da hemen her zaman düşük kemik döngüsünü göstermektedir. Histolojik olarak kanıtlanmış adinamik kemik hastalığı birçok diyaliz hastasında PTH düzeyi 300 pg/ml'ye kadar saptanabilmektedir. Bazı istisna durumlarda 600 pg/ml'ye kadar adinamik kemik hastalığı saptanan vakalar vardır.³³ Adinamik kemik hastalığı tanısı için PTH yanında ALP de kullanılır. ALP düzeyinin düşme eğiliminde olması adinamik kemik hastalığını işaret edebilir. Serum kalsiyum ve fosfat düzeyleri; beslenme, tedavi yan etkilerine bağlı olarak normal veya yüksek olabilir. Dışarıdan fazla kalsiyum ve fosfat alımı durumunda adinamik kemiğin kalsiyum ve fosfatı kemiğin yapısına katma yeteneği azalır. Dolayısıyla hiperkalsemi ve hiperfosfatemi belirginleşebilir. Adinamik kemik hastalığında altın standart tanı yöntemi kemik biyopsisidir. Biyopside; düşük kemik döngüsü, düşük kemik (osteoid) hacmi saptanmaktadır.³⁴

Hemodiyaliz hastalarında %40, periton diyalizi hastalarında %50'den fazlasında plazma PTH düzeyleri normal yada normalden biraz yüksektir. Bu değerler kemik mineralizasyon defekti olmaksızın, azalmış kemik oluşumu ve azalmış kemik döngüsünü işaret eder. Adinamik kemik hastalığı olan diyaliz hastalarında, hiperparatiroidi olanlara göre arteriyel kalsifikasyon prevalansının daha yüksek olduğu belirtilmektedir.

1970 ve 1980'lerde KBY olup adinamik kemik hastalığı ve osteomalazisi olan olguların çoğunda altta yatan neden alüminyum idi. Alüminyum; kemikte osteoblastların çoğalmasını ve farklılaşmasını inhibe etmekte, kollajen sentezini ve PTH salınımını azaltmakta böylece kemik mineralizasyonunu da bozarak osteomalaziye sebep olmaktadır. Günümüzde ise fosfor bağlayıcı ajan olarak oral kalsiyumun yaygın olarak kullanımı ve sekonder hiperparatiroidi tedavisinde aktif D vitamininin yüksek dozlarda kullanımı adinamik kemik hastalığı prevalansını arttırmaktadır.

Adinamik kemik hastalığı, kardiyovasküler kalsifikasyon ve mortalite ilişkilidir.³³

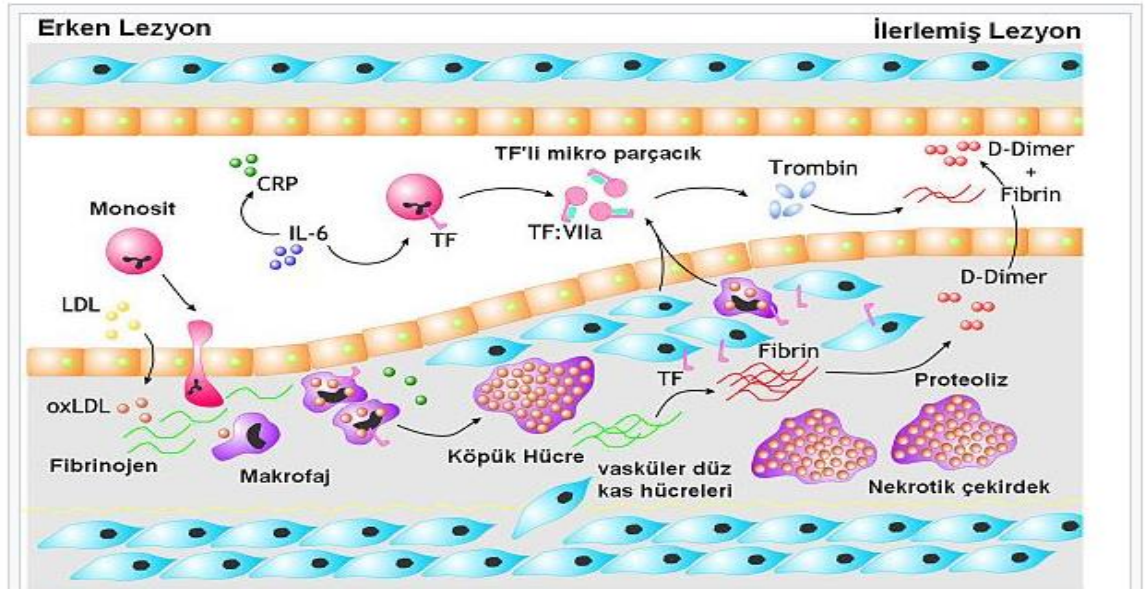
2.13. Kronik Böbrek Hastalığında Vasküler Kalsifikasyon

Genel popülasyona göre böbrek hastalığı olan grupta kalsifikasyon hem daha erken hem de daha geniş tutulumlu olmaktadır.³⁵ KBH'da vasküler kalsifikasyona özellikle de arteriyel kalsifikasyona sık rastlanmaktadır. KBH'n ileri evrelerindeki hastalarda saptanan

ekstraosseöz kalsifikasyonun diyalize başladıktan sonraki ilk günlerden başladığı gözlenmiştir.

Yaş, diyabet varlığı, diyaliz süresi, erkek cinsiyet, yüksek serum PTH düzeyi, yüksek ALP düzeyi, inflamasyon (CRP düzeyi), kalsiyum alımı, hiperfosfatemi, artmış kalsiyum-fosfor çarpımı kalsifikasyonla ilişkili olabilecek risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.³⁵

Endotel , kan ve diğer tüm dokular arasında aktif bir biyolojik arayüz oluşturur. Tromboza dirençli tabakadır. Endotelyum ayrıca dolaşım sisteminde büyümeyi, hemostazı ve iltihabı modüle eder. Endotelial vazodilatör disfonksiyon, aterosklerozda bir ilk adımdır ve esas olarak endotelden türetilen nitrik oksit kaybından kaynaklandığı düşünülmektedir. Endotel disfonksiyonu, hiperkolesterolemi, diyabet, hipertansiyon, sigara içimi dahil olmak üzere ateroskleroz için geleneksel risk faktörlerinin birçoğu ile ilişkilidir.

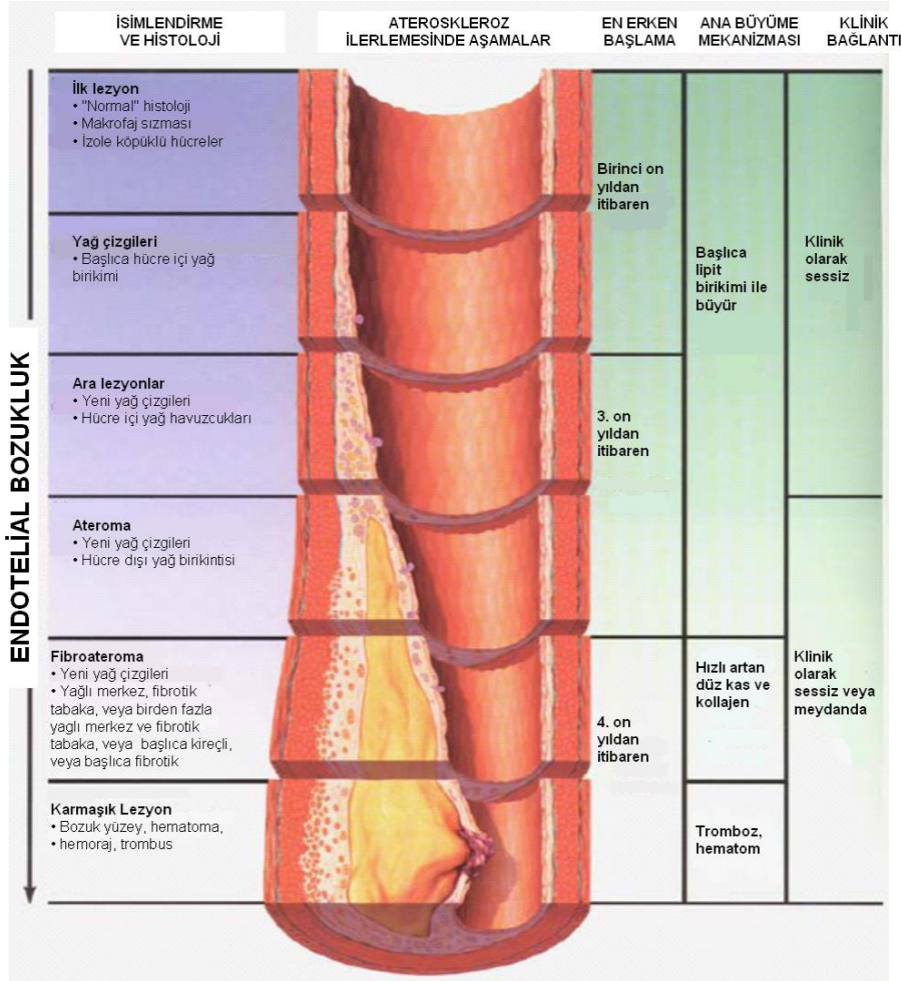


Şekil 6. Ateroskleroz Mekanizması³⁶

Aterosklerozdaki ilk aşama histolojik olarak, lipid yüklü makrofajların (köpük hücreler) ve hücre dışı matrisin intimada birikmesiyle fokal kalınlaşmalar ortaya çıkmasıdır; ilk olarak plazmada bulunan LDL oksidasyonuna uğrar. Damar duvarının hasar görmesi ile inflamasyon başlar, monositler kandan gelip arter duvarının içine girer ayrıca trombositler de duvara yapışır. Ardından, monositler değişime uğrayıp makrofaj olur, bunlar da oksitlenmiş LDL'yi içlerine alarak zamanla köpük hücrelerine dönüşür. Bu hücrelerin sitoplazmalarında çok sayıda kesecik (vezikül) ve yüksek miktarda lipid bulunmaktadır. Mikroskop altında lezyon artık bir yağ çizgisi olarak görünür. Yağlı çizgi ayrıca T lenfositleri ve makrofajları içerebilir. Köpük hücreler sonunda ölür ve bu enflamatuar süreç daha da

yaygınlaşır. Köpük hücreleri ve trombositler düz kas hücrelerinin hareketini ve çoğalmasını teşvik eder; düz kas hücrelerinin yerine kollajen gelir ve bu hücreler de köpük hücrelerine dönüşür. Lipit birikintileri ile damarın intima tabakası arasında koruyucu bir fibröz örtü oluşur. En sonunda mitokondriyal disfonksiyon, apoptoz ve nekroza meydana gelir ve sonuçta hücrel proteazlar, inflamatuvar sitokinler ve protrombotik moleküllerin salınır. Daha ileri lezyonlar genellikle nekrotik, lipitten zengin bir çekirdek ve sonunda kalsifiye bölgeler içerir.

36 37



Şekil 7. Ateroskleroz Mekanizması³⁶

Ateromdaki kolesterolün kaynağı LDL'dir. Dokulardaki kolesterolü karaciğere geri taşıyan HDL miktarı az ise bu LDL birikiminin başlattığı süreç daha da hızlanır. Köpük hücreleri ölünce içlerindeki kolesterol ve diğer lipitler ateromda birikmeye başlar.

Büyük arterlerin adventisya tabakasından kaynaklanan vaso vasorumlar bir mikro damar ağı oluşturur. Bu damarlar, arter duvarının dış katmanlarına oksijen ve besin sağlar. Aterosklerotik plaklar gelişip genişledikçe, kendi mikrovasküler ağlarını kazanırlar,

adventisyadan medyaya ve kalınlaşmış intimaya uzanırlar. Bu ince cidarlı damarlar bozulmaya meyillidir.

Yapılan bir çalışmada, makrofajlar ve T-lenfositler gibi enflamatuvar hücreler, akut miyokard enfarktüsünden ölen hastalarda tromboze koroner arterin intimal rüptürü veya erozyonunun olduğu bölgede saptanmıştır. HDL ise, LDL'nin tersine, endotel fonksiyonunun sürdürülmesini ve tromboza karşı korumayı içeren antiaterojenik özelliklere sahiptir. Plazma HDL-kolesterol seviyeleri ile kardiyovasküler risk arasında ters bir ilişki vardır.³⁷

KBH'da, ileri evre ateroskleroz ve aterosklerotik plakların doğal sürecinin sonucu ile arterial, valvüler, miyokardial kalsifikasyonlar meydana gelir. Ayrıca damarların media ve adventisya tabakasında bulunan perisitlerin de vasküler kalsifikasyonu indükleyici olduğu öne sürülmüştür. Yükselmiş kalsiyum, fosfor, glukoz düzeyleri, oksitlenmiş LDL kolesterol, bazı sitokinlerin vitro koşullarda vasküler düz kas hücrelerinin osteoblast benzeri hücrelere dönüşmesini uyardığı gösterilmiştir. Vasküler kalsifikasyonun;

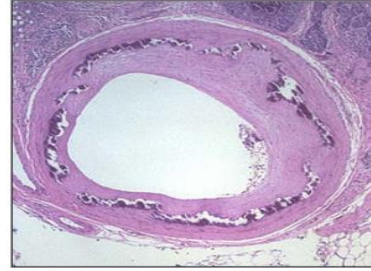
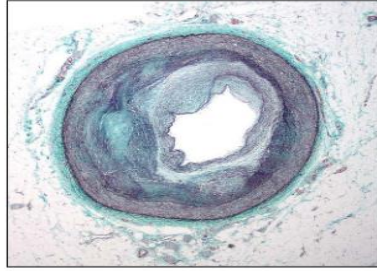
- Ateroskleroza neden olan intimal kalsifikasyon,
- Vasküler sertliğe neden olan medial kalsifikasyon olarak iki tipi bulunmaktadır.

Medial kalsifikasyon arteriyoskleroz (büyük ve orta arterlerin media tabakasının yaygın etkilendiği lezyonlar) sonucu oluşur. Damarların media tabakası, düz kas hücreleri ve elastince zengin hücre dışı matriksten oluşur. Elastik tip ve müküler tip arterlerin diffüz mineral depolanmasıyla karakterizedir (Şekil 8,9). Medial kalsifikasyonda, vasküler düz kas hücrelerinin fenotip değişiminin osteoblast benzeri hücrelere dönüşmesi ve de lokal inflamasyonun etkilidir. Fenotip değişikliği hiperfosfatemi, hiperkalsemi ve muhtemelen yüksek konsantrasyonlarda paratiroid hormonu (PTH) ile başlatılır. Medial kalsifikasyonun sık sebepleri; hipertansiyon, metabolik sendrom, diyabetes mellitus, osteoporoz ve kronik böbrek yetmezliğidir. Arteriyoskleroz ile arteriyel kompliyans (arterlerde elastisite) azalır, elastik lif kaybı ve damar duvarında yoğun kalsifikasyon ile damar duvarında fibrozis oluşur.³⁸ Medial kalsifikasyon arteriyel sertliğe, nabız basıncında ve nabız dalga hızında artışa neden olmaktadır.³³

İntimal kalsifikasyon, tipik olarak aorta, koroner arter ve büyük arterlerde meydana gelir ve ilerlemiş ateroskleroza (büyük ve orta çapta arterlerin intima tabakasının, fokal, enflamatuvar ve fibrotik lezyonlar) ikincil olarak kabul edilir. Ateroskleroziste, intima tabakası inflamasyonla birlikte kalınlaşır ve kalsifiye hale gelir. Damarda stenoz ve oklüzyon meydana gelir bunların sonucunda da iskemi ve infarkt gelişir. İntimal kalsifikasyonun başlıca klinik etkisi, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferel vasküler hastalık ile

sonuçlanan aterosklerotik lezyonların oluşumu ve ilerlemesidir. Medial kalsifikasyona neden olan faktörlerin çoğu (hiperfosfatemi, hiperkalsemi ve hiperparatiroidizm) muhtemelen intimal kalsifikasyonu kötüleştirmektedir.³⁹

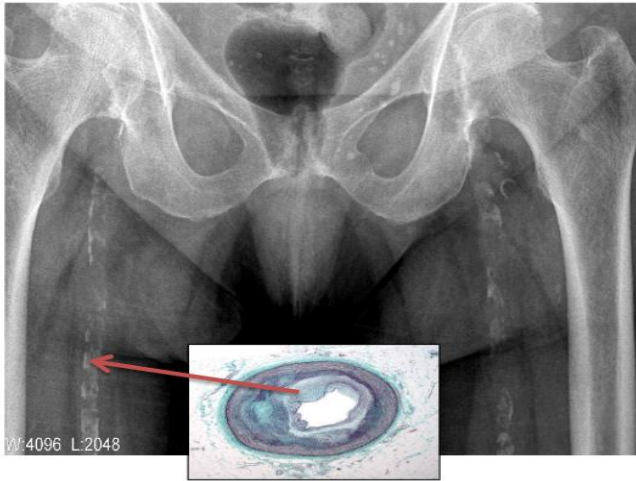
KBH olan ve olmayan hastalar arasında birçok çalışma, diyabetin vasküler kalsifikasyon için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.



	Intimal	Medial
Sonuç	Akut tıkanma (oklüzyon olur)	Vasküler stiffness (oklüzyon olmaz)
Oluş	Kardiyovasküler Hastalık	KBY, diyabet, yaşlılık (Mönckeberg sklerozu)
Patogenez	Lipid, makrofaj, VSMC, inflamasyon	Elastin, VSMC

Şekil 8. İntimal Ve Medial Kalsifikasyon Patogenez Ve Sonuçlarının Özeti

İntimal kalsifikasyon



Medial kalsifikasyon



Şekil 9. İntimal Ve Medial Kalsifikasyon

Lipid profili (öncelikle düşük HDL-C, yüksek TG, yüksek LDL ve yüksek toplam kolesterol) çok sayıda çalışmada vasküler kalsifikasyonun habercisi olarak değerlendirilmiştir. Lipit oksidasyonu ile enflamasyon ve endotelial-vasküler düz kas hücreindeki hasar artar.⁴⁰ Okside LDL'yi alan makrofajlar çeşitli inflamatuvar maddeler, sitokinler ve büyüme faktörleri salgılar. Bu moleküller arasında: monosit kemotaktik protein

(MCP)-1, hücreler arası yapışma molekülü (ICAM) -1, makrofaj ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktörler, CD40 ligandı, interlökin IL -1, IL-3, IL-6, IL-8 ve IL-18 ve tümör nekroz faktörü alfa bulunmaktadır.

Temel bilim çalışmaları, proinflamatuvar sitokin interlökin-1 β 'nın aterosklerotik plak gelişiminde çok sayıda rol oynadığını ve deneysel aterosklerozlu hayvanlarda interlökin-1 β sinyalini inhibe etmenin olumlu etkilerini tespit etmiştir. İnterlökin-4 ve interlökin-10 gibi diğer sitokinler antiaterojeniktir. Yine de interferon-gama gibi diğerleri deneysel aterogenezi destekleyebilir.

Sitokinler, ICAM-1, VCAM-1(vasküler hücre adezyon molekülü 1), CD40 gibi hücre yüzeyi moleküllerinin ve endotelial hücreler, düz kas hücreleri ve makrofajlar üzerindeki selektinlerin ekspresyonunu artırır. Pro-inflamatuvar sitokinler ayrıca hücre proliferasyonunu indükleyebilir, reaktif oksijen türlerinin üretimine katkıda bulunabilir, matris metaloproteinazları uyarabilir ve doku faktörü ekspresyonunu indükleyebilir.⁴¹

CANTOS çalışmasında, cankinumab interlökin-1 β inhibisyonunun, daha önce miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalarda aterojenik lipidleri değiştirmeden enflamatuvar biyobelirteçleri hsCRP ve IL- 6'yı önemli ölçüde düşürdüğünü göstermiştir.⁴²

Serum yüksek duyarlılıklı CRP (hsCRP) inflamatuvar belirteçlerden biridir. Kolesterol seviyesinden bağımsız olarak artmış aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir, ancak genetik veriler onun nedensel bir risk faktörü olarak işlevini desteklememektedir. Artmış vasküler inflamasyonu olan bireyleri tanımlamak için yararlı bir belirteç olarak kabul edilmiştir.⁴³

Vasküler düz kas hücrelerinde vitamin D reseptörleri vardır. Mizobuchi ve arkadaşları 0.04 mcg/kg kalsitriolü intraperitoneal olarak haftada 3 kez 1 ay boyunca uygulamışlar ve sonuçta medial kalsifikasyonun yanında belirgin hiperfosfatemi, hiperkalsemi ve kalsiyum fosfor çarpımında artış bulmuşlardır. Buna rağmen bir başka hayvan çalışmasında, daha düşük doz kalsitriol uygulamasını takiben serum kalsiyum ve fosfor düzeyinde değişiklik olmamasına karşın yine vasküler kalsifikasyon oluşumu gözlenmiştir . Bu çalışma kalsitriolün direkt olarak vasküler kalsifikasyona neden olabileceğini göstermektedir.⁴⁴ Yapılan bir çalışmada, yüksek dozda kalsitriolün üremik hayvanlarda kısa sürede aortik kalsifikasyona neden olduğu ve kalsitriol tedavisinin kesilmesini takiben haftalar içinde bu kalsifikasyonun kısmen gerilediği gösterilmiştir.⁴⁵

Jono ve ark. fosfor içeriği yüksek damar düz kas hücrelerine artan dozlarda kalsitriol eklenmesi ile doza bağımlı kalsiyum depolanmasının oluştuğunu göstermişlerdir. Kalsitriol, vasküler kalsifikasyona kemik metabolizması üzerinden etkili olmaktadır. Mathew ve ark.

KBY fare modelinde,, düşük doz kalsitriolün vasküler kalsifikasyonu azaltırken kemik aktivitesinde artmaya neden olduğunu gözlemlemişlerdir.⁴⁶ Bunu da minerallerin kemiğe girişini arttırarak yaptığı varsayılmaktadır. Bu durum, düşük doz D vitamininin, vasküler kalsifikasyona karşı koruyucu olabileceğini düşündürmektedir.

1-25 dihidroksi vitamin D, barsaklardan fosfor emilimini arttırarak hiperfosfatemi yapmakta ve hiperfosfateminin kendisi de vasküler kalsifikasyona neden olmaktadır.

Fosfor metabolizmasında PTH, 1,25-dihidroksi vitamin D'ye ek olarak Klotho ve fibroblast büyüme faktörü (FGF-23) tanımlanmıştır. Klotho ve FGF-23, böbrekte 1 α -hidroksilaz aktivitesini baskılayarak kalsitriol yapımını azaltmakta ve fosfatüriyi arttırmaktadır. Fare modellerinde yapılan çalışmalarda FGF-23 yokluğu kalsitriol ve fosforun birlikte artışı vasküler kalsifikasyon ile sonuçlanmıştır. Bu durum, hemodiyaliz hastalarında sekonder hiperparatiroidinin kontrolü için yüksek doz kalsitriol alan ve hiperfosfatemisi olanlarla benzerlik göstermektedir.⁴⁷

Stubbs ve arkadaşları, yapmış oldukları hayvan çalışmasında, FGF23 olmayan fareleri normal diyet ve fosfor ya da D vitamini miktarı düşük diyetle beslemişler. Düşük fosfor diyeti alan farelerde serum fosfor düzeyi azalırken, kalsitriol seviyeleri yüksek kalmaya devam etmiş ve bu farelerde vasküler kalsifikasyon gelişmemiştir. Düşük D vitamini alan grupta ise serum kalsitriol seviyesi azalırken, fosfor düzeyi yüksek kalmış ve vasküler kalsifikasyon gelişmiştir.⁴⁸ Bu nedenle, eğer fosfor kontrol altında tutulabilirse D vitamini fazlalığı vasküler kalsifikasyona yol açmayabilir.

Bir diğer hayvan çalışmasında, yüksek fosfor içeren diyetle beslenen farelerin bir kaç hafta içinde vasküler kalsifikasyon geliştirdiği; sonrasında uygulanan kalsitriol tedavisinin de oluşan kalsifikasyonu arttırdığı gözlemlenmiştir. Sonrasında kalsitriol dozunun aynı tutulup diyetdeki fosfor miktarının yarıya düşürülmesi vasküler kalsifikasyondan koruyucu etki göstermiştir. Dolayısıyla vasküler kalsifikasyon patogenezinde fosfor ve D vitamini anahtar bir role sahiptirler. Vasküler düz kas hücreleri vitamin D reseptörüne sahip oldukları için kalsitriolün hem damar düz kas hücrelerine hem de vasküler kalsifikasyona direkt etkisi tartışmasızdır.⁴⁹

Yapılan bir çalışmada PD hastalarının yaklaşık % 30' da kalp kapaklarında kalsifikasyon olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada kalsiyum-fosfor çarpımı normal olan hastalarda bile valvüler kalsifikasyon ile inflamasyon ve malnütrisyon birlikteliği gösterilmiştir. Bu da valvüler kalsifikasyon ile serum kalsiyum-fosfor çarpımı ilişkisi yanında inflamasyon da bu sürece etki ettiğini kanıtlamaktadır.⁵⁰

Drechsler ve ark., HD hastalarında ciddi D vitamini eksikliğinin, ani kardiyak ölüm, kardiyovasküler olaylar ve mortalite ile güçlü; inme ve fatal infeksiyonlar ile sınırda bir ilişkisi olduğunu göstermişlerdir.⁵¹ D vitamini eksikliği olan hastalarda D vitamini takviyesi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini inaktive ederek, insülin direncini azaltarak, kolesterolü düşürerek, makrofajlarda köpük hücre ve kolesterol akışını inhibe ederek ve vasküler modüle ederek endotel hasarını azaltarak vasküler kireçlenmeye karşı koruyucu bir fayda sağlayabilir.⁴⁷ Bu durumda D vitamininin mineral metabolizmasını düzenleyen etkilerinin vasküler kalsifikasyonu arttırıcı etkide bulunurken; hücre siklusunu ve inflamatuvar cevabı düzenleyici etkilerinin vasküler kalsifikasyondan koruyucu etkide olduğu düşünülebilir.

Paratiroid hormonun vasküler kalsifikasyondaki rolü henüz net olarak açıklanamamaktadır. Chertow ve arkadaşları, çalışmalarında dışarıdan alınan kalsiyum ve kontrolsüz baskılanan PTH'nın vasküler kalsifikasyon gelişimine katkıda bulunabileceği görüşüne varmışlardır. Adragao ve arkadaşları ise, 123 hemodiyaliz hastası ile yaptıkları bir çalışmada, pelvis ve el direkt grafilerinden hesaplanan vasküler kalsifikasyon skoru ve PTH seviyeleri arasında ilişki bulamamışlardır. Goldsmith ve arkadaşları, hiperparatiroidinin vasküler kalsifikasyonun bir belirleyicisi olabileceğini göstermişlerdir. Genel olarak PTH ve PTHrP'nin bir yandan kemik deminerilazasyonuna neden olurken diğer yandan da diğer inhibe edici faktörler (fetuin-A, MGP ve K vitamini) ile birlikte damar düz kas hücre minerilazasyonunu önlediği düşünülmektedir. Genel görüş; hedef PTH'nın vasküler kalsifikasyona karşı koruyucu bir etki gösterebileceği, düşük PTH seviyelerinin ve dinamik kemik hastalığının ise vasküler kalsifikasyonu arttırabileceği yönündedir.^{52 53}

Kalsimetik ajanlar kalsifikasyonu zayıflatabilir. Bu ajanlarla tedavi ile; PTH > 300 pg / mL veya PTH 150 ile 300 pg / mL ve kalsiyum-fosfor ürünü > 50 mg² / dL² olan 360 diyaliz hastasını içeren prospektif, randomize bir çalışma (ADVANCE) yapılmış. Sinakalset (30 ile 180 mg / gün) ile düşük dozda aktif D vitamini türevleri vasküler ve kardiyak kapak kalsifikasyonunu zayıflattığı fakat düz radyografilerde gözlenen arterlerin kalsifikasyonuna etkili olmadığı gözlenmiştir.

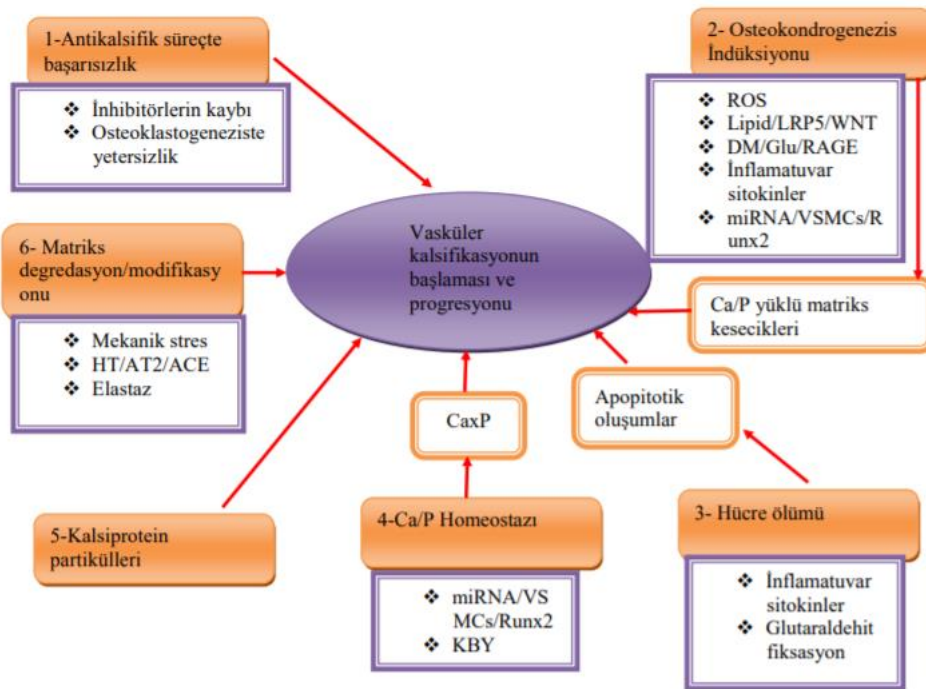
Magnezyum verilmesi deneysel modellerde vasküler kalsifikasyonu önlediği görülmüştür.⁴⁷

Evre	Hedef Tedavi Aralıkları
3	KDIGO: Normal Limitin üst sınırı* (2C) KDOQI: 35-70 pg/mL
4	KDIGO: Normal limitin üst sınırı* (2C) KDOQI: 70-110 pg/mL
5	KDIGO: Normal limitin üst sınırı* (2C) KDOQI: 150-300 pg/mL
5D	KDIGO: 2- 9 üst limit aralığında (2C) KDOQI: 150-300 pg/mL

Şekil 10. KBH Evresine Göre Parathormon Tedavi Hedefleri ⁵⁴

2.13.1. Vasküler Kalsifikasyonun Patofizyolojisinin Ana ve Moleküler Mekanizmaları

Vasküler kalsifikasyon, kompleks bir süreçtir. Vasküler kalsifikasyonun ana mekanizmaları Şekil 11’de özetlenmiştir.



Şekil 11. Vasküler Kalsifikasyonun Ana Mekanizmaları Ve Mediatorleri

2.13.1.1. İnflamasyon

KBH kronik sistemik inflamasyondur. GFH'nın düşmesiyle birlikte pro-inflamatuvar ve inflamatuvar sitokin yapımı, salınımı artmaktadır. Bu süreçte; CRP, fibrinojen artar iken albümin azalır, bu durum KBH'da kalsifikasyon skorlarıyla pozitif olarak koreledir.³¹ IL-6 ve TNF- α gibi bazı proinflamatuvar sitokinler, LDL kolesterol partiküllerine bağlanır, intima-media arasında birikir, kompleman sistemi aktive eder, monositleri aterosklerotik lezyonlara çeker.⁴⁰

Shroff ve arkadaşları, pediatrik hemodiyaliz hastalarında, kalsifikasyonların, inflamasyonun göstergesi olan CRP seviyelerinde artış ile ilişkili bulmuşlardır.⁵⁵

2.13.1.2. Osteokondrojenik Farklılaşma

Damar düz kas hücreleri, yüzeylerindeki kollajen fibrillerin kalsifikasyonu ve matrikslerinde apatit birikimi ile osteokondrojenik hücelere dönüşmektedir. In vitro çalışmalarda, damar düz kas hücrelerinin bu fenotipik değişiklik sonucu alkalen fosfataz (ALP), osteokalsin ve osteopontin gibi kemik ilişkili proteinleri sentezledikleri bulunmuştur.⁵⁶

2.13.1.3. Apoptozis

Vasküler kalsifikasyonun başlamasında en önemli mekanizmalardan biri damar düz kas hücrelerinde oluşan apoptozistir. Normal damar hücresi ile karşılaştırıldığında, aterom plaklı damar düz kas hücresi apoptozise daha duyarlıdır.⁵⁷

2.13.1.4. Fosfor metabolik yolu

Fosfor dengesi; kemik, böbrek ve barsaklarda hormonal kontrol ile sağlanmaktadır. Böbrekte sentezlenen, 1,25-dihidroksi vitamin D, fosforun barsaktan absorpsiyonunu sağlar, kemikte osteoklastogenezisi uyararak hücre dışı fosfor miktarını artırır. Paratiroid hormon (PTH) ise böbrekten 1,25-dihidroksi vitamin D yapımını uyararak böbrekten fosfor atılımını artırır. Fosfor, damar düz kas hücre apoptozisinin ve osteokondrojenik farklılaşmayı uyarır.⁵⁸ Kalsiyum-fosfat ürünü daha yüksek vasküler kalsifikasyon riski ile ilişkilidir. Kalsiyum ve fosforun serum konsantrasyonları, özellikle kalsiyum, kalsifikasyon oluşması için gerçek değeri yansıtmaz, özellikle arter duvarı gibi inflamasyon bölgelerinde çok daha yüksek olabilirler.

2.13.1.5. Elastin Bozunması

Elastin, damar duvarı ve düz kas hücrelerinin yapıtaşıdır. Elastin proteazlar ile yıkılınca, kalsiyuma affinitesi artmaktadır ve elastik lameller hidroksiapatit birikimini ve kalsifikasyon gelişimini kolaylaşmaktadır.⁵⁹

2.13.1.6. Pirofosfat

Pirofosfat, ATP'nin ekto-nükleotid pirofosfataz/fosfodiesteraz 1 (Enpp-1) enzimiyle hidrolizi edilmesiyle oluşmaktadır. Pirofosfat hidroksiapatit oluşumunun fizyolojik olarak inhibe eder ve vasküler kalsifikasyonu da etkin bir şekilde engeller.⁶⁰

2.13.1.7 Klotho-Fibroblast Büyüme Faktörü-23 Aksı

Klotho ve fibroblast büyüme faktörü (FGF-23) isimli iki molekül fosfor metabolizmasında rol oynar. Klotho, FGF-23'ün reseptöre duyarlılığını arttıran kofaktördür. İki molekül de 1 α -hidroksilaz aktivitesini baskılar ve üriner fosfor atılımını artırır. Klotho ve FGF-23 olmayan ratlarla yapılan çalışmalarda, aterosklerozis ve ekstrevasküler kalsifikasyonları da içeren vasküler kalsifikasyonun oluştuğu gösterilmiştir. Ayrıca Klotho'nun aşırı salınımı aortik kalsifikasyonu etkili bir şekilde azaltma, damar düz kas hücrelerinde fosfor aracılı kalsifikasyonu direkt olarak inhibe etme özelliği olduğu düşünülmektedir.⁶¹ Sonuç olarak FGF-23 yüksekliği ve yokluğu vasküler kalsifikasyon ile ilişkili bulunmuştur.⁶²

2.13.1.8. Kalsiyum Duyarlı Reseptör

Kalsiyum duyarlı reseptörler (CaSR) kemik, paratiroid bez, barsaklar, böbrek, damar düz kas ve endotel hücrelerinde bulunur. Yakın dönemli çalışmalarda, damar düz kas hücrelerinde CaSR ekspresyonunda azalmanın artmış minerilizasyon ile ilişkili olduğu ve kalsimimetik ilaçların CaSR ekspresyonunda artış yaparak, vasküler kalsifikasyonun ilerlemesini durdurduğu gösterilmiştir.⁶³ Sevelamer'in serum lipidlerini, C-reaktif proteini (CRP) ve ürik asidi azalttığı ve oksidatif stresi düşürdüğü gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalarda, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) seviyeleri sevelamer ile tedavi edilen hastalarda yüzde 30 ila 35 oranında azalmıştır. Artan oral kalsiyum alımı, daha yüksek kireçlenme riski ile ilişkilendirilmiştir. Diyetle kalsiyum alımını önemli ölçüde artıran kalsiyum içeren fosfat bağlayıcıların kullanımına ilişkin önemli çıkarımları vardır.³⁹

2.13.1.9. Oksidatif Stres

Oksidatif stres, hücrelerin, aşırı üretilen serbest oksijen radikallerine maruz kalması ile oksidasyona karşı doğal savunma arasındaki dengenin bozulmasıyla oluşan hücresel ve moleküler fonksiyon bozukluğudur. Üremik toksinlerin ileri glikalizasyon ürünleri (AGE vb) elastin ve kollajene uygunsuz şekilde bağlanmaktadır ve vasküler kalsifikasyon ile ilişkilendirilmiştir. Üremik toksisite, nitrik oksiti ve damar korunmasında kritik role sahip maddelerin sentezinin bozulmasına yol açmaktadır.⁶⁴

2.13.2. Vasküler Kalsifikasyonun Patofizyolojisinin İnhibitör ve Aktivatörleri

VK patogeneğinde, inhibitör ve aktivatörler rol oynamaktadır (Tablo 11).

Vasküler Kalsifikasyon için antikalsifikan faktörler	Vasküler Kalsifikasyon için prokalsifikan faktörler
MGP	Hiperfosfatemi ve Hiperkalsemi
Fetuin-A	Inflamatuvar faktörler
Osteoprotegrin	Varfarin
İnsulin	LDL
Adiponektin	Glukoz
FGF-23/ Klotho	Oksidatif stres
BMP7	D vitamini
Osteopontin	Leptin
Östrojen	Elastin fragmentasyonu
Magnezyum	Heat shock protein 70
Pirofosfataz/fosfodiesteraz (NPP-1)	Cathepsin S
HDL	BMP2 ve 4
K vitamini	Msx2
Transmembran protein (ANK)	Nükleer Faktör Kappa B Ligand Reseptör Aktivatörü/osteoprotegerin
İnsulin benzeri büyüme faktörü (IGF-1)	Osteokalsin
Paratiroid Hormon (PTH)	Runx2/Cbfa1
Paratiroid hormon ilişkili peptid (PTHrP)	Üremik toksinler
Pirofosfat	Alkalen fosfataz
	Osterix, Sox9, Collagen

Tablo 11. Vasküler Kalsifikasyonda Aktivatör Ve İnhibitörler

2.13.2.1. Matriks gla protein (MGP)

MGP normal kemik formasyonunu düzenlemektedir. MGP, kondrojenik ve osteojenik farklılaşmayı sağlayan kemik morfojenik protein-2 (BMP-2)'nin aktivasyonunu engelleyerek kalsifikasyonu inhibe etmektedir. MGP olmayan ratlarda spontan vasküler kalsifikasyon, osteoporoz ve patolojik kırıkların olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla MGP'nin hem normal kemik formasyonu oluşumunu düzenlediği hem de vasküler kalsifikasyonu inhibe ettiği düşünülmektedir. MGP'nin aktivasyonu K vitamini ile düzenlenen gamma-karboksilasyon ile olmaktadır. K vitamini eksikliği de vasküler kalsifikasyona yol açabilmektedir.⁶⁵

2.13.2.2. Fetuin-A

Fetuin-A (α 2-Heremans-Schmid glikoprotein) vasküler kalsifikasyonu lokal ve erken dönemde inhibe etmektedir. Fetuin-A molekülleri, kalsiyum ve fosfor ile birleşerek hidroksiapatit presipitasyonuna engel olmaktadır. Aynı zamanda, makrofaj aktivitesini ve proinflamatuvar sitokin salınımını azaltmakta ve TGF- β 'yı antagonize ederek apapitotik cisimlerin fagositozlarına yardımcı olmaktadır. Fetuin-A düzeyleri diyaliz hastalarında belirgin derecede düşüktür.⁶⁶

2.13.2.3. Osteopontin

Osteopontin, matriks proteindir ve media tabakasındaki kalsifikasyonu inhibe etmektedir.⁶⁷

2.13.2.4. Osteoprotegerinin

Osteoprotegerin, TNF reseptör ailesindedir ve kemiği osteoklastların yeniden şekillendirmesine karşı korur. Hayvan modellerinde damar düz kas hücrelerinde; varfarin ve D vitamini ile oluşturulan vasküler kalsifikasyon modellerinde seçici inhibisyon yaptığı gösterilmiştir. Normal ve diyaliz popülasyonunda osteoprotegerinin yüksekliği koroner arter hastalığı ve vasküler kalsifikasyon ile ilişkili bulunmuştur. Osteoprotegerinin damarlar üzerinde, bir yandan RANKL (reseptör aktivatör NF-KB ligand) ve TNF-ilişkili apoptozisi başlatan ligandlar ile ilişkilidir diğer yandan osteojenik, inflamatuvar ve apoptotik cevabı düzenlemede rol oynar. Morena ve arkadaşları, CRP seviyesi yüksek olan hemodiyaliz hastalarında, osteoprotegerinin, düşük ve yüksek seviyelerini tüm nedenli ölümler ile ilişkili bulmuşlardır.⁶⁸

2.13.2.5. Osteokalsin

Osteokalsin , yüksek kemik döngüsünün bir belirteçidir ve dolayısıyla kemik minerilizasyonunda ve vasküler kalsifikasyonda serum düzeyleri yüksektir. İnsan çalışmalarında serum osteokalsin düzeyleri, kalsifiye aterosklerotik plak ve kalp kapağı olan hastalarda, kalsifik formasyon olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur ⁶⁹

2.13.2.6. Paratiroid hormon related peptit (PTHrP)

PTHrP, paratiroid hormonuna (PTH) benzer yapısı ile PTH reseptörünü aktive ederek hiperkalsemiye neden olur. Azotemi, hipertansiyon ve volüm yükünde damar duvarındaki oluşan mekanik gerilmeye yanıt olarak artar. PTHrP sentezi, kalsifiye hücrede BMP-2'yi azaltarak kalsifikasyonu azaltır.⁷⁰ Kalsitriol direkt olarak PTHrP ekspresyonunu inhibe edip, vasküler düz kas hücrelerinde vasküler kalsifikasyonu kolaylaştırır.⁷¹

2.13.2.7. Nötrofil jeletinaz ilişkili lipokalin

Nötrofil jeletinaz ilişkili lipokalin (NGAL), hasarlı böbrek tübül hücrelerinden salınır. Aynı zamanda NGAL ateroskleroz ve kalp yetmezliğinde de yeni bir kalsifikasyon belirteci olacağı düşünülmektedir.⁷²

2.13.2.8. Diğer proteinler

BMP7 artışı, vasküler kalsifikasyonu azaltırken; BMP2, BMP7 'yi antagonize ederek damar düz kas hücrelerinin osteoblast benzeri hücreye dönüşümüne neden olmaktadır.⁷³

2.14.Vasküler kalsifikasyon görüntüleme yöntemleri

Elektron-beam bilgisayarlı tomografi (EBBT), arteriyel kalsifikasyonun saptanması, yoğunluğunun belirlenmesinde ve ilerlemesinin takibinde günümüzde en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir.⁷² BT taraması ile saptanan bildirilen vasküler kalsifikasyon prevalansı, diyaliz hastaları arasında yüzde 80'dir. KDIGO 2009 kılavuzu, evre 3-5 kronik böbrek hastalığı için vasküler kalsifikasyonun semikuantatif değerlendirmesi için düz grafi ve kapak kalsifikasyonunu belirlemek için ekokardiyografi önermektedir.

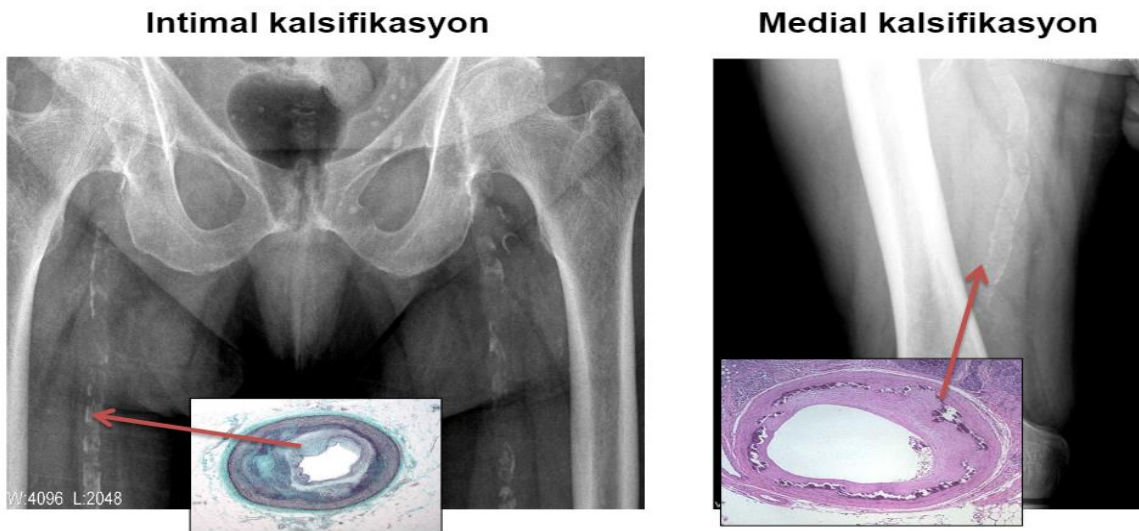
Ellerin düz radyografik filmleri ile vasküler kalsifikasyonun değerlendirildiği bir çalışmada; radyal ve dijital arterler değerlendirdi, el metakarpal kemiklerin üst sınırı üzerinde yatay bir çizgi ile bölündü. Her bölümde lineer kalsifikasyonların varlığı 1 ve yokluğu 0 olarak sayıldı. Femur filmlerinde femoral arterler değerlendirildi (Şekil 12).⁷⁴

Başka bir çalışmada abdominal aort kalsifikasyonu skoru kullanılmıştır. Bu değerlendirmede;

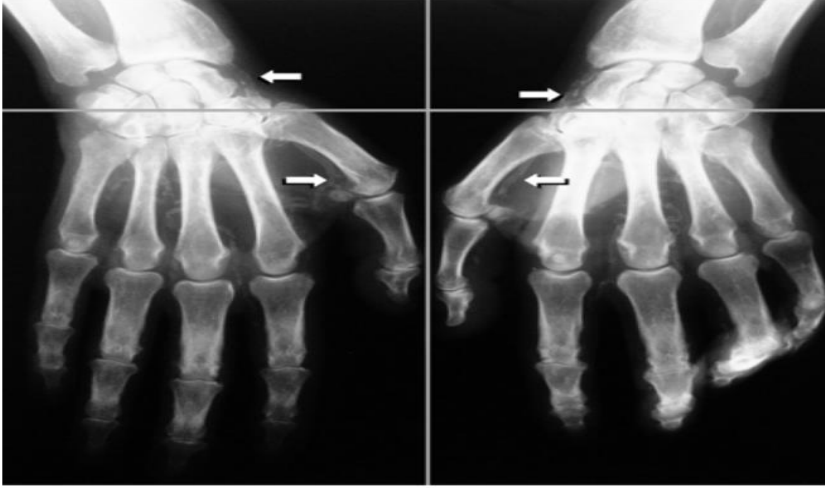
- Derece 0; kalsifikasyon birikimi yok
- Derece 1; femoral arterin 1 / 3'ünden daha az kalsifikasyon birikimi;
- Derece 2; femoral kalsifikasyon duvarından 1/3 ile 2/3 arasında,
- Derece 3; 2/3 den daha fazla femoral kalsifikasyon olarak puanlanmıştır.⁷⁵

Çalışmamızda literatürde femoral arter kalsifikasyon skorlaması olmadığı için, abdominal aort kalsifikasyon skorlaması femoral kalsifikasyon skorlamasına uyarlanmıştır

İntimal ve medial kalsifikasyonlar arasındaki fark radyografik inceleme ile belirlenip görüntüleme düzensiz ve yamalı dağılım intimal kalsifikasyon, demiryolu gibi görünüm medial kalsifikasyon olarak sınıflandırılmıştır.⁷⁶



Şekil 12. Femoral Arter Kalsifikasyon Değerlendirilmesi



Şekil 13. El Arterlerinde Kalsifikasyon Değerlendirilmesi

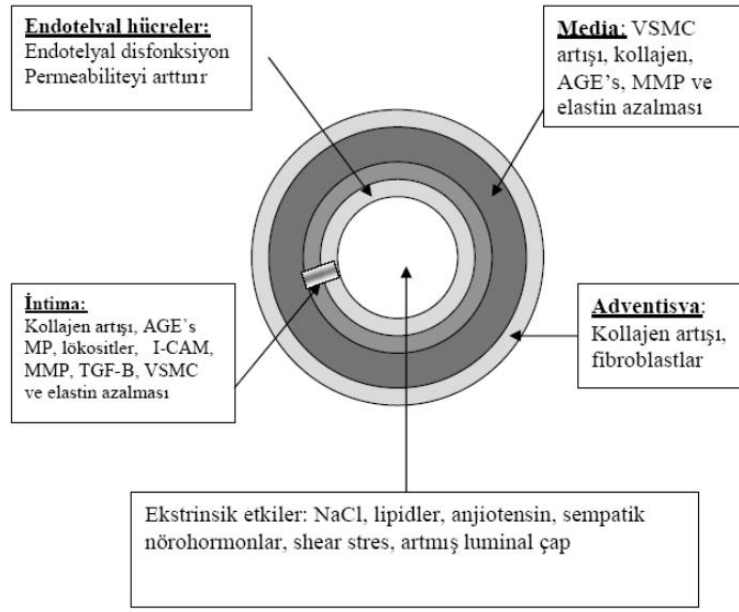
3. ARTERİYEL SERTLİK

Arteriyel elastisite; arteriyel duvarın genişleyebilirliğidir; belirli bir damar uzunluğunda belirli bir basınç altında meydana gelen mutlak çap değişikliğidir. Arteriyel sertlik ise; arteriyel elastisitenin azalması, damar duvarındaki elastik dokunun kaybı sonucu damar duvarının katılaşmasıdır. Bu sebeple arteriyel sertlik, damar duvarının viskoelastik özelliklerini açıklamak amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Artmış aortik sertlik veya azalmış kompliyans, damar sisteminde yaygın ateroskleroz ile birlikte.

Arteriyel sertlik; DM, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara içimi gibi bilinen aterosklerotik risk faktörlerinin artışı ve yaşlanmanın sonucu olarak meydana gelmektedir. Arteriyel sertliğin; renal yetmezlik, kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü, demans, inme gibi vasküler hastalıklar ile ilişkili olabilir.⁷⁷ Arteriyel sertlik santral damarlarda daha belirgindir. Guerin ve arkadaşları, hemodiyaliz hastalarında, büyük arterlerdeki vasküler kalsifikasyonun ile arteriyel sertliğin ilişkili olduğunu göstermişlerdir.⁷⁸

3.1. Arteriyel Sertliğin Temel Prensipleri

Arteriyel sertlik, damar duvarındaki hücresel ve yapısal elementlerdeki yani glikoz düzeyinin seviyesi, tuz, hormonlar ve hemodinamik değişiklikler sonucu meydana gelen oluşumdur (Şekil 14). Sertlik, periferik damarlara kıyasla santral damarlarda daha çok meydana gelir.⁷⁹



Şekil 14. Arteriyel Sertlik Nedenleri ⁷⁹

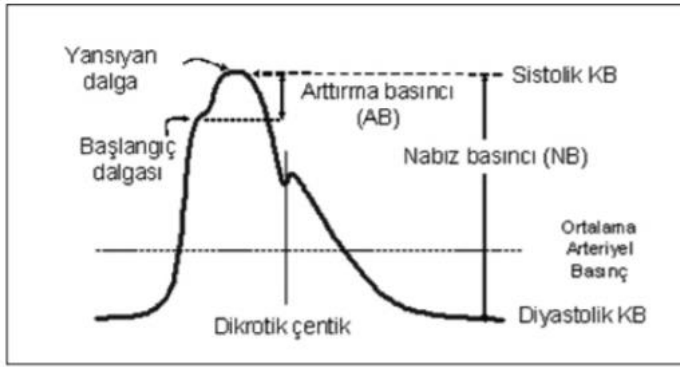
Aort duvarında kollojen,elastin ve matriks proteinleri bulunur. Ekstraselüler matriks proteinlerinden glikozaminglikanlar (kondritin sülfat depozitleri, heparan sülfat, fibronektin ve proteoglikanlar) damar duvarındaki ekstraselüler matriksin sertleşmesinden ve kalınlaşmasından sorumludur. Bu moleküller arası bağlantıların bozulmasıyla kollajen içeriği artar, elastin ağı parçalanır ve kopar. Damar endotelinde işlev kaybı, vazodilatatör salgılanmasında azalma, vazokonstrüktör salgılanmasında artış ve buna bağlı düz kas kasılmasının değişmesi sonucu damar esnekliğinde azalma ile sertlikte artışla giden durum oluşur. ⁷⁸

Arteriyel ağaç çok sayıda dalıyla vizkoelastik bir tüp benzeridir. Kalp sistol sırasında belli miktarda kanı aortaya doğru pompalanır. Bu sırada aort esnek olduğu için genişler ve enerjiyi depolar. Depolanan bu enerji diyastol sırasında kanın perifere gitmesi için kullanılır ve böylece kan akımı sürekli olur.

Arteriyel sistemde, sol ventrikül ejeksiyonu ile birlikte tüm sistem boyunca ileri doğru yayılan sistolik bir nabız dalgası oluşur.. Nabız dalgasının ilerlemesi ile arter segmentinde, kan basıncında yükselme ve hacimde artış meydana gelir. Arteriyel sistem içerisinde tüpün ucunun direnci yüksektir, nabız dalgasında arteriyel sistemdeki dallanmalar nedeniyle geri yansımalar olmaktadır. Bu dalga periferden yansıyarak kalbe diyastolde geri döner ve ikincil dalgalanmalar oluşturur. İleri yönlü olan dalga ventrikül fonksiyonu ve aortanın elastikiyetinden etkilenirken, geri yansıyan dalga ise bütün vasküler sistemin elastikiyetinden

etkilenir (Şekil 15). Bu dalgalar, pulsatil enerjinin mikrovasküler yatağa ulaşmasını engelleyerek burada hasar gelişimini önlerler. Vücuttaki en büyük elastik arter aorttur.

Arteriyel sertlik artmasıyla arteriyel sistem boyunca yayılan nabız dalgasının hızı artar. Nabız dalga hızı artınca, nabız dalgası periferde daha hızlı ulaşır ve daha erken yansır. Normalde yansıyan dalga kalbe diatole ulaşırken, ulaşma zamanı diyastolden sistole kayar. Yansıyan dalga ile başlangıçtaki dalganın birleşmesine neden olur ve sistolik basınç artışı meydana gelir. Yansıyan dalga sistoldeki dalgaya eklenince diyastolik dalgalanma azalır ve diyastolik kan basıncı düşer. Böylece, arteriyel sertliğin artışı ile santral aort basıncı geç sistolde artmış, diyastolde azalmış olur.⁸⁰ Bu durum sol ventrikül kütlesi ve yükünü artırır. Böylece kalbin iş yükü artar. Diyastol sırasında koroner perfüzyon düşer.



Şekil 15. Arteriyel Sertlik Parametreleri

3.2. Arteriyel Sertlik Ölçüm Yöntemleri, Göstergeleri

Büyük damarların viskoelastisitesinin değerlendirilmesi için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu amaç için en sık kullanılan non-invaziv bir metot aplanasyon tonometresidir. Aplanasyon tonometresi radyal veya karotis arter basınçlarını kaydetmek için kullanılan bir metottur ve bu yöntemle merkezi dalga şekli elde edilir. Ölçülen merkezi dalga şekillerinden formüllerle Alx, NDH gibi değişkenler hesaplanabilmektedir. Bu sistemde en yaygın olarak kullanılan non-invaziv aort NDH kullanılır ve otomatik hesaplanır.⁸¹

Arteriyel sertlik osilometrik kan basıncı ölçümü ile de değerlendirilebilir. Koldaki manşon söndürüldüğünde osilasyonlar artar ve ortalama kan basıncına ulaştığında zirveye ulaşır. Osilasyonların değeri arteriyel sertliğe bağlıdır, bu yöntemle bir bilgisayar programı (algoritması) kullanılarak arteriyel sertliğin indeksleri hesaplanabilmektedir. Bu yöntem günümüzde ucuz olması tekrarlanabilir olması, kullanımının kolaylığı nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır.⁸²

Arteriyel sertlik belirleyicileri aşağıdaki gibi sıralanabilir.

Arteriyel sertlik göstergeleri

1. **Nabız dalga hızı (NDH):** Arteriyel segment boyunca yayılan nabız dalgasının hızı
2. **Augmentasyon indeksi (Aix):** Periferden yansıyan geç sistolik basıncın erken sistolik basınçtan farkının nabız basıncına oranı
3. **Nabız basıncı**
4. **Arteriyel distenbilite (gerilebilirlik):** Basınç artışına göre çap değişimi
5. **Arteriyel komliyans (uyum):** Sabit damar uzunluğunda verilen basınçtaki mutlak çap değişimi

3.3. Nabız Dalga Hızı (NDH) (Pulse Wave Velocity-PWV)

Karotis ve femoral arterler arasında aortik nabız dalga hızı (NDH) olarak ölçülen arter sertliği, kardiyovasküler olayların bir öngörücüsüdür.⁸³

Nabız basıncı (NB); nabızın belli uzunluktaki arteriyel segmentteki hareket hızıdır, sol ventrikül ejeksiyonu ile oluşup, arter duvarının elastik özellikleri, kanın yoğunluğuna bağlı olarak kazandığı bir hız ile arteriyel sisteme dağılır. Bu dalganın yayılım hızı arteriyel sertliğin bir ölçütü olan NDH'ı yansıtmaktadır. NDH'ın esas belirleyicileri ise arter duvarının ve lümeninin özellikleridir. Yayılım hızı en kadar fazlaysa arteriyel sertlik o kadar fazla ve arteriyel genişleyebilme kabiliyeti (distensibilite) ise o kadar zayıftır. NDH, nabız basıncı kaydının yapıldığı iki bölge arasındaki uzaklık ve aradaki zaman farkı ile ilişkilidir.

Nabız basıncı sistolik ve diyastolik kan basınçları arasındaki mmHg cinsinden farktır. Normal popülasyonda 60 mmHg üzerindeki değeri kardiyovasküler risk olarak sayılmaktadır. Özellikle normal ve düşük diyastolik kan basıncı ile beraber tespit edildiğinde arteriyel sertliği gösterir.⁸⁴

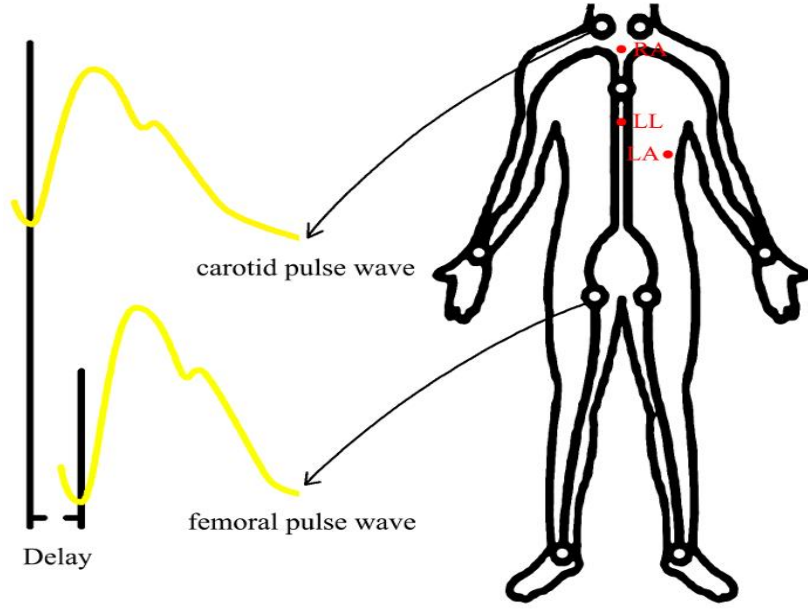
NDH, aortik sertliğin ölçülmesindeki altın standarttır. İzole sistolik hipertansiyon ve yaşla birlikte nabız basıncı artar, bu patolojinin bahsedilen hastalıklarda arterlerde sertleşme ve geri yansıma dalgasının oluşturduğu etki ile meydana geldiği çalışmalarda gösterilmiştir. Hipertansiyonun, yaşlı hastaların, son dönem böbrek hastalarının ve kardiyovasküler olayların bağımsız bir belirleyicidir.⁷⁸ Brakiyal arterden, aort, femoral arterden nabız dalga hızı ölçümleri yapılabilir.

Şekilde 16-17'de; arteriyel nabız dalgası, karotis arter veya femoral arter gibi distal veya proksimal bir arterden kaydedilir.

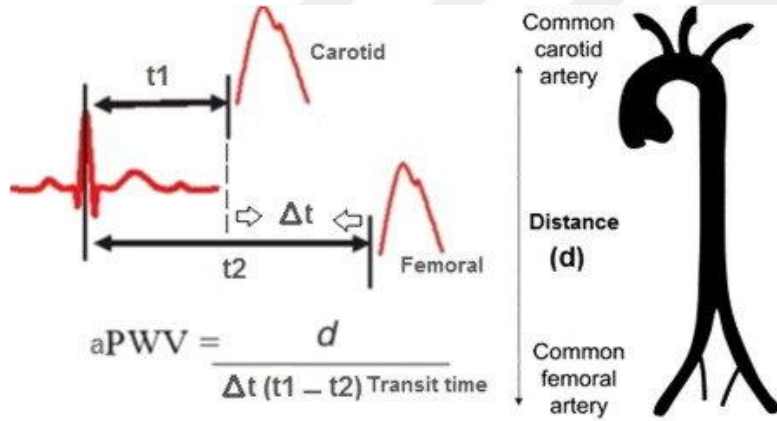
$$\text{NDH: } d \text{ (metre)} / t \text{ (dakika)}$$

d, iki kayıtlı arter arası mesafe,

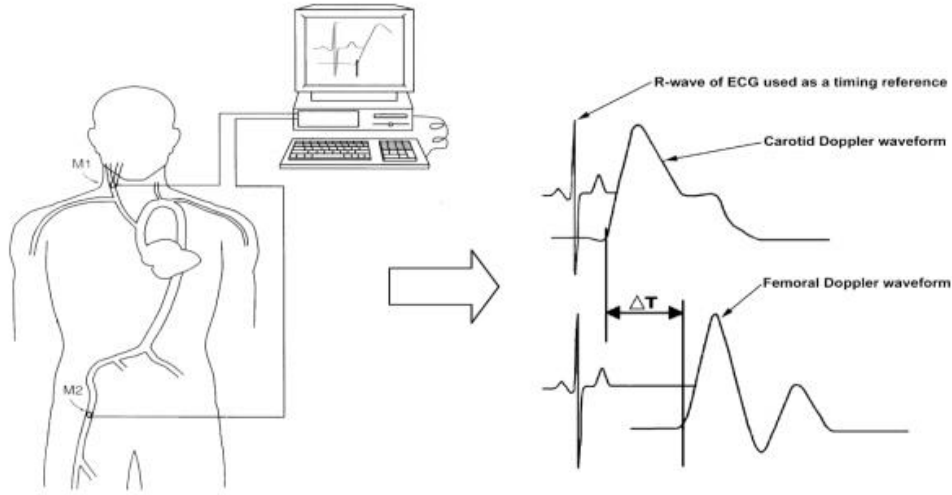
t ise iki kayıtlı artere nabız dalgasının ulaşma hızının arasındaki gecikmeyi ve bu EKG'de R dalgası olarak kıyaslanır⁸¹



Şekil 16. Arteriyel NDH şematik açıklaması



Şekil 17. Arteriyel NDH şematik açıklaması



Şekil 18. Arteriyel NDH şematik açıklaması

Şekilde 18’de görüldüğü gibi arteriyel nabız proksimal arter olarak common karotis (M1) ve distalde femoral arter (M2) olarak kayıtlıdır. NDH: D (metre) / T (dakika) (D, 2 kayıtlı arter arası mesafe, T ise 2 kayıtlı artere nabız dalgasının ulaşma hızının arasındaki gecikmeyi ifade etmektedir ve bu EKG’de R dalgası olarak kıyaslanır). Kullanılan cihaz sayesinde NDH otomatik olarak hesaplanmaktadır. Bu sistem en yaygın olarak kullanılan non-invaziv aort NDH ölçüm tekniğidir. Arteriyel nabız dalgası, femoral arter veya karotis gibi distal veya proksimal bir arterden kaydedilir.

NDH değerini etkileyen faktörler Moens-Korteweg denklemi ile tanımlanmıştır;

$$\text{NDH: } \sqrt{(Eh / 2\rho R)}$$

E: Young's arteriyel duvar katsayısı

h: arteriyel duvar kalınlığı

p: kan yoğunluğu

R: diyastol sonu arteriyel genişlik

p: kan yoğunluğu Karotis-femoral ek olarak, diğer bölgeler de brakial-ayak bileği, aortafemoral ve femoral-tibial için NDH ölçülebilir.

3.4. Geri Yansıma Dalgalarının Girişimsel Olmayan Yöntemle Değerlendirilmesi ve Arteriyel Nabız Dalga Formu (Augmentsyon İndeksleri- AIx)

Arteriyel dalga; ventrikül kasılmasına bağlı gelişen ileriye doğru dalga ve geri yansıma dalgalarından oluşmaktadır. Dalgalar periferde ve dallanma noktalarında geriye yansımaktadır. Elastik damarlarda NDH küçük olduğundan yansıyan dalgalar diyastol sırasında aort köküne daha geç varır. Arteriyel sertliğin arttığı, NDH’nin yüksek olduğu durumlarda ise geri yansıma dalgası aort köküne diyastolde daha erken ulaşmaktadır ve

ileriye doğru olan dalgaya eklenerek dalganın genliğinde ve sistolik basınçta artmaya neden olmaktadır. Bu fenomen Alx kullanılarak hesaplanabilmektedir. Augmentasyon indeksi, arteriyel sertlik değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir göstergedir ve arterdeki nabız dalga formundan hesaplanır.⁸⁵

Santral nabız kayıtlarında, sistol esnasında zirve akım ile zirve basınç çoğunlukla eş zamanlı olmaz. Zirve basınç daha geç ortaya çıkar. Bu durumlarda nabız dalgasının çıkan kolunda (sistol) zirve akımla eş zamanlı bir omuzlanma olur (P1) ve sonra basınç artışı devam ederek zirve sistole ulaşır (P2: geri yansıyan dalganın amplitüdü). Bu iki basınç noktası arasına augmentasyon basıncı denilmektedir. P2 ve P1 arası fark (AP) augmentasyon basıncını göstermektedir. Augmentasyon basıncının eşitlenmesi augmentasyon indeksi ile yapılır.⁸⁶ Alx, santral nabız basıncının, ileriye giden ve geri yansıyan nabız basınçlarının oluşturduğu ikinci sistolik basınç dalgasına katkısının yüzde olarak oranıdır. (Şekil 20)⁸⁷

Radyal gibi kas arterleri daha yüksek oranda kollajen liflerine sahiptir ve bu da onları daha az gerilebilir hale getirir. Arteriyel yapıdaki değişiklikler, hacimde bir birim değişiklik sağlamak için gereken basınç olan damar sertliği cinsinden ölçülebilir.⁸⁸

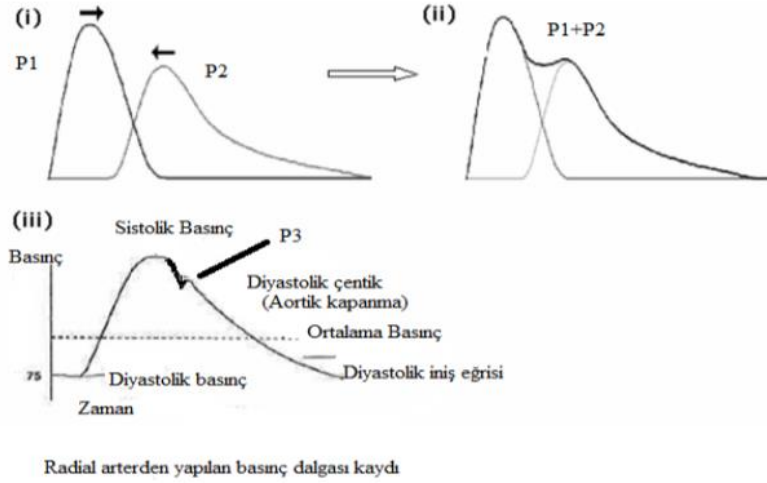
Sertliğin artmış olduğu durumlarda NDH yüksek olduğu için geri yansıma dalgası aort köküne diyastolden daha erken ulaşır. İleriye doğru olan dalgaya eklenerek (süperempoze) olarak dalganın genliğinde ve sistolik basınçta artmaya neden olur. Bu artış nabız basıncında geri yansıyan dalga nedeniyle artış yüzdesini ifade eden "augmentasyon indeksi" olarak ifade edilebilir.⁸⁹

Birçok araştırmada yüksek NDH, geri yansıma noktalarındaki değişiklikler, diyastolik kan basıncı, yaş ve NDH'nın Alx'nin önemli belirleyicilerinden olduğu gösterilmiştir.

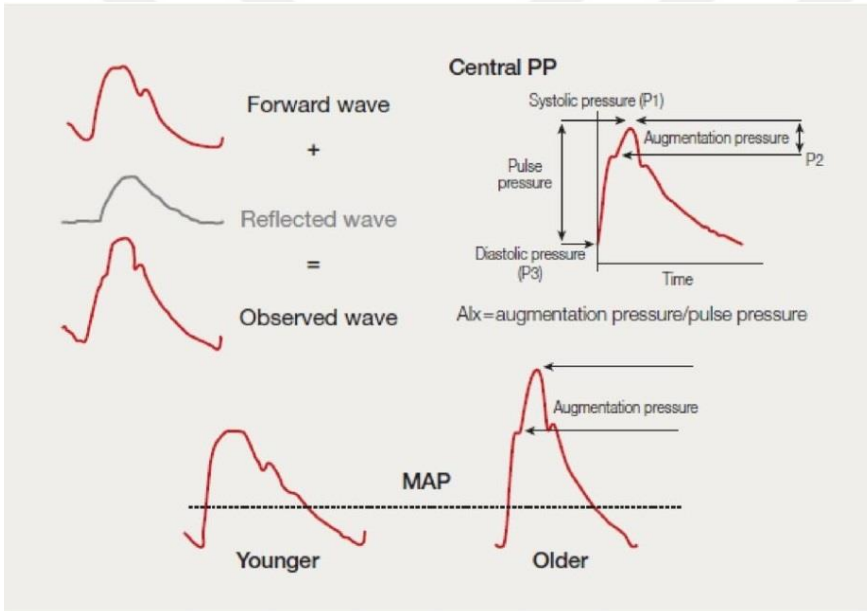
Arteriyel basınç dalga analizi, santral düzeyde analiz edilmelidir. Çünkü; geniş santral arterler sol ventrikül ile arter damarlarına binen yükü daha doğru olarak yansıtırlar. Aort basınç dalgaları, radyal ve brakiyal arter dalgalarından veya ortak karotid arter dalgalarından analiz edilebilir. Radyal ve ortak karotid arterdeki dalgalar problemlerle, brakiyal arterden ise kola manşon bağlanarak yapılan bir ölçüm ile elde edilebilir.⁸⁵

$$\text{Alx} = \text{Augmentasyon basıncı (P2-P1)} / \text{Nabız basıncı} = \text{P2-P1} / \text{P1} = \text{Nabız basıncı} / \text{P1}$$

$$\text{Aix (\%)} = (\text{P2} - \text{P1}) / \text{PP} \times 100$$



Şekil 19. İleri Dalga, Yansıyan Dalga Ve Bunların Birleşik Formları ⁸⁵



Şekil 20. Basınç Dalgası Kaydı Ve Bileşenleri ⁹⁰

Periferik basınç dalgası (Şekil 19-20) gerçekte üç ayrı dalganın birlikteliği ile oluşmaktadır:

1. Sistolde kalpten perifere gelen ilk dalga,
2. Diyastolde özellikle vasküler dallanma bölgelerinden köken alan periferden kalbe yansıyan dalga
3. Kalpte aort kapak bölgesinde oluşan diyastolik yansımalar.

Son iki dalga tek bir yansıyan dalga gibi ele alınabilir. İlk dalganın karakteri (sistolik bileşen) sol ventrikül ejeksiyonuna ve arteriyel sertliğe bağlıdır. İkinci dalganın karakteri (diyastolik bileşen) ise dalga yansımasının başladığı yere ve arteriyel sertliğe bağlıdır. ⁹⁰

- Basınç dalgalarından P2 değeri P1 değerinden küçük olursa aortik Alx negatif olacaktır.
- Periferik direncin artması durumunda geriye yansıyan dalganın P2 amplitudunun P1 dalga amplitudundan büyük olması ile aortik Alx pozitif olacaktır.
- Alx değerini arteriyel esnekliğin ve daha da önemlisi damarlarının total periferik direnci belirlemektedir. Total periferik direnci değeri ne kadar küçükse Alx değeri de o kadar küçük olacaktır ve ve bunun tersi de doğrudur.⁸⁴

Yansıtılan dalganın genliği ve hızı arteriyel sertliğe bağlıdır. Mekanik strese sekonder arter duvarındaki elastik liflerin bozulması ile Alx artar bu nedenlerle AIX, sistemik arteriyel sertliğin bir ölçüsünü sağlar.⁹¹

Aort sertliğinin düşük olduğu genç sağlıklı bireylerde, bu yansıyan dalga yavaş hareket eder ve geç sistol veya diyastol sırasında ileri dalga ile birleşerek diyastol sırasında koroner kan akışını artırır. Bununla birlikte, merkezi arteriyel sertliğin arttığı yerlerde, ileri ve geri dalgaların hızlı iletimi, sistol sırasında toplanmaya neden olarak, merkezi dalga formunda ikinci bir sistolik tepe noktasına ve sistolik basıncın artmasına neden olur. İkinci sistolik zirvenin, genellikle yaşlanmayla ortaya çıkan sistolik hipertansiyona önemli bir katkıda bulunduğu gösterilmiştir.

Kalp hızı AIX'i etkileyen önemli bir parametredir. Kalp hızındaki artış sistolün mutlak süresini azaltacak, yansıyan dalgayı etkili bir şekilde diyastole kaydıracak ve böylece AIX'i azaltacaktır. Kalp hızındaki her 10/dk artış AIX değerlerinde %3.9 düşüğe sebep olmaktadır. Bu nedenle kalp hızının etkisinden kaçınmak için AIX standart bir kalp hızına normalize edilmelidir. AIX değerini 75/dk hız ile normalize etmek için AIX75 kullanılır [$AIX@75 = AIX - 0.39 \times (75 - \text{kalp hızı})$].^{13 91}

Arteriyel sertlik ve kalp hızı dışında AIX'i etkileyen parametreler:

- Sistemik vasküler dirence bağlı olarak yansıyan dalgaların değişkenliği ve büyüklüğü
- Aortanın uzunluğu (bireyin boyunun uzunluğuna bağlı olarak değişir). Aortanın uzunluğu azaldıkça yansıyan dalganın ileri yönlü dalga ile karşılaşma süresi kısalmır.
- Vasküler protezler
- Cinsiyet; kadınlarda aynı boydaki erkeklere göre daha yüksek AIX değerleri ölçülmüştür.

Tüm bu sebepler AIx'in, büyük arterlerin viskoelastin içeriklerini doğrudan değerlendiren bir parametre olarak kullanımını sınırlandırmaktadır. Hemodinamik temeli olsa dahi klinik pratikte nabız dalga hızı değerleri ile AIx değerleri arasında çelişki izlenmektedir.⁹²

3.5. Santral Nabız Basıncı, Augmentasyon İndeksi ve Arteriyel Sertlik

Brakiyal arterden ölçülen, periferik basınçları gösteren sistolik basınç ve nabız basınçlarıyla, karotis arterden ölçülen, santral basıncı gösteren basınçları birbirinden farklıdır. Periferik arterlerde geri yansıma (refleksiyon) noktaları santral arterlere göre daha yakındır ve geri yansıma dalgaları periferik arterlerde santrale göre daha hızlı ilerler. Amplifikasyon fenomenine göre basınç dalgasının genliği periferik arterlerde santral arterlere göre daha büyüktür. Bu nedenle, sağlıklı genç insanlarda arteriyel sertlik, elastik çıkan ve torasik aortada en düşük ve tibial gibi distal alt ekstremitte arterlerinde en yüksektir ve diyastolik kan basıncı kabaca sabittir. Yaşlanmayla birlikte, merkezi ve periferik arterler arasındaki arteriyel sertlikteki fark düşer ve hatta tersine dönerek, basınç amplifikasyonunda progresif bir düşüşe yol açar.⁸⁸

Santral basınçlar ve AIx ilerleyen dalganın hızına, yansıma noktasına, yansıyan dalganın genliğine, kalp hızına, kasılmasına ve ejeksiyon süresine bağlıdır. NDH, arteriyel sertliğin bir göstergesidir.⁹³

Vazomotor tonusu değiştiren beta bloker, antihipertansif ilaçlar gibi ilaç kullanan hastalarda NDH değişmeden santral basınçlar ve AIx değişebilir.⁹⁴

Arteriyel sertlik parametreleri, kommon karotid arter ve radiyal arterdeki dalgalar kurşun kalem boyutundaki problemlerle, brakiyal arterden ise kola manşon bağlanarak yapılan ölçüm ile elde edilebilir.⁸⁶



Şekil 21. Arteriyel Sertlik Ölçümü ve Tonometri

3.6. Arteriyel Sertliğin Mekanizmaları

- **Arteriyel Sertlikte Damara Ait Özellikler**

Elastin oranı arttıkça esneklik artar ve nabız dalga hızı düşer, kollojen oranı arttıkça esneklik azalır nabız dalga hızı yükselir. Damar elastikiyetinin kaybı; medial elastin liflerinde kırılmaya ve yapısının bozulmasına neden olur, bunun sonucunda kollajen liflerinde sertleşme, liflerde yük artışı ve vasküler kalsifikasyonda artma olabilir.⁹¹ Glikozaminoglikanların depolanması ve glikasyon son ürünlerinin damar duvarında artışı, damar yapısını bozarak nabız dalga hızını artırır.

- **Arteriyel Sertlikte Endotel Hücrelerin Rolü**

Endotel hücreleri; vazokonstriksiyon, vazodilatasyon, tromboz ve fibrinolizis, ateroskleroz, vasküler inflamasyon, sıvı retansiyonu-ödem, anjiogenez gibi birçok olayda rol almaktadır. Endotelyal disfonksiyonun ana sebeplerinden biri endotelden salınan vazodilatasyon yapan nitrik oksit (NO) aktivitesinin azalmasıdır ve NO salınımı azalması ile sağlıklı gönüllülerde lokal arteriyel sertlikte akut bir artışa saptanmıştır.⁹⁵ Arteriyel sertlik ateroskleroz ile yakın ilişkilidir.

- **Arteriyel Sertlikte Damar Düz Kas Hücrelerinin Rolü**

Vasküler düz kas hücreleri; kasılıp gevşeyerek kan damarlarının luminal çapına ve kompliansına uygun kan akımını sağlarlar. Ekstrasellüler matriks sentezi ile yapısal remodellinge katkıda bulunmaları yanında matriks metalloproteinaz da salgırlar.

Bunlardan biri olan MMP-9, vasküler media tabakasındaki elastin kaybına ve arteriyel sertliğe neden olur.⁹⁶

- **Arteriyel Sertlikte İnflamasyonun Rolü**

İnflamasyon; oksidatif stresi arttırarak, NO'ı inaktive eder ve endotelial disfonksiyon gelişir. Kronik inflamasyonun da ateroskleroza neden olur. Ayrıca inflamatuvar mediatörler; lökosit migrasyonu, matriks metalloproteinazları aktive ederek vasküler media tabakasına zarar verir. Cheng ve arkadaşları; CRP ile nabız dalga hızı arasında negatif bir ilişki olduğu göstermişlerdir.⁹⁷

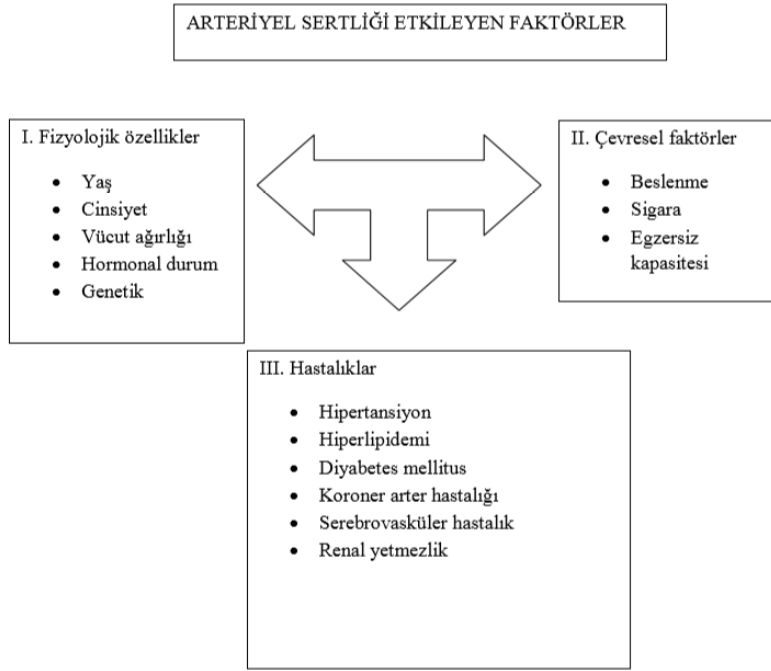
- **Arteriyel Sertliğin Genetik Temeli**

Yapılan bir çalışmada, anne-babasinda miyokard enfarktüsü ve diyabet öyküsü olan sağlıklı adolesanlarda arteriyel sertlik kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Yapılan bir diğer çalışmada ise ailesel hipertansiyon öyküsü olan hastalarda arteriyel sertlik yine kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Mevcut veriler genetik predispozisyonun kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak, arteriyel sertlikle ilişkili olabileceğini göstermiştir.⁹⁸

- **Kronik Böbrek Hastalığı ve Arteriyel Sertlik**

Böbrek hastalarında arteriyel sertlik şiddetli inflamasyon olmadan arterlerin medial tabakasında diffüz kalsifikasyonla kendini gösterir. KBH'da endotel ilişkili vazodilatasyonda azalma, intima-media kalınlaşma, fibrozis, ekstraselüler matriks kollajen içeriğinde artış, ekstraselüler matriks proteinlerinin elastisitesinde azalma, vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyon ve arteriyel kalsifikasyonun neden olduğu arteriyel remodeling gözlenmektedir. SDBY hastalarında, NDH'da 1m/sn azalma kardiyovasküler ölüm riskini yaklaşık %21 azaltmaktadır. Bu nedenle arteriyel sertliğin ve aortik NDH'nın artması bu popülasyonda mortalitenin güçlü bir göstergesi olarak gösterilmektedir.⁹⁹ Yapılan çalışmalarda böbrek nakli sonrası 3. aydan itibaren mevcut olan arteriyel sertliğin azalmaya başladığı ileri sürülmüştür. Arteriyel sertlik diyaliz hastalarında mortalite ile ilişkilidir.¹⁰⁰

3.7. Arteriyel Sertliği Etkileyen Değişkenler



Şekil 22. Arterial sertliği etkileyen faktörler

3.7.1. Arteriyel Sertliği Etkileyen Fizyolojik Özellikler

- **Yaş**

Arter duvarları yaşla birlikte arterioskleroz denilen duvar kalınlaşması, luminal genişleme, ve büyük elastik arterlerin elastik özelliklerinde azalma olur. Yaşla birlikte hem NDH’da hem de Alx’de doğrusal bir artış gösterilmiştir.

- **Cinsiyet**

Kadınlarda aynı yaştaki erkeklere göre daha düşük arteriyel sertlik saptanmıştır. Bu durum cinsiyet hormonlarının etkisinden kaynaklanabilir.⁹⁹

- **Vücut Ağırlığı**

Vücut-kitle indeksinde artış ve santral obezite arteriyel esneklikte azalma ile birlikte dir.¹⁰¹

- **Hormonal Durum**

Menopoz öncesi kadında aynı yaştaki erkeğe göre arteriyel esneyebilirlik daha yüksektir. Bu fark menopoz sonrası esitlenir. Bu durum östrojen seviyesindeki değişimlerden kaynaklanabilir. Menopoz sonrası kadında östrojen replasman tedavisi yapıldığında ana karotis arter distensibilitesini (gerilebilirlik) artış, aorto-femoral nabız dalga hızını azalma saptanmıştır.¹⁰²

- **Genetik**

Aortik sertlik saptanan damar incelendiğinde hücre iskeleti, hücre yüzeyi ve ekstrasellüler matriks düzenleyen 32 farklı gen transkripsiyonu gözlenmiştir.¹⁰³

3.7.2. Arteriyel Sertliği Etkileyen Çevresel Faktörler

- **Beslenme**

Tuz alımı fazla olanlarda kan basıncından ve yaştan bağımsız olarak arteriyel sertliğin artmış olduğu gösterilmiştir.

- **Sigara**

Kronik sigara içen sağlıklı genç bireylerde sigaranın aortik elastikiyeti anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir.¹⁰⁴

- **Egzersiz kapasitesi**

3.7.3. Arteriyel Sertliği Etkileyen Hastalıklar

- **Renal Yetmezlik**

- **Hipertansiyon**

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda tansiyon yüksekliği, kollajen gibi damar duvar materyalinin çoğalmasına bağlı olarak arteriyel sertleşme artar.

- **Hiperkolesterolemi**

Hiperlipidemi büyük arterlerin vizkoelastik özellikleri etkileyip, aterosklerozun erken yapısal değişikliklerinin oluşmasına neden olurlar. Böylece aortik- iliyak nabız dalga hızı ve arteriyel sertleşmede artar.¹⁰⁵

- **Diyabetes Mellitus**

Diyabetes mellitusun ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörüdür.¹⁰⁶ Kann ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda bile, AIX75, sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek saptandı.¹⁰⁷ Strozecki ve arkadaşlarının çalışmasında; diyabetik nefropatiye bağlı kronik böbrek hastalığı olan grupta diğer nedenlere bağlı kronik böbrek hastalığı olan gruba göre göre NDH istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmış.¹⁰⁸ Bu bulgular, glikoz metabolizmasındaki bozulmanın ve vasküler insülin duyarlılığının azalmasında arter duvarında fonksiyonel ve / veya anatomik değişikliklere neden olabileceğini, proteinlerin glikasyonundan ve ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumundan kaynaklanan elastin ve kollajen liflerindeki değişikliklerden kaynaklanabileceğini düşündürdürmüş ve metabolik bozuklukların vasküler duvar üzerindeki yıkıcı etkisini henüz olmayan hastalarda bile gösterdiğini saptamışlardır.¹⁰⁸ Hoorn çalışmasında, tip

2 DM hastalarında artmış bir AIX75'in yaş, cinsiyet veya ortalama arteriyel kan basıncı gibi diğer parametrelerden bağımsız olduğu bulunmuştur.

- **Koroner Arter Hastalığı**

Boutuyrie ve arkadaşlarının yaptığı 15 yıllık takibi olan Fransız hipertansiyon çalışması, nabız dalga hızının KAH'nda risk faktörü olduğunu ilk kez göstermiştir. Arteriyel sertlik göstergeleri anjiyografik olarak KAH olanlarda kardiyak hastalığı olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu etkiyi artmış sistolik basınç, azalmış diastolik basınç üzerinden göstermektedir.⁸⁰

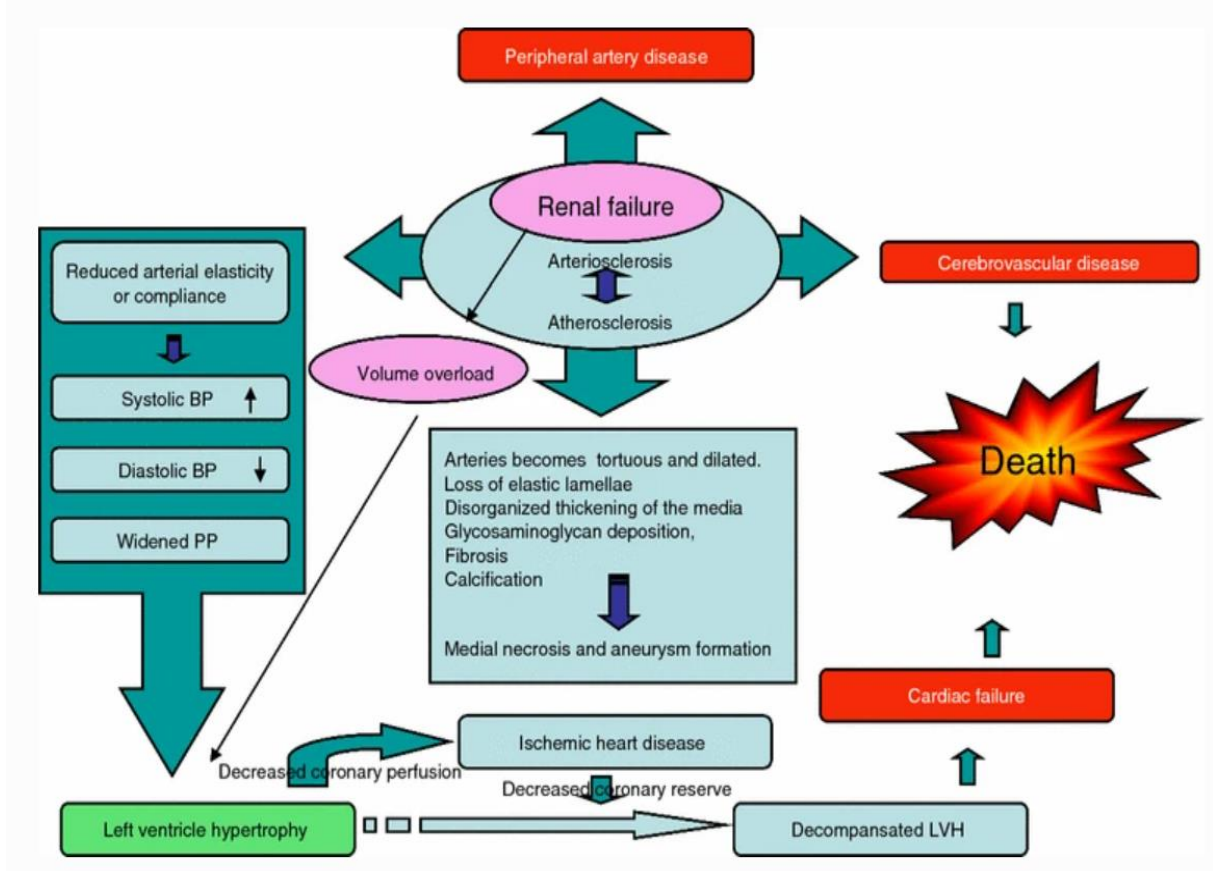
Büyük arteriyel damarların artmış arteriyel sertliği ve ilişkili aort distensibilite kaybı, miyokardiyumu daha yüksek sistolik basınçlara ve daha büyük basınç dalgalanmalarına maruz bırakır ayrıca üremik kardiyomiyopati ve kardiyovasküler mortalitenin ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Endotel hücreleri, üremik ortam ve yüksek fosfat seviyeleri tarafından doğrudan hasar görebilir, bu da proinflamatuvar ve profibrotik mediyatörlerin üretilmesine neden olabilir. Dahası, üremi, vasküler düz kas hücresi proliferasyonunu ve vasküler kalsifikasyona yol açabilen osteoblast benzeri hücrelere dediferansiyasyonu uyarır. Klotho, fosfat / kalsiyum metabolizmasını düzenleyen ve yaşlanma sürecinde önemli rolü olan bir transmembran proteindir. Klotho'nun vasküler fibroz ve kalsifikasyonu inhibe etmek için önemli bir ara molekül olduğu öne sürülmüştür. Progresif üremi, düşük Klotho seviyeleri ile ilişkilidir. Aort ve diğer büyük damarlardaki arteriyel genişleyebilirliğin kaybı, hipertansiyonun etkisini şiddetlendirerek miyokardiyumu daha yüksek sistolik basınçlara ve daha büyük basınç dalgalanmalarına maruz bırakabilir. Kalsiyum fosfat homeostazındaki anormallikler, SDBY'li hastalarda geri dönüşümlü bir SVH nedeni olabilir.¹⁰⁹

Kahnooj ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik diyaliz hastalarında kardiyovasküler sistemde kalsiyum depolanması ve fosforun yükselmesi ile kalsiyum-fosfor çarpımını artmış olarak saptanmaktadır. Bunun sonucunda kronik diyaliz hastalarında serum kalsiyum-fosfor çarpımının 42 mg²/dl²'yi geçmesiyle aortik kapakta kalsifikasyonun arttığı 2 boyutlu ekokardiyografi ile gösterilmiştir.¹¹⁰ Yapılan çalışmalarda kalsiyum x fosfor çarpımı belirgin yükseldiğinde arteriyel sertliğin arttığı veya mortalite ve morbidite oranlarının arttığı saptanmıştır.¹¹⁰

- **Serebrovasküler Hastalıklar**

Serebrovasküler hastalıklar beyin damarlarında ve/veya kanın özelliklerindeki bozukluklar sonucu damarların tıkanması ya da kanamasıyla ortaya çıkan merkezi

sinir sistemi bozukluklarıdır. Stroke, SSS'indeki hemorajileri ve infarkt kapsayan klinik bir tablodur. Stroke öyküsü olan hastalarda arteriyel sertlik artmış olarak saptanmıştır.¹⁰⁴



Şekil 23. Arteriyel Sertlik ve KVH ilişkisi¹¹¹

4.TMAO

İnsan vücudunda tahmini 100 trilyon hücre bulunmaktadır. Bunun 10 misli fazlası kadar da yararlı bakterilerimiz mevcuttur. Vücudun deri, ağız, vajina, bağırsaklar gibi çeşitli bölgelerinde yerleşmiş bu bakterilere o bölgenin florası, yeni adıyla mikrobiyotası denmektedir. Bağırsaktaki mikrobiyota 2 kilo ağırlığındadır ve hem işlevi hem de ağırlığı nedeniyle bağırsak bir organ olarak kabul edilmektedir.¹¹²

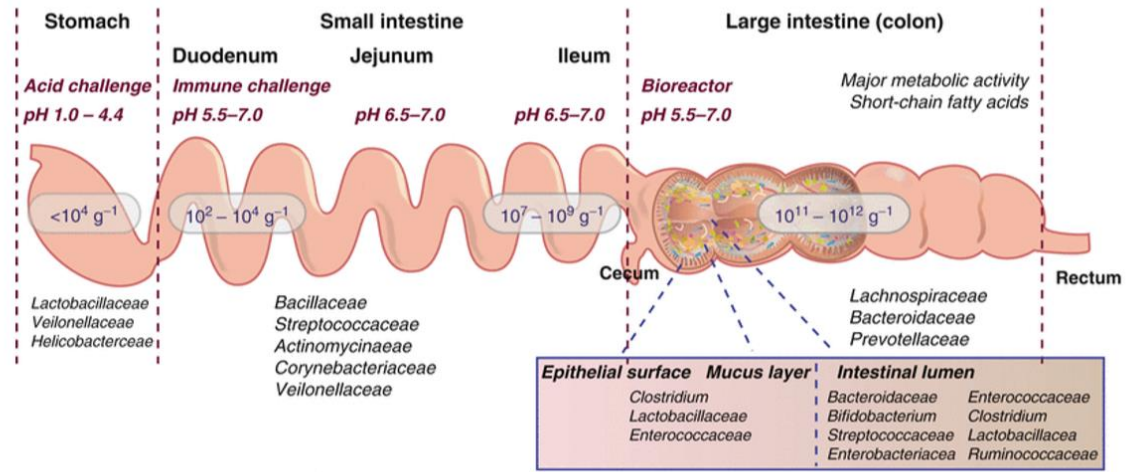
Normal doğum sırasında; perineal mikroorganizmalar ve C/S da daha çok deri mikroorganizmaları ile flora bakterileri oluşmaya başlar. Genelde birinci ay sonunda kalıcı flora gelişir. 4 yaşından sonra erişkin barsak florası yerleşir. Bakteriler doğumdan itibaren olmasaydı, immun sistem gelişemezdi. Ancak, bu zararsız organizmalar belirli şartlar altında hastalığa yol açarlar.¹¹³

Mikrobiyota esas olarak gastrointestinal sistemde, özellikle de anaerobik olan ve bağırsak mikrobiyal kolonizasyonu için tercih edilen bir bölge olarak hizmet veren zengin bir

besin ortamına sahip olan kolonda kolonize olur. İntestinal mikrobiyota; vücudumuzda fizyolojik, metabolik ve immün sistem üzerinde oldukça önemli görevler üstlenmektedir. Enerji taşıyıcı rolü üstlenerek veya immün düzenleyici maddeleri serbest bırakarak gerekli metabolik süreçleri kontrol eden bağırsak bakterileri bu faydalarında dolayı günümüzde yeni bir “metabolik organ” olarak tanımlanmaktadır.

Sağlıklı bireylerde bağırsak florasında 6 bakteriyel küme vardır:

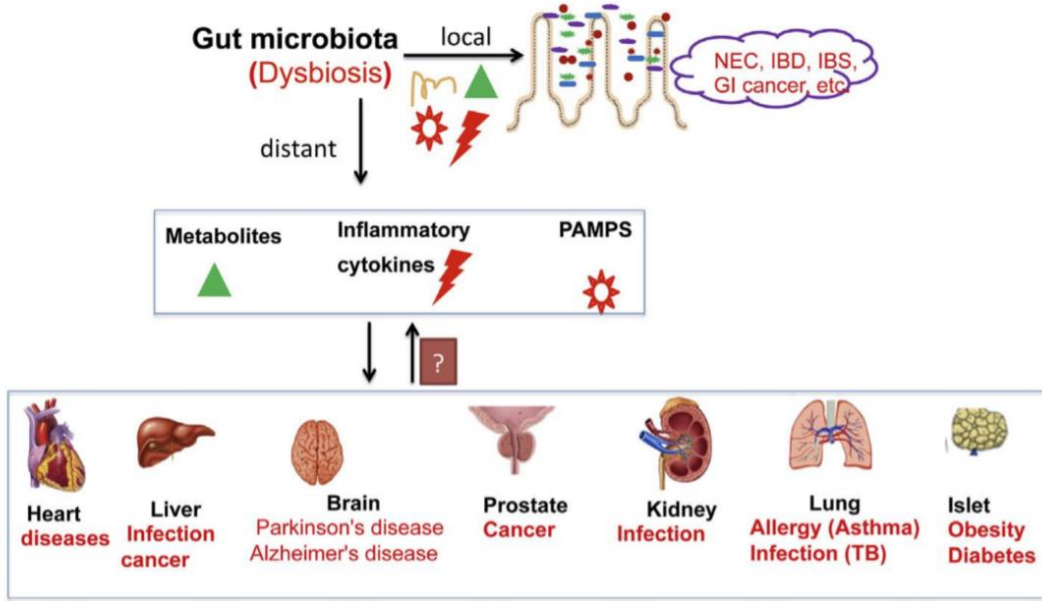
1. Firmicutes (Clostridium, Eubacterium, Ruminococcus, Butyrivibrio, Anaerostipes, Roseburia, Faecalibacterium vb. gram pozitif cinsleri kapsamakta)
2. Bacteroidetes (Bacteroides, Porphyromonas, Prevotella vb. gram negatif cinsleri kapsamakta),
3. Proteobacteria (Enterobacteriaceae gibi gram negatif cinsleri kapsamakta)
4. Actinobacteria (gram pozitif Bifidobacterium cinsini kapsamakta)
5. Fusobacteria
6. Verrucomicrobia (Akkermansia vb. cinsleri kapsamakta)



Şekil 24. Bağırsaktaki Bakteriler (295)

Toplu olarak mikrobiyota olarak adlandırılan bağırsak mikrobiyal organizmaları, bağırsak sağlığı, bağışıklık fonksiyonu , besinlerin ve vitaminlerin biyoaktivasyonu dahil olmak üzere konakçılarının metabolizmasına katıldıklarına dair görüşler vardır. Yakın zamanlarda insanların mikrobiyotaları; alerji, enflamatuvar bağırsak hastalığı, kanser, lupus, astım, multipl skleroz, Parkinson hastalığı, çölyak hastalığı, obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalık ile ilişkili bulunmuştur.^{114,111} KBH da yükselen üremik bir metabolit olan ve mikrobiyato ürünün olan trimetilamin-N-oksit

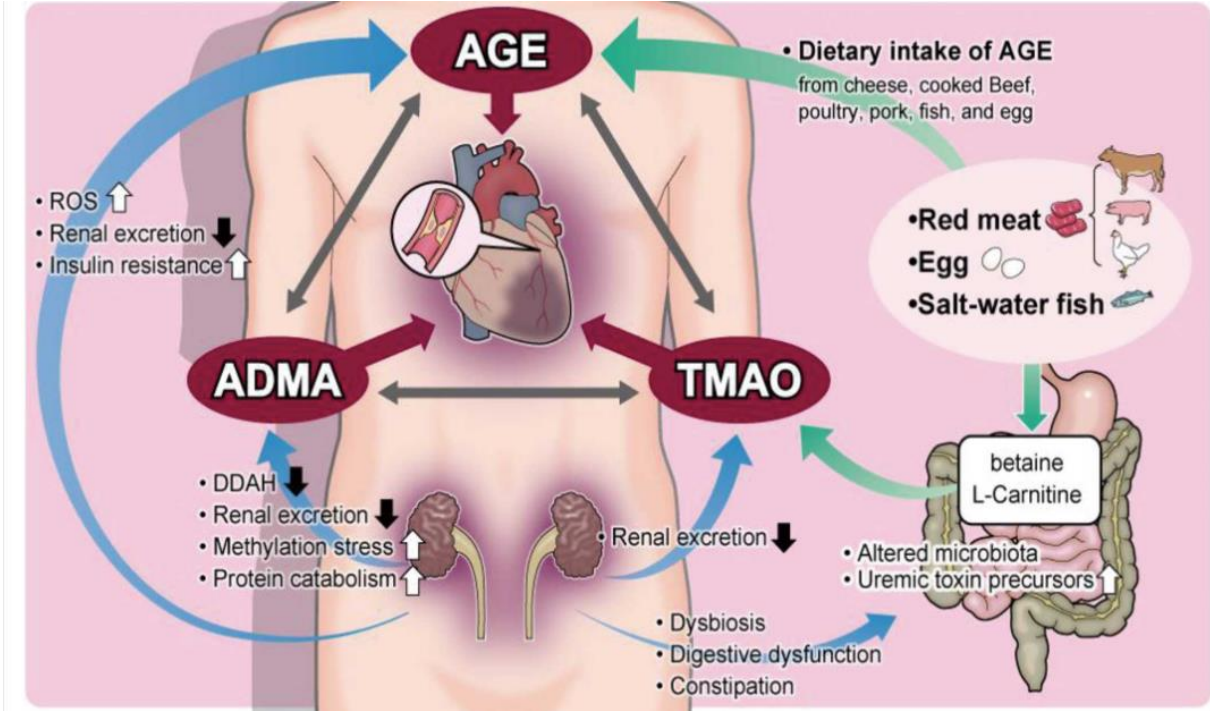
(TMAO), kardiyovasküler hastalık için geleneksel olmayan bir risk faktörü olarak gösterilmiştir.



Şekil 25. Bağırsak Mikrobiyotaya Disbiyozisinin Etkileri ¹¹³

Bağırsak mikrobiyotası, sakkarolitik (mikroorganizmaların çeşitli spesifik karbonhidratları ayrıştırma yetenekleri) veya proteolitik olarak sınıflandırılan 2 ana yolla gıda sindirimine katılır. Sakkarolitik yolda, bağırsak mikrobiyotası şekerleri parçalamakta ve kısa zincirli yağ asidi (KZYA: bütirat, propionat ve asetoasetat) üretiminin çoğu oluşmaktadır. KZYA,bağırsak bariyeri bütünlüğünü korumak için çok önemlidir. Bu maddeler distal kolondaki bakteriler tarafından üretilir . İkinci katabolik yol olan protein fermantasyonu ile KZYA oluşumunu da indüklenir ve amonyak, çeşitli aminler, tiyoller, fenoller ve indoller gibi diğer metabolitlerin de üretimini sağlar. Bu metabolitlerin bazıları potansiyel olarak toksiktir ve ağırlıklı olarak renal olarak temizlenirler. Bu metabolitler azalan böbrek fonksiyonu ve sitotoksikite ile biriktiklerinden dolayı yaygın olarak üremik toksinler olarak kabul edilir.

KBH'da renal atılımda azalma nedeniyle üremik bileşikler ateroskleroz ve KVH gelişimine katkı sağlarlar. Majör üremik toksinler asimetrik dimetilarginin (ADMA), gelişmiş glikasyon son ürünleri (AGE) ve trimetil amin N-oksittir (TMAO).



Şekil 26. Bağırsak Mikrobiyotunun Üretilmesine Katkı Sağladıkları Bileşikler

Arginin, NO üretimini önemli ölçüde artırır fakat arginin analogları rekabetçi NO sentez inhibitörleridir. SDBY'de önemli ölçüde artan asimetrik dimetilarginin (ADMA), NO sentezi üzerinde inhibitör etkileri olan en spesifik endojen bileşiktir. Beyinde ADMA, vazokonstriksiyona neden olur. Ayrıca hipertansiyon, advers kardiyovasküler olaylar, böbrek yetmezliğinin ilerlemesi, renal fibrozis, endotel disfonksiyonu ve mortalitenin gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. ADMA, önemli bir vazodilatör olan nitrik oksiti (NO) düzenleyerek böbrek hasarına doğrudan katkıda bulunduğu ve endotel disfonksiyonunu arttırdığı bilinmektedir. Yüksek plazma asimetrik dimetil arginin (ADMA) düzeylerinin koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği gibi KVH için bağımsız ve güçlü bir risk faktörü olduğunu gösteren kanıtlar vardır. ADMA'nın sağlıklı gönüllülere uygulandığı bir çalışmada, doza bağlı bir şekilde vasküler direnç ve kan basıncında artışa neden olduğu saptanmıştır. Sağlıklı deneklerde ADMA'nın vasküler sertliği artırdığı ve serebral perfüzyonu azalttığı da gösterilmiştir. ADMA ayrıca polimorfonükleer aktivasyon ve adhezyon moleküllerinin ekspresyonu ile bağlantılıdır.^{28 115}

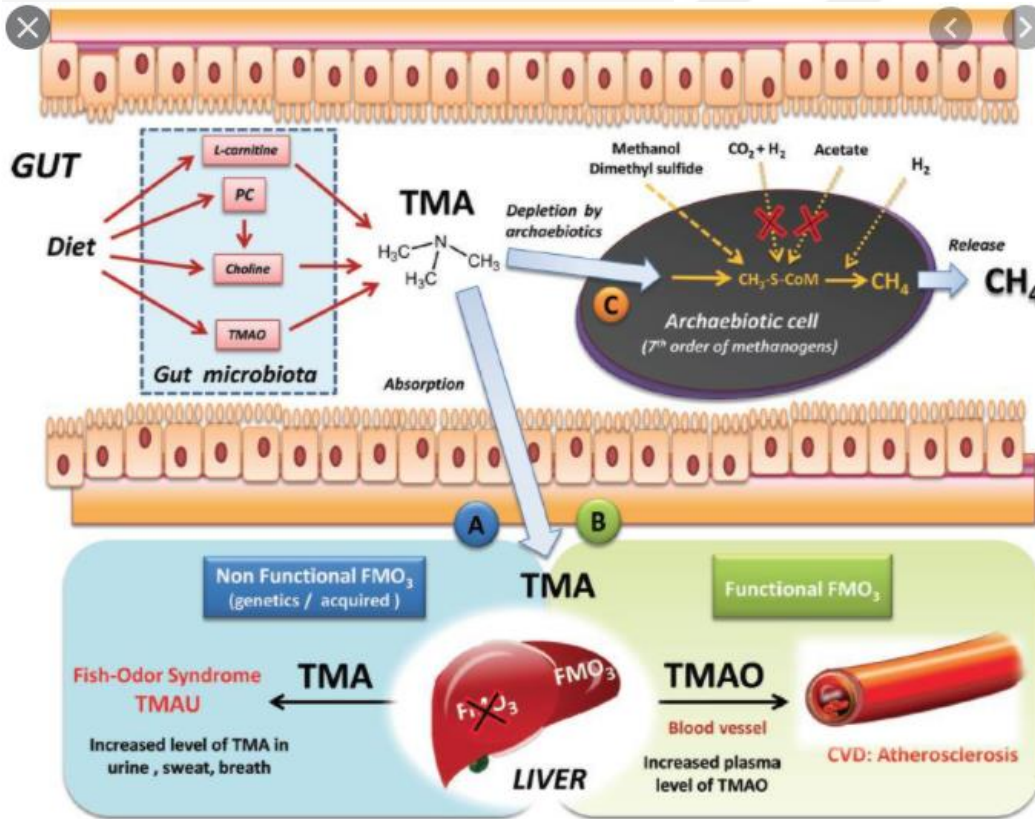
Gelişmiş glikasyon son ürünleri (AGE), amino asitler, lipitler, DNA'lar ile indirgen şekerler arasında non-enzimatik bir reaksiyonla oluşturulan heterojen bir molekül grubudur. AGE, endojen olarak ve ekzojen olarak absorbe edilir. AGE'ler vücut hücre ve dokularında birikerek diğer protein ve lipit molekülleri ile çapraz bağlar yapar bu yapıların inaktivasyon ve fonksiyon bozukluğuna yol açarlar.¹¹⁶ Matriks ve matriks hücre

etkileşimlerini bozar ve hücre içi reaktif oksijen türleri (ROS) üretirler; enflamatuvar ve profibrotik sitokinlerin üretimine sebep olarak birkaç hücre içi sinyal molekülünü uyarırlar.

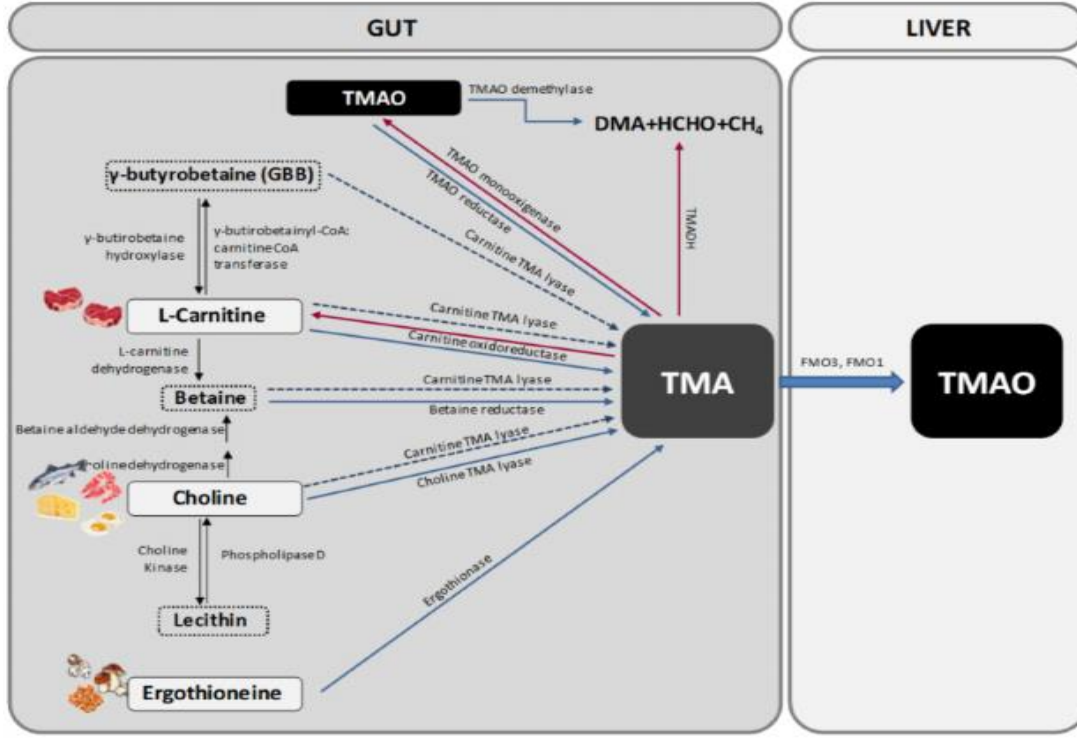
Kolin ve L-karnitinin den oluşan trimetilamin-N-oksit (TMAO) de üremik bir toksindir, balık ve diğer deniz ürünlerinde fazla miktarda bulunur. Özellikle deniz balıkları; tatlı su balıklarından daha fazla konsantrasyonlarda TMAO'ya sahiptir.²⁸ TMAO'nun hem yararlı hem de zararlı etkileri vardır. Koruyucu tarafta, protein yapılarını üre gibi dengesizleştirici kuvvetlere karşı korur ve ozmotik ve hidrostatik stresler altında bağırsak hücrelerinin hacmini koruyan bir osmolit olarak görev yapar. Oksidatif fosforilasyonu, anaerobik bağırsakta büyüyen Enterobacteriaceae florası için bir elektron alıcısı olarak destekler ve böylece mikro ortamda sağlıklı bir simbiyotik denge sağlar.¹²⁰

TMAO, makrofajlar ve köpük hücreler ile etkileşimleri yoluyla aterosklerotik plakların gelişimine katkıda bulunuyor gibi görünmektedir.¹¹⁷

4.1. TMAO METABOLİZMASI VE ETKİLERİ



Şekil 27. TMAO Metabolizması¹¹⁸



Şekil 28. TMAO Metabolizması ¹¹⁹

(DMA:dimetilamin; HCHO: formaldehit; TMADH: trimetilamin dehidrojenaz; CoA: koenzim A)

Trimetilamin-N-oksit (TMAO), bağırsak mikrobik metabolizmasından türetilen 75.1 Da'lık küçük bir amin plazma bileşiğidir.

Bağırsak florası; kolin, fosfatidilkolin, betain ve karnitin gibi diyet öncüllerinden trimetilamin (TMA) üretir. TMAO üretimi iki aşamalı bir süreçtir. İlk olarak, bağırsak mikropları kolin ve karnitin gibi diyet öncüllerinden trimetilaminini (TMA) serbest bırakırlar.

Oral alınan ve bağırsakta oluşan TMA'nın, çoğu pasif difüzyon ile portal dolaşıma geçer ve FMO3 ve FMO1 monoksijenaz içeren hepatik flavin etkisi ile TMAO'ya oksitlenir. FMO3, TMA'nın TMAO'ya dönüştürülmesinden sorumlu ana enzimdir. Hem TMAO hem de TMA daha sonra dimetilamine (DMA) dönüştürülebilir. ¹¹⁹

Kolin, kırmızı ette, yumurta sarısında, çok yağlı süt ürünlerinde, işlenmiş gıdalarda, morina, mezigit, uskumru gibi balıklarda ve diğer bazı gıdalarda bulunur. Kolin, özellikle hayvansal kökenli gıdalarda, serbest kolin veya çeşitli bileşiklerin bir parçası (fosfatidilkolin, fosfokolin, sfingomiyelin, vb.) olarak bulunabilir. Ana kolin içeren bileşiklerden biri olan lesitin (fosfatidilkolin), fosfolipaz D enzimi tarafından koline dönüştürülebilir. Lesitin ve kolinin birbirine dönüşümü çift yönlüdür. Kolin, kolin TMA liyaz enzimi ile TMA'ya dönüştürülür. Çoğunlukla bitkilerde bulunan betain, bir elektron alıcısı olarak işlev görerek indirgeme-oksidasyon reaksiyonu sonucu betain redüktaz ile TMA'ya indirgenir. Alternatif

olarak kolin, iki enzimin (kolin dehidrojenaz ve betain aldehit dehidrojenaz) sıralı etkisi ile betaine dönüşebilir. Kolin çok çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir; hücre zarlarının yapısal bütünlüğünü korur, kolinerjik nörotransmisyonu destekler ve birçok biyosentetik reaksiyonda metil gruplarını bağlar.¹¹⁹

Kolin, fosfatidilkolin, bir membran yapı bloğu ve asetilkolinin bir öncüsü dahil olmak üzere fosfolipidlerin sentezi için bir öncü olarak işlev gören temel bir moleküldür. Bu nedenle kolin, fetal beyin gelişimi ve nörolojik fonksiyonun sürdürülmesi için özellikle önemlidir. Ayrıca, kolin tüketimi ile normal lipid metabolizmasının sürdürülmesi, normal karaciğer fonksiyonu ve normal homosistein metabolizmasının sürdürülmesini sağlamaktadır. Fosfatidilkolin, safra bileşiminin% 40'ını oluşturur. Serbest kolin, ince bağırsakta yeniden emilir ve bağırsak mikrobiyomu tarafından sadece fazla miktarlar metabolize edilerek kalın bağırsakta TMA üretilir.¹²⁰

Kolin, bağırsaklardaki 200-300 µM'lik kolin konsantrasyonlarında ince bağırsaktan emilir. Eğer kolinden zengin besinler alınırsa ve ince bağırsakta kolin konsantrasyonu taşıma kapasitesini aşarsa, kolin kalın bağırsağa ulaşır. Kalın bağırsakta TMA ve dimetilamin (DMA) üreten bağırsak bakterileri tarafından metabolize edilir.

Betain buğday kepeği, buğday tohumu ve ıspanakta bulunur. Yüksek plazma betain konsantrasyonları da artmış atrial fibrilasyon riski ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek betain seviyelerinin insülin direnci ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.¹²⁰

Kolinin dışında, TMA'nın diğer ana öncüsü L-karnitindir. Karnitin, enerji üretmek için uzun zincirli yağ asitlerini mitokondriyaya taşır karnitin oksidoredüktaz TMA'ya dönüştürülür. TMA, hepatik flavin monoksijenazlar tarafından hızla oksitlenir trimetilamin N-oksit (TMAO) oluşur (Şekil 28). L-karnitin; betain ve GBB (γ-butyrobetain) ye dönüştürülebilir. L-karnitin başlıca kırmızı et ve süt ürünlerinde bulunur.¹¹⁹

TMAO üretmedeki rolünden bağımsız olarak, L-karnitin, orta ve uzun zincirli yağ asitlerinin yağ asitlerinin β-oksidasyonla metabolize edildiği mitokondriye bir mekik olarak enerji üretiminde önemli bir rol oynar. Sağlıklı kalp enerjisinin% 50-70'ini yağ asitlerinden kullanır. Bu nedenle, L-karnitin normal kalp işleyişi için gereklidir. Ek olarak, L-karnitin takviyesi, kalp dokusu dahil birçok dokuda oksidatif stresi, inflamasyonu ve nekrozu azaltır. Bunun yanında kalsiyum akışı regülasyonu, endotel fonksiyonu, hücre içi enzim salınımı ve membran fosfolipid bileşimi bulunur. Koroner kalp hastalığı olan hastalarda L-karnitin desteğinin plazma lipid düzeylerini normalleştirdiği gösterilmiştir.¹²⁰

Bazı çalışmalar TMAO veya öncülü ile beslendikten 15 dakika içinde dolaşımında TMAO seviyelerinin yükseldiğini göstermiştir ve bu da TMAO'nun bağırsak mikrobiyotası tarafından herhangi bir dönüşüm geçirmeden emilebileceğini göstermektedir.²⁸

Diğer bir TMA kaynağı, ergotionindir; mantarda , bazı et ürünleri (özellikle karaciğer ve böbrek) ve birkaç çeşit fasulye çeşidinde bulunur.

TMAO, protein yapılarını üre gibi dengesizleştirici kuvvetlere karşı ve bağırsak hücrelerinin ozmotik ve hidrostatik basınçlara karşı koruyan bir osmolittir. Anaerobik bağırsakta mikro ortamda sağlıklı bir simbiyotik dengeyi korur . Fakat son yıllarda yüksek plazma TMAO düzeyleri ile miyokard enfarktüsü, tekrarlayan inme,ateroskleroz gelişme riski ve kardiyovasküler ölüm gibi artmış bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar belirgin şekilde artmıştır.¹²⁰

TMAO'nun insan vücudunda bilinen belirli bir işlevi yoktur, ancak FMO3'teki bir patolojinin trimetilaminüri adı verilen nadir bir patolojik duruma yol açtığı gösterilmiştir. Bu hastalık, tüm vücut sıvılarında artan TMA konsantrasyonu ile karakterizedir ve başlangıçta hoş olmayan balık kokusunun ana semptomu açısından balık kötü kokusu sendromu olarak adlandırılmıştır. Bununla birlikte, TMAO eksikliğinin herhangi bir patolojik durum ile ilişkili olduğu bildirilmemiştir.¹²¹

Oral olarak alınan TMAO büyük ölçüde emilir, çoğunlukla hepatik işlem gerektirmez ve ekstrahepatik dokular tarafından alınır. Oral alınan ve bağırsakta oluşan TMA'nın bir kısmı dışkı ve nefes ile atılır, ancak atılan TMA miktarı dikkatli bir şekilde ölçülmemiştir. TMA'nın yaklaşık % 95'i oksitlenir ve daha sonra 24 saat içinde TMAO %95 oranında idrarla atılır. İdrarla atılan kısmında tübüler sekresyon da olur.

Christophe O. Soulage ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; TMAO'nun KBH'da arttığını doğrulamışlar fakat; KBH'nin evreleri ile TMAO seviyeleri ve öncülleri arasında herhangi bir ilişki bulamadıklarını bildirmişlerdir. Düşük moleküler ağırlığı (75 Da) ve minimum proteine bağlı fraksiyona sahip çözünür iyonize edilemeyen doğası nedeniyle, TMAO'nun glomerüler bazal membrandan tamamen filtrelenmiş olduğunu düşünmüşlerdir.Bu çalışmada TMAO'nun tübüler atılım veya reabsorpsiyonu ile ilgili katkıları olmamıştır.¹²²

TMAO'nun ; grelin, leptin, glukagon benzeri peptit 1 (GLP-1) ve peptit YY (PYY) dahil olmak üzere diğer endokrin hormonlarla fonksiyonel olarak etkileşime girdiği gösterilmiştir.²⁸

4.2. TMAO Tespiti ve Ölçümü

Çoğu çalışmada, TMAO idrar ve plazma ve serum örneklerinde ölçülür. Sık kullanılan yöntemlerden biri sıvı kromatografi kütle spektrometrisidir (LC-MS). Ayrıca, bazı çalışmalarda karaciğerde, beyin, kas, böbrek veya bağırsak gibi diğer dokularda, dışkıda TMAO ölçülmüştür.²⁸

4.3. Bağırsak Microbiota'nın TMAO Metabolizmasındaki Önemi

Farelerde yapılan bir çalışmada, bağırsak bakterilerinin diyet bileşiklerini TMA'ya dönüştürmek için gerekli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, sıçanlarda ve insanlarda antibiyotiklerle yapılan bazı çalışmalar, TMA ve TMAO üretiminin, ciprofloksasin, vancomisin, metronidazole gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımıyla neredeyse tamamen bastırıldığını ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, antibiyotiklerin kesilmesinden bir ay sonra TMAO seviyeleri normale döndüğü saptanmıştır.¹¹⁷

TMA üretiminin çoğu bağırsakta olsa da Streptococcus sanguis gibi bakteriler sayesinde ağızda da olmaktadır.

Yapılan araştırmalarda aterosklerotik plaklarda bakteriyel DNA'lar saptanmıştır ve bu bakteri taksonları aynı kişilerin bağırsağında da görülmüştür. Bu durum; bu bölgelerdeki mikrobik toplulukların plaktaki bakteri kaynağı olabileceğini düşündürmektedir ve plak stabilitesini ve CVD gelişimini etkileyebilir.

4.4. TMAO Düzeylerindeki Değişimler

Bağırsak mikrobiyotası ve TMAO; yaşlanma, diyet, yaşanan çevre, beyin barsak etkileşimi, düzenli kullanılan ilaçlar, antibiyotikler ve genetik faktörlerle değişir.¹¹³

Plazma TMAO seviyeleri, bireyler arası ve bireyler arasında geniş farklılıklar gösterir. İnsan ve sıçanlarda yapılan bazı çalışmalarda plazma TMAO'nun yaşla birlikte arttığı saptanmıştır. Bir safra tuzu olan kolik asit, FMO3 ekspresyonunu indükleyerek plazma TMAO seviyelerini artırır.

SDBY olan erkeklerde yaş ve böbrek fonksiyonlarını benzer gruplarda karşılaştırıldığında kadınlara göre anlamlı derecede yüksek TMAO düzeyleri saptanmıştır. Östrojen FMO3'ün diğer indükleyicisidir, testosteron baskılayıcı görevi görür. Ayrıca, mens sırasında trimetilaminüriye olması nedeni ile TMAO seviyeleri düşmektedir.

Diyet TMAO düzeyinde önemli bir yer tutar. Örneğin; vejetaryenlerde, farklı bir bağırsak mikrobiyotası bulunmaktadır ve L-karnitinden TMA üretmezler. Yüksek yağlı diyetler veya batı benzeri diyetler plazma TMAO düzeylerini artırır. Diyetteki protein miktarı ile idrarla atılan TMAO arasında doğrusal ilişki saptanmıştır. KBH olan hastalarda

düşük proteinli bir diyet ile beslendiklerinde daha düşük plazma TMAO seviyeleri saptanmıştır. Antep fıstığı takviyeli diyetler TMAO oluşumunu azaltmaktadır (Tablo 12).¹¹⁹



	Mikrobiyota ve TMAO üzerindeki etkisi	Sonuçlar ve Açıklamalar
Diyet türü		
Yüksek yağlı diyet (fareler)	↑ Plazma TMAO	Obezite ve metabolik sorunlar (DMB kullanımıyla engellenmez) Böbrek fibrozu, oksidatif stres ve böbrek iltihabı (DMB ile önlenir).
Fosfatidilkolin (sıçanlar) açısından zenginleştirilmiş yüksek yağlı diyet	↑ Plazma ve karaciğerde TMAO	Hiperlipidemi. <i>Gyrocotemna pentapolytolum</i> tedavisi ile TMAO seviyeleri azalır ve lestin seviyeleri artar, ancak aterosistozun tedavisi ile değildir.
Yüksek yağlı diyet (insan)	↑ Postprandiyal plazma TMAO seviyeleri, ancak açlık seviyeleri değil.	Kısa vadede, plazma TMAO klirensinde bir azalma gözlenir.
Yüksek yağlı diyet (insan)	↑ Plazma TMAO	TMAO seviyelerinin yükselmesi, daha az kilo alımı ve yağ olmasına rağmen, probiyotiklerin (VSL # 3 [®]) kullanımıyla engellenmez. TMAO seviyelerindeki değişimin büyüklüğü, sistolik basınç ve karotis nabızı ile ilişkilidir.
Yüksek yağlı diyet	↑ Firmicutes ve Proteobacteria ↓ Bacteroidetes	Daha fazla TMAO üretimi.
Az yağlı diyet	↑ Bakteroidler ve ↓ Firmicutes	Daha düşük TMAO üretimi.
Balık yağlarında zenginleştirilmiş yüksek yağlı diyet (FO) (fareler)	↑ TMAO plazma	FO, TMAO tarafından üretilen yan etkilere iyileşir (glukoz ve yağ dokusu iltihabına tolerans).
Yüksek proteinli diyet	↑ TMAO idrarı	İdrar yolundan atılan günlük nitrojen ile yüksek korelasyon.
Düşük proteinli diyet	↓ TMAO plazma	CKD'li hastalarda protein bakımından düşük bir diyet, daha düşük plazma TMAO seviyelerine neden oldu.
Western (fareler) benzer	↑ TMAO plazma	Obezite ve Dislipidemi (DMB kullanımı ile engellenmez) Pro-Inflammatory Cytokines, tümör nekroz faktörü ve interlökin IL-1β ekspresyonunun artması ve antiinflammatuar sitokinlerin (IL-10) azalmış ekspresyonu ile kardiyak disfonksiyon ve fibrozis (önlendi DMB ile).
Sindirilemeyen CH (insan) bakımından zengin	↓ TMAO Gut mikrobiyota değişikliklerinin üretimi	Basit obezite veya Prader Willi Sendromu (PWS) olan çocuklarda önemli kilo kaybı. Daha iyi iltihap durumu.
CH açısından zengin ve / veya düşük CH ve sindirilemeyen nişasta (insan) açısından zengin	↑ TMAO plazma	Diyet, CVR'ün kısa vadede büyüme hızlarını iyileştirmez. Doymuş yağlara yemek sonrası glukoz ve insülin tepkisini azaltır.
Antep fıstığı (insan) ile takviye	↓ TMAO üretimi	IR ve DMII ile ilişkili metabolik bozuklukların iyileştirilmesi.
Histidin (insan) ile takviye	↑ Plazma ve idrarda TMAO.	Daha düşük lipit ve glukoz üretimi.
Vejetaryen (insan)	Bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler	Crociferae ailesinin sebze/ferme ürünlerini azaltabilir L-karnitininden TMAO üretme kabiliyetinde azalma.

Tablo 12.Farklı Diyet Türlerinin Bağırsak Mikrobiyota Ve TMAO Düzeyleri Üzerine Etkileri¹¹⁹

Sadece bağırsak mikrobiyotası ve diyet değişikliği bile ateroskleroza etki edebilir. Apolipoprotein E (apoE), LDL için liganttır bu sayede lipoproteinler karaciğer ve diğer organlara girebilir. ApoE bozukluklarında kolesterol ve trigliserit düzeylerinin yükseklikleri görülür. ApoE olmayan fareleri kolin yönünden zengin diyet ile beslendiğinde ve sağlam bağırsak mikrobiyotası ile plazma TMAO seviyelerinde, makrofaj köpük hücre oluşumunda ve aort aterosklerotik plakta artışa neden olduğu saptanmıştır. Aksine, mikropsuz fareler ve bağırsak mikrobiyotasının kısa süreli antibiyotikle baskılanması, TMAO-üretim kapasitesini ortadan kaldırmıştır ve aterosklerotik yükü azaltmıştır.^{123 124}

4.5. Ateroskleroz ve TMAO İlişkisi

Bağırsak mikrobiyotasının konakçı lipit düzeylerini etkileyebileceğini düşünülmektedir. Vücut kitle indeksinden ve diğer metabolik bozukluklardan bağımsız olarak, dolaşımdaki trigliserit düzeyleri ile HDL kolesterolün bağırsak mikrobiyotası ile ilişkisi bildirilmiştir.

Bağırsak mikrobiyotası; kronik hastalıklar, kanser ve hatta nörolojik bozuklukların gelişimine neden olması dikkat çekmiştir. TMAO, bağırsak mikrobiyomunun ateroskleroz gelişiminde rol aldığı ve obezite ile ilişkili olduğu görülen metabolitlerinden biridir.

Ateroskleroz hiperkolesterolemi ile başlar. TMAO, kolesterolün azaltılmasını engeller. Sağlıklı kişilerde fazla kolesterol; periferel dokulardan karaciğere taşımak için HDL kullanılır, kolesterolün dışkı ile atılımı için safra, safra asitlerine dönüştürülür. TMAO safra sentezi için hız sınırlayıcı olan kolesterol 7 a-hidroksilaz (cyp7A1) ve kolesterolün safra asitlerine yönlendirilmesine sağlayan sterol 27-hidroksilazın düzeyini azaltır. Böylece, safra asidi miktarı azalmış olur.

Serumdaki yüksek TMAO seviyeleri, arter duvarındaki yağ birikintilerinin akışını etkiler ve ateroskleroz için zemin hazırlar . LDL ve VLDL üzerinde biriken kolesterol endotele yapışır. Arteriyel makrofajlar LDL ve VLDL'yi almak için subendotelyal boşluklara sızar. Makrofajlar, çöpçü alıcıları CD-36 ve çöpçü alıcısı A (SRA) ile lipitleri alırlar. Tipik olarak, lipit birikimini sınırlarlar, LDL yağ asitlerini sindirir, serbest veya esterleştirilmiş kolesterol HDL'nin apolipoprotein A1 (ApoA1) bileşeni yoluyla atılır. Ancak TMAO, CD-36 ve SRA reseptörlerinin regülasyonu bozmaktadır. Kolesterol makrofajlar içinde birikir.

Yağ yüklü makrofajlar ve düz kas hücreleri, arterlerin iltihaplanmasına katkıda bulunan ve aterosklerozise yol açan köpük hücreler haline gelir. Reaktif oksijen türleri (ROS), proteazlar, kemokinler, pro-inflamatuar sitokinler ve eikosanoidler üreterek vazodilatasyona, hasara, tromboza ve hipoksiye yol açarlar. TMAO ayrıca reaktif oksijen türlerinin üretimini oksidatif stresi artırır. Buna bağlı endotelial disfonksiyon ve vasküler inflamasyona artar. İBoini ve diğ., TMAO'nun karmaşık bir mekanizma ile enflamatuar süreçte etkili olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalarda insanlarda tip-2 DM, KBH durumlarında daha yüksek TMAO tespit edilmiştir.^{28 125}

Birkaç çalışma, plazma TMAO seviyeleri yükseldiğinde proinflamatuar sitokinlerin salınımında bir artış olduğunu ortaya koymuştur. Rohrmann ve arkadaşları, düşük dereceli inflamasyon ve plazma TMAO seviyeleri arasında bir ilişki tanımlamışlar; plazma TMAO konsantrasyonu yükseldiğinde, TNF-a, IL-6 ve CRP'nin seviyesinde artış saptanmıştır.¹¹²

4.6.Kardiyovasküler Hastalık ve TMAO İlişkisi

Kardiyovasküler hastalık riski olan kişilerde (temelinde ateroskleroz olanlar) yüksek plazma TMAO seviyeleri bulunmuştur. TMAO'nun insanlarda KVH prevalansını ve miyokard enfarktüsü, inme ve hatta ölüm gibi önemli olumsuz kardiyovasküler olayların insidansını tahmin etmek için bir biyobelirteç görevi görebileceği düşünülmektedir. Son zamanlarda, sıçanlarda bağırsak mikrobiyotası ile miyokard enfarktüsünün şiddeti arasında bağlantı bildirilmiştir; kemirgen modeli çalışmalarında, MI sonrası *Lactobacillus plantarum* verilmesinin enfarkt boyutunda anlamlı bir azalma saptanmıştır.¹²⁴

TMAO'nun kardiyovasküler olayları nasıl tetiklediğini açıklamak için olası mekanizmaların;

1. Kolesterol alımında dengesizliği teşvik etmek,
2. Arteriyel duvara proatrojenik köpük hücre göçünü hızlandırmak,
3. Trombosit aktivasyonunu doğrudan kesmek, trombosit yanıtını ve trombozu arttırmak,
4. RAS'ın muhtemel aktivasyonu olduğu düşünülmektedir.

KVH için risk faktörü olan, batı diyeti ile beslenen farelerde daha yüksek plazma TMAO seviyeleri bulunmuş ve bu farelerde kardiyak disfonksiyon ve aritmi gelişme insidansı daha yüksek saptanmış. Aynı zamanda tümör nekrosifaktör-a (TNF-a) ve interlökin-1 β (IL-1 β) gibi proinformatuar sitokinlerin salınımında artma ve antiinflamatuar sitokinlerin (IL-10) ekspresyonunda bir azalma gösterilmiştir. Tedavide kolin TMA liyaz enzimini inhibe eden 3,3-dimetil-1-butanol (DMB) ile plazma TMAO seviyelerini düşürüldüğü tespit edilmiştir.²⁸

Gao J. Ve arkadaşları, yüksek TMAO düzeylerinin ($> 2.19 \mu\text{M}$) STEMI hastalarında kardiyovasküler olay riskinin arttığını göstermişlerdir.⁷

Son zamanlardaki deneysel veriler, TMAO'nun aterogenezi doğrudan artırabileceğini ve lipid işleme ve makrofaj fonksiyonunun düzensizliği yoluyla kardiyovasküler olaylara katkıda bulunabileceğini ve ayrıca doğrudan vasküler inflamasyona ve tromboza yol açan trombosit aktivasyonuna neden olabileceğini göstermektedir.¹²⁶

4.7. Hipertansiyon ve TMAO İlişkisi

Bağırsak mikrobiyotası ile hipertansiyon ilişkisini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Hipertansif hastalarda hipertansiyonu olmayanlara göre TMA üretiminde daha fazla bağırsak mikrobiyal enzimi yer alır ve kolonun TMA'ya artan geçirgenliği hipertansif sıçanlarda daha fazladır. Hipertansiyonun daha yüksek TMAO konsantrasyonları ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda, TMAO infüzyonunun hipertansif sıçan modelinde hipertansif etkiyi uzatabildiğini göstermiştir. Ek olarak, TMAO, enflamatuar tepkileri teşvik ederek kardiyovasküler hastalıklara katkıda bulunabilir ve hipertansiyonda bağışıklığın rolü kesin bir şekilde doğrulanmıştır. Bu nedenle, TMAO muhtemelen birden fazla yolla hipertansiyon patogenezinde rol oynamaktadır.¹²⁷

4.8. KBH ve TMAO İlişkisi

Normal böbrekte, TMAO'nun renal klirensi kreatinine göre iki kat fazladır ve atılımının %50 sinden fazlasını tubuler sekresyonunun oluşturur. Diyaliz hastalarında ise TMAO klirensi üreden daha azdır ve böylece diyaliz tedavisi ile TMAO'nun temizlenmesi üreye göre daha düşüktür ve SDBY'de üreye göre daha yüksek miktarlarda plazmada bulunur. SDBY olan ve HD'ye başlayan hastalarda TMAO; tubuler sekresyona uğrayamacağı için plazmada yüksek seviyelerde saptanır.¹²⁸

Litaratürde HD hastalarında normal böbrek fonksiyonu olan kontrol hastalarına kıyasla TMAO düzeylerinde 2.5 ila 40 kat artış bildirilmiştir.¹²⁹ KBH'da renal transplantasyondan sonra plazma seviyelerinde düşme gösterilmiştir.

Mitchell ve arkadaşları, medyan plazma TMAO seviyesini, KBH hastalarında $94.4 \mu\text{M}$ ve sağlıklı bireylerde $3.3 \mu\text{M}$ olarak saptamışlardır.¹³⁰

WH Wilson Tang ve arkadaşları da çalışmalarında; TMAO, böbrek tarafından kolayca filtrelenen ve hemodiyaliz ile etkili bir şekilde uzaklaştırılan düşük moleküler ağırlıklı bir bileşik olduğunu ve azalan böbrek fonksiyonuyla seviyeleri yükselen azotlu bir atık ürün olarak kabul edildiğinden bahsetmişlerdir. Yüksek TMAO seviyelerinin, SDBY'de yüksek

üre ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Hayvan çalışmalarından elde ettikleri sonuçlarda, böbrek hasarına nispeten dirençli olduğu bilinen bir fare modelinde bile ilk kez yüksek kolin içerikli diyet veya doğrudan TMAO içeren diyet ile erken böbrek hasarı belirteci KIM-1 seviyelerinde ve böbrek fibrozunun artışa neden olduğunu saptamışlardır. Hazen ve ark. yapmış oldukları çalışmada; kolin veya TMAO içeriği yüksek gıdalarla uzun süre beslenme ile böbrek fonksiyon bozukluğunun hassas bir göstergesi olan sistatin C'nin plazma seviyelerinde artma saptamışlardır.¹²¹

Prokopienco ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; böbrek klerensinin azalması ile serum TMAO konsantrasyonlarına yüksek saptandığı ve hemodiyalizin TMAO'nun sistemik maruziyetini azaltmada nispeten etkisiz olduğunu saptamışlardır. Kronik hemodiyalize giren hastalarda TMAO üretiminin değişmediği ve bu hastalarda TMAO'nun artan tübüler sekresyon nedeniyle hemodiyalizin kısmen etkisiz kalması açıklanmıştır.¹²⁸

Huang T ve ark. yapmış olduğu çalışmada; dolaşımdaki TMAO'nun böbrek fonksiyon bozukluğunda rol oynayabileceğini düşünmüşlerdir fakat çalışmaları TMAO'nun böbrek fonksiyon bozukluğunda nedensel rolünü desteklememiştir. Bağırsak mikrobiyota aracılı kolin ve karnitin metabolizmasının her birinin sonunda TMAO ürettiği göz önüne alındığında, kolin ve böbrek fonksiyonu arasındaki ilişkide bir eşik olduğunu ve optimum kolin seviyesinin böbrek fonksiyonunu iyileştirmek için yararlı olabileceğini düşünmüşlerdir. Bununla birlikte, kronik olarak kolin veya karnitin miktarı yüksek diyet ile beslenmenin toksik olduğunu ve progresif renal fibroz ve disfonksiyona doğrudan katkı sağladığını saptamışlar (282).

Protein kısıtlı bir diyetle kolin ve betain seviyeleri düşüktür. Bahsedilen çalışmalardan farklı olarak Bergman ve arkadaşları; diyet önerilerinin KBH'da kolin ve betain seviyelerini etkileyebileceğini, ancak TMAO seviyeleri üzerinde daha az etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Özellikle, 12 aylık diyalizden sonra kolin ve betain seviyeleri artmış fakat TMAO seviyeleri sabit kalmıştır.¹¹³

4.9.Obezite ve TMAO İlişkisi

Obezite, enerji alımı zaman içinde enerji harcamasını aştığında ortaya çıkan, konak ve çevresel faktörlerin etkileşiminin bir sonucu olan çok faktörlü bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Mikrobiyoto düşük dereceli inflamasyonu indükleyerek obezite ve metabolik sendromun gelişimine katkı sağlayabilir.¹³¹

Litaratürde disbiyozisin (yararlı bakterilerin azalması) kolesterol ve lipid metabolizmasında bozulmaya neden olacağı ve bağırsak mikrobiyomu tarafından

oluşturulan kısa zincirli yağ asitlerinde (KZYA) azalmaya yol açacağı bildirilmiştir. Bu durum metabolik sendromlu bireylerin bağırsaklarında Firmicutes / Bacteroidetes oranında artma ve karbonhidratları KZYA'lara metabolize etme kapasitesinde azalma saptanmıştır. KZYA'ların T hüccresine bağılı bir mekanizma ile kardiyovasküler hasardan korumaktadır.¹²⁰

4.10.Obezite ve TMAO İlişkisi

Bazı çalışmalar, TMAO'nun glukoz metabolizmasını etkileyebileceğini ve yüksek plazma TMAO seviyesinin DM ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (58,59). Bir çalışmada diyabetik hastalarda, diyabeti olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek plazma TMAO konsantrasyonu olduğu saptanmıştır (60). Öte yandan, metformin ile tedavi edilen diyabetik hastalarda, tedavi edilmeyenlere göre glukoz düzeyinin azaldığı ancak plazma TMAO düzeyinin arttığı bulunmuştur.

4.11.Kanser ve TMAO İlişkisi

Yakın zamanda, plazma TMAO seviyesinin kolorektal kanser ile pozitif olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (62). Deneysel çalışmalar, TMAO'nun bir fare modelinde mide malignitesi saptamak için yararlı bir idrar biyobelirteci olarak hizmet edebileceğini düşündürmüştür (63). Bununla birlikte, yüksek TMAO konsantrasyonu ile kanser arasında nedensel bir bağlantı bilinmemektedir. Kırmızı et tüketiminin artmış kolorektal kanser riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (64). Bu sebeple, kolorektal kanserli hastalarda kırmızı et kaynaklı bir metabolit olan plazma TMAO konsantrasyonunun artması muhtemeldir. Yukarıdakilere dayanarak, plazma TMAO seviyesinin kırmızı et tüketimi ile kolorektal kanser arasındaki nedensel bir bağlantıdan ziyade henüz saptanamayan bağlantılar olabileceğini düşündürmektedir.

4.10.Tedavi

4.10.1.Dışkı Mikrobiyota Nakli (DMN)

DMN, sağlıklı deneklerin dışkı içeriğinin hastaların gastrointestinal sistemine nakliyle tasarlanmış olası bir terapötik müdahaledir ve son zamanlarda kardiyometabolik bozuklukları yönetmek için yeni bir tedavi olarak da test edilmiştir. Metabolik sendromlu aşırı kilolu hastalara, kendinden (otolog transfer) veya zayıf sağlıklı kontrollerden (allojenik transfer) dışkı mikrobiyota transfer edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, allojenik fekal transfer, hepatik ve periferik insülin duyarlılığını artırdığı saptanmıştır.¹²⁴ Bu duruma, bütirat üreten

bakterilerin sayısındaki bir artış ile kolaylaştırdığı ve bağırsak mikrobiyotasında üretilen butiratın insülin duyarlılığına yol açan düzenleyici bir role oluğu sağtanmıştır.¹³²

İnsanlardan mikropsuz farelere fekal transfer ile; insülin direnci ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı gibi komplikasyonların da bağırsak mikrobiyotasından bulaşıcı olduğu gösterilmiştir. Bunun pro-enflamatuar mikrobiyal ürünler tarafından (en azından kısmen) meydana geldiği gösterilmiştir.¹³²

4.10.2.Diyet

900 katılımcıyı içeren kapsamlı bir çalışmada diyete bağlı postprandiyal kan şekeri düzeyleri bireysel bağırsak mikrobiyota içeriği ilişkili bulunmuştur. Lif içeriği zengin diyetler, yararlı bakterilerin büyümesini sağlarken, fırsatçı patojenlerin büyümesini sınırlar. Yüksek lifli bir diyetin, asetat üreten mikrobiyotayı arttırdığı, kan basıncını düşürdüğu ve kalp hipertrofisini ve fibrozu azalttığı belirtilmiştir.¹²⁴

4.10.3.Probiyotik, Prebiyotik ve Antibiyotik Müdahalesi

Probiyotikler, sağlıklı bir bağırsak dengesini yeniden kurmak için uygulanan canlı faydalı bakterilerdir. Probiyotikler; pH modülasyonu, antibakteriyel bileşik üretimi ve patojenlerle rekabet gibi farklı mekanizmalar yoluyla etki edebilir.

Bağırsak mikrobiyotasını modüle etmek için başka bir strateji, prebiyotiklerin kullanılmasıdır. Tipik prebiyotik, oligosakkaritler veya kompleks sakkaritler gibi sindirilemeyen moleküllerdir. Prebiyotik veya klinik gereklilik halinde antibiyotik kullanımını ile; metabolik endotoksemide azalma, inflamasyonda azalma ve glikoz intoleransını iyileşme rapor edilmiştir.

4.10.4.Küçük Molekül Antimikrobiyal Enzim Terapötikleri

Son zamanlarda mikrobiyal kolin TMA liyaz aktivitesinin inhibisyonu için 1,3 dimetilbutanol (DMB) kullanılması hem yüksek kolinli hem de diyetle indüklenen diyetlerde farelerde TMA ve TMAO'nun plazma seviyelerini azalttığı gösterilmiştir. DMB kullanımının, mikrobiyal büyümeyi etkilemeden kolinden TMA üretimini inhibe ettiği ve makrofaj köpük hücre oluşumu ve aort kökü ateroskleroz gelişimi engellediği gösterilmiştir.

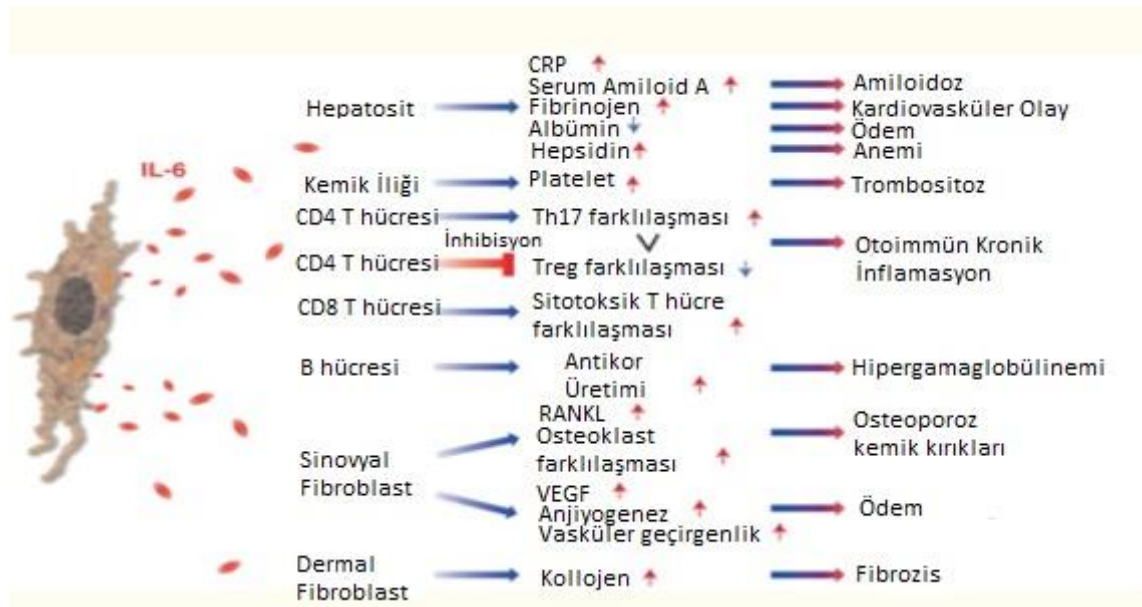
5.IL-6

IL-6, 7. kromozomun 7p15.3 bölgesinde lokalizedir. Bu gen, inflamasyon ve B hücrelerinin olgunlaşmasında işlev gören bir sitokini kodlar. IL-6 yaklaşık 26 kD luk bir sitokin olup, mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar ve epitel hücreleri

ile bazı aktive T hücreleri tarafından sentez edilir. Buna ek olarak, otoimmün hastalıkları veya enfeksiyonları olan insanlarda ateşe neden olabilen endojen bir pirojen olduğu gösterilmiştir. Protein öncelikle akut ve kronik iltihaplanma bölgelerinde üretilir ve buradan seruma salgılanır ve IL-6 reseptörü alfa vasıtasıyla transkripsiyonel bir inflamatuvar tepki başlatır. Bu genin işleyişi diyabet ve sistemik romatoid artrit şüphesi de dahil olmak üzere çok çeşitli iltihap ile ilişkili hastalık durumlarıyla ilişkilendirilir. Beyaz adipoz doku, metabolik olarak en önemli adipoz dokudur, inflamasyon durumunda merkezi bir rol oynar ve TNF- α ve IL -1, IL-6 ve IL-12 gibi pro-inflamatuvar sitokinleri eksprese eder.¹³³

Enfeksiyonlara ve doku yaralanmalarına yanıt olarak hızlı ve geçici olarak üretilen IL-6, akut faz yanıtlarının, hematopoezin ve bağışıklık reaksiyonlarının uyarılması yoluyla konakçı savunmasına katkıda bulunur. IL-6, iltihaplanmanın ilk aşamasında lokal bir lezyonda sentezlendikten sonra, kan dolaşımı yoluyla karaciğere geçer, ardından C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA), fibrinojen, haptogloblin ve α 1-antikimotripsin gibi çok çeşitli akut faz proteinlerinin hızlı indüksiyonu yapılır.

Ekzogen patojenler, enfekte lezyonda monositler ve makrofajlar gibi bağışıklık hücrelerinin patojen tanıma reseptörleri (PTR'ler) tarafından tanınır. NF-KB dahil bir dizi sinyal yolunu uyarırlar ve IL-6, TN-a , IL-1, IL-6 gibi enflamatuvar sitokinlerin mRNA'sının transkripsiyonunu artırırlar.



Şekil 29. IL-6'nın Etkileri

IL-6 fibronektin, albümin ve transferrin üretimini azaltır. IL-6 serum demir ve çinko seviyelerinin düzenlenmesinde rol oynar. Serum demiri için, IL-6, demir taşıyıcı ferroportin

IL-6'nin bağırsak üzerindeki etkisini bloke eden ve böylece serum demir seviyelerini azaltan hepcidin üretimini indükler. Böylece, kronik iltihaplanmada IL-6-hepcidin artışı ile anemiden bir bakıma sorumludur. IL-6 ayrıca hepatositler üzerinden çinko miktarını azaltır.¹³⁴

IL6'nın hemostatik sistemde trombinin tromboza gidişini kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Trombin doza bağımlı olarak IL6 proteininin ekspresyonunu indükler ve IL6 da dolaşımdaki kandaki trombosit sayısını artırır. IL6 plazma fibrinojen konsantrasyonunu artırır ve serbest protein S konsantrasyonunu azaltır. Trombositlerdeki bu değişiklikler ve IL6'nın etkisinin neden olduğu hemostazın pıhtılaşma fazı patolojik tromboz ve plak instabilitesine yol açabilir.

IL-6, kronik inflamatuvar hastalıklarda tespit edilir. IL-6'nın kemik iliği stromal hücrelerinde üretildiği zaman, osteoklastların farklılaşması ve aktivasyonu için vazgeçilmez olan RANKL'yi aktifler ve bu kemik rezorpsiyonu ve osteoporozu yol açar. IL-6 ayrıca, VEGF(vasküler endotelial büyüme faktörü)'nin aşırı üretimini indükler, inflamatuvar lezyonların patolojik özellikleri olan ve örneğin romatoid artrit (RA) veya seronegatif simetrik sinovitin sinovyal dokularında görülen artmış anjiyogenez ve artmış vasküler geçirgenliğe yol açar. Son olarak, IL-6'nın keratinosit proliferasyonuna veya dermal fibroblastlarda sistemik sklerozlu hastaların derisindeki değişiklikleri hesaba katabilen kolajen oluşumuna yardımcı olduğu bildirilmiştir. İmmün aracılı hücrelere ek olarak, mezenşimal hücreler, endotelial hücreler, fibroblastlar ve diğer birçok hücre, çeşitli uyaranlara yanıt olarak IL-6 üretimine katılır.¹³⁵ Ayrıca IL-6, kemokin ve adhezyon molekülünün salınımı gibi endotelial fonksiyon bozukluklarıyla ilişkilendirilmiştir.¹³⁶

IL-6 hem pro- hem de anti-inflamatuvar sitokinler olarak işlev görebilir. Burton ve meslektaşları, 2 haftalık probiyotik yoğurt aldıktan sonra sağlıklı genç erkeklerde IL-6'da bir azalma buldular. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında, probiyotiklerin IL-6 ve inflamatuvar durumu azalttığı da doğrulandı. Bununla birlikte, probiyotiklerin IL-6 seviyesini artırabileceği ve bağırsak epitel bariyerini daha da koruyabileceği öne sürülmüştür.¹³⁷ IL-6'nın PD hastalarında inflamasyonu ve sağkalımı gösterdiği çok sayıda çalışmada mevcuttur.¹³⁸

HD hastalarında serum IL-6 seviyesinin sağlıklı kontrollerden çok daha yüksek olduğu, mortalite, yetersiz beslenme ve eritropoietin direnci ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Kato A. ve arkadaşları; diyaliz hastalarında, dolaşımdaki IL-6'nın yüksekliği ile mortalite oranını ilişkili saptamışlardır. Serum IL-6 ile lipoprotein (a) veya fibrinojen değerleri arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır. Çalışmalarında IL-6'nın HD hastalarında hipoalbuminemi ve renal aneminin şiddeti ile ilişkili olduğunu ve yüksek IL-6 olan hastalarda yetersiz beslenme olduğunu düşünmüşlerdir.¹³⁴

İskelet kası kökenli IL-6 ise, HD tedavisi süresince IL-6 seviyesinin yükselmesinin yanı sıra oksidatif stresi de artırır. Aynı zamanda protein yıkımını ve böylece kanser hastalarına benzer şekilde zayıflamayı tetikler. IL-6 aynı zamanda insulin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1'in salınımını baskılar ve bu durum sarkopeniye (iskelet kasının yenilenemez kaybı) yol açabilir. Bunlardan yola çıkarak IL-6'nın KBH hastalarında, protein-enerji kaybı (PEW) ve ateroskleroz oluşumunda anahtar rol oynadığı söylenebilir.¹³⁶

IL6 seviyesindeki bir artış, koroner kalp hastalığı geliştirme riski ile ilişkilidir ve anjiyografik olarak kanıtlanmış klinik olarak stabil koroner hastalığı olan hastalarda kardiyovasküler olayların ortaya çıkmasının bir göstergesidir. IL6 konsantrasyonunda 1 pg / ml'lik bir artışla, tekrarlanan miyokard infarktüsü veya ani ölüm gelişme göreceli riski 1,7 kat artar. IL-6'nın yükselmesi, görünüşte sağlıklı kişiler arasında gelecekteki miyokard enfarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. Y. Seino ve arkadaşları aterosklerozdan etkilenen arterlerde, IL6 mRNA ekspresyon seviyelerinin ateroskleroz belirtisi olmayan arterlere göre 10-40 kat daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca, IL6'nın orta ve şiddetli koroner lezyonları olan hastalarda karotis arteriyosklerozun bağımsız bir biyobelirteç olduğu bulunmuştur. J. Amar ve diğ. ayrıca geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak IL6 konsantrasyonunun, karotis ve femoral arterlerde aterosklerotik plakların varlığı ile pozitif korelasyon gösterdiğini göstermiştir.¹³⁹ İnsan iliak arter duvarlarından elde edilen lifli plakların daha yüksek IL-6 proteinlerine ve gen ekspresyonuna sahip olduğu gösterilmiştir.

IL6, HDL ve LDL konsantrasyonunda bir azalmaya ve TG içeriğinde artışa yol açar. IL-6, VLDL reseptörlerinin çeşitli dokularda (kalp, yağ dokusu, karaciğer) ekspresyonunu artırır, bunun sonucunda kan seviyeleri düşer. Aterosklerozun erken bir aşamasında, enzimatik oksidatif olmayan modifikasyon nedeniyle LDL, aterojenik moleküllere (F-LDL) dönüştürülür. Y Funakoshi ve arkadaşları, anjiyotensin II'nin sıçan kası düz kas hücrelerinde IL6 proteininin ekspresyonunu arttırdığını göstermiştir.^{140 125 141 142 143}

Literatüre baktığımızda IL-6 seviyelerinin serumda ancak nefropatinin ileri evrelerinde tespit edilebilir hale geldiğini gösteren çalışmalar da vardır. Bruna ve arkadaşları, tip 2 DM tanılı 112 hastanın serum ve idrarında IL-6 seviyelerini araştırmışlardır. Hem IL-6 seviyelerinin sadece GFR'nin 60 mL/dk altına düştüğü ileri evre diyabetik nefropatili bireylerin olduğu grupta yüksek bulmuşlardır. Sağlıklı kontrol ile nefropatisi olmayan diyabetli ve mikroalbuminüri hastalar arasında fark görmemişlerdir. GFR'nin azalmasına bağlı olarak IL-6'nın renal klirensinin azalabileceğini ve serumda seviyesinin artabileceğini öne sürmüşlerdir.¹³⁸

Yaşlılarda, dolaşımdaki IL-6 yükselmesinin kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. IL-6'nın yükselmesinin, HD hastalarında yüksek inflamasyon yaygınlığı, yetersiz beslenme ve kardiyovasküler hastalık arasındaki yakın ilişki içerisinde yer almaktadır.¹⁴⁴

Toribio ve arkadaşları, artan IL-6 ile PTH salgılanmasında azalma saptamışlardır.¹⁴⁵

6.GEREÇ VE YÖNTEMLER

6.1. Araştırma Modeli

Kocaeli Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalı'na bağlı periton diyaliz merkezinde takipte olan 94 hasta, hastane personeli ve hasta yakınlarından oluşan 53 sağlıklı kontrol aşağıda ifade edilen kriterlere göre, yazılı onayları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri:

1. En az 6 ay süre ile periton diyalizi tedavisi almış olmak, son üç ay içerisinde peritonit atağı geçirmemiş olmak olarak belirlenmiştir.

Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri

- 1- Kardiyorenal hastalık nedeniyle peritoneal ultrafiltrasyon yapan hastalar
- 2- Kronik inflamatuvar hastalık varlığı
- 3- Malignansi (ya da diğer aktif kronik hastalık) varlığı
- 4- Takip süresince hospitalizasyon ihtiyacı olan ve operasyon geçiren hastalar
- 5- Kalsiyum ya da kemik metabolizmasını etkileyen ilaç (kalsitonin, bisfosfanat, glukokortikoid) kullanıyor olmak
- 6- Gebelik ya da emzirme döneminde olmak
- 7- Geçirilmiş paratiroidektomi öyküsü bulunmak
- 8- Aktif peritonit atağı geçirenler olarak belirlenmiştir.

Bu araştırma kesitsel bir çalışmadır. Çalışmamıza 01.04.2019-01.04.2020 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji kliniğinde takipli periton diyalizi yapan 94 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm hastaların yaş, cinsiyet, ad-soyad, vücut kitle indeksi, rezidüel renal fonksiyonlar, komorbid hastalıklar, kullanılan ilaçlar gibi bilgileri kaydedildi. Vücut kitle indeksi, boy ve kiloları ölçülen hastaların (kg)/boy² (m²) formülü ile hesaplanıp kaydedildi. Hastaların KBH etyolojileri sorgulanıp kaydedildi.

Hastaların diyaliz yeterliliklerinin değerlendirilmesi amacıyla son 6 ay ya da 1 yıl içinde

yapılan PET testlerinin sonuçları kaydedildi. Hastaların tamamına çalışma hakkında detaylı bilgi verilerek bilgilendirilmiş onam formları alındı.

Diyaliz tedavi süresi, diyaliz uygulamasının başlangıcından itibaren geçen süre, ay olarak belirlenmiştir. Periton diyalizi tedavisi gören hastalarda diyaliz yeterliliğinin ve rezidüel renal fonksiyonların değerlendirilmesi için klirens ölçümleri, ultrafiltrasyonun değerlendirilmesi için peritoneal eşitleme testi (PET) uygulanmıştır. Klirens ölçümünde, Kt/Vüre ve kreatinin klirensi kullanılmıştır. Her ikisinin de hem peritoneal hem de rezidüel komponenti ayrı ayrı hesaplanmıştır.

Kt/V, fraksiyonel üre klirensini ölçen birimsiz bir indekstir. Peritoneal Kt/V, drene edilen diyalizatın 24 saat süre ile toplanması ve üre içeriğinin ölçülmesiyle hesaplanmıştır. Elde edilen değer, klirens terimi Kt' yi vermek üzere, aynı 24 saatlik periyoda ait ortalama plazma üre düzeyine bölünmüştür. Rezidüel renal Kt, 24 saatlik idrar toplanarak aynı şekilde hesaplanmıştır. Daha sonra, iki Kt sonucu toplam Kt'yi vermek üzere toplanıp, total vücut sıvısını gösteren V'ye göre normalize edilmiştir. Bu sonuç günlük Kt/Vüre'yi verecektir. Sonrasında bu, periton diyalizinde klirensin geleneksel olarak ifade edildiği şekliyle haftalık değeri vermek üzere 7 ile çarpılmıştır.

V'nin Watson veya Hume-Weyers gibi total vücut suyunu veren standart formüllerden biri kullanılarak hesaplanması önerilmektedir. Bu formüller, hastanın yaşına, boyuna, kilosuna ve cinsiyetine dayanmaktadır.

Total Kt: peritoneal Kt+renal Kt

Peritoneal Kt: 24 saatlik diyalizatın üre azotu içeriği/serum üre azotu

Renal Kt: 24 saatlik idrarın üre azotu içeriği/serum üre azotu

V (Watson formülü ile):

V: $2,447+0,09516A+0,1074H+0,3362W$ (Erkeklerde)

V: $0,1069H+0,2466W-2,097$ (Kadınlarda)

A: yaş (yıl) H: boy (cm) W: ağırlık (kg)

V (Hume formülü ile):

V= $14,012934+0,296785$. Ağırlık $+0,192786$. Boy (Erkeklerde)

V= $-35,2701121+0,183809$. Ağırlık $+0,344547$. Boy (Kadınlarda)

Kreatinin klirensi ölçümü, Kt/Vüre'nin ölçümüne benzer şekilde hesaplanmıştır.

Peritoneal komponent 24 saat süre ile toplanan drenaj sıvısının kreatinin içeriği ölçülerek hesaplanıp bu değer serum kreatininine bölünmesi ile elde edilmiştir. Bu sonuç daha sonra

1. 73 m² lik vücut yüzey alanına göre düzeltilmiştir. Vücut yüzey alanının hesaplanmasında DuBois formülü kullanılmıştır.

Total CrCl: Peritoneal CrCl+renal CrCl

Peritoneal CrCl: 24 saatlik diyalizatın kreatinin içeriği/serum kreatinin

Renal CrCl: 0,5 [24 saatlik idrarın kreatinin içeriği/serum kreatinin+ 24 saatlik idrarın üre azotu içeriği/serum üre azotu]

Vücut yüzey alanı (VYA, duBois formülü)

VYA (m²) = 0,007184 x W^{0,425} x H^{0,725}

W: ağırlık (kg) H: boy (cm)

Günümüzde tüm periton diyalizi modelleri için fikir birliğine varılan hedef Kt/Vüre değeri, daha önce kabul edilen 2,0 yerine 1,7'dir. Çünkü bunun üzerindeki düzeylerin sonuçları iyileştirdiği gösterilememiştir. Ancak daha düşük düzeyler için kanıt net değildir. NKF/DOQI 2006 kılavuzunda haftalık Kt/Vüre değerinin minimal 1,7 olmasını önermektedir. Kt/Vüre değerinin yanında rezidüel böbrek fonksiyonlarının çok önemli olduğu yönünde kanıtlar mevcuttur. Çalışmamızda hasta grubu diyaliz yeterliliği olan Kt/V≤1.7 ve Kt/V>1.7 olarak gruplandırıldı.

Hastaların membran geçirgenliği özellikleri, sıvı ve solüt yükünün uzaklaştırılmasını etkiler. Periton membran özelliklerini günümüzde en yaygın kullanılan test Peritoneal Eşitleme Testidir (PET). PET testi, periton diyalizi hastalarında, periton membran transport fonksiyonlarının semikantitatif ölçüm yöntemidir. Standart olması, kolay uygulanabilirliği, tanı ve prognozu belirlemede yardımcı olması nedeni yaygın olarak kullanılır. Periton membran fonksiyonu sınıflandırılması ve diyaliz yeterliliğini saptamada kullanılır. PET'e dayalı bilgisayar modeli (PD, ADEQUEST, Baxter Healthcare Corporation, Round Lake, Ilionis) küçük solütlerin klirensini ve çeşitli periton diyalizi reçetelerinde ultrafiltrasyonu tahmin etmeye imkan sağlamak üzere geliştirilmiştir. Solütlerin periton kapiller ve diyalizat arasındaki eşitleme hızlarına dayanarak solüt geçirgenlik hızları ölçülmektedir. Diyalizat (D) ve plazmadaki (P) solüt konsantrasyon oranları (D/P oranı) belirli zamanlarda ölçülerek solüt dağılımlarının eşitlenmesi belirlenir. Esasen, plazmadaki üre, kreatinin ve sodyumla diyalizattaki glukozun 4 saat boyunca karşılıklı kompartmanlar boyunca dengelenmesini değerlendirir. PET sonuçlarına göre hastalar geçirgenlik özelliklerine (geçirgenlik kategorilerine) göre 4 gruba ayrılır (Tablo 12).

Solüt transportu	Ultrafiltrasyon	PD'ne tahmini yanıt
Yüksek	Zayıf	Yeterli
Yüksek orta	Yeterli	Yeterli
Düşük orta	İyi	Yeterli
Düşük	Çok iyi	Yetersiz

Tablo 12. PET testinin geçirgenliklerine göre sınıflandırılması

- D/P kreatinin < 0,50 ise düşük,
- D/P kreatinin 0.50-0.65 ise düşük-orta,
- D/P kreatinin 0.66-0.81 ise yüksek-orta,
- D/P kreatinin > 0.81 ise yüksek geçirgenliklidir.

Yüksek geçirgenlik özellikli membranlar, kreatinin ve ürenin en hızlı ve tam bir şekilde dengelenmesini ve yeterli üre, kreatinin klirensi sağlarlar. Bununla birlikte glukozun hızlı emilmesinden dolayı ozmotik gradienti hızla kaybederler ve yetersiz ultrafiltrasyona neden olurlar. Düşük geçirgenlik özellikli membranlarda ise, üre ve kreatinin dengelenmesi daha yavaş olur ve yeterli olmaz. Bununla beraber glukozun geçişi yavaş olduğu için ozmotik gradient uzun süre korunur ve yeterli ultrafiltrasyon sağlanmış olur. Çalışmamızda D/P<0,50 olan hastalar düşük, D/P 0,50-0,80 olan hastalar orta, D/P>0,81 olan hastalar yüksek geçirgenlikli olarak kaydedildi.

Periton diyaliz hastalarında nPCR (normalize edilmiş protein katabolizma oranı) değeri, beslenme durumunun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bu değer nitrojen oluşumunun normalize edilmiş protein eşdeğeridir. Periton diyaliz hastalarında diyetle alınan protein miktarının 1.2 gr/kg/gün'den fazla olması ve hiçbir hastada 0.8 gr/kg/gün'ün altına düşmemesi önerilmektedir. 0.8 gr/kg/gün'ün altında protein alımının morbidite ve mortalite artışı ile birlikte olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda kronik diyaliz hastalarında beslenme durumunun önemli göstergelerinden olan serum albümin düzeyinin düşük olması da morbidite ve mortalite artışı ile ilişkilidir. Serum albümin düzeyinin 3.5 gr/dl'nin üzerinde olması önerilmektedir.¹⁴⁶

Çalışmamızda periton diyaliz hastalarının rutin kontrollerinde yapılan laboratuvar verileri ve sağlıklı kontrollerin son 3 ay içerisinde yapılmış laboratuvar verileri kullanıldı. Bunlardan; açlık kan şekeri, BUN, üre, kreatinin, GFH (CKD-EPI), total protein, serum albumin, serum globulin, parathormon, kalsiyum, fosfor, magnezyum, ferritin, LDL kolesterol, trigliserid, CRP, toplam lökosit sayısı, nötrofil, hemoglobin düzeyleri kaydedildi. Ölçülen serum kalsiyum + [0.8 x (4.0 – albumin düzeyi)] yöntemi ile düzeltilmiş kalsiyum değerine ulaşıldı.

Hastaların ölçülen son PET değerlerinde bulunan Kt/Vüre (hafta), kreatinin klirensi (L/hafta/1,73m²), rezidüel diürez, rezidüel GFH, D/P kreatinin, Kt/Vüre peritoneal, Kt/Vüre renal, peritoneal UF volüm, nPCR değerleri kaydedildi.

Hastaların femur-el düz grafileri rutin kontrollerinde yapılan tetkikleri ve sağlıklı kontrol grubunun da femur ve el grafileri çekildi.

Düz grafilere ile femoral arter kalsifikasyonu değerlendirilmedi;

- Derece 0; kalsifikasyon birikimi yok
- Derece 1; femoral arterin 1 / 3'ünden daha az kalsifikasyon birikimi;
- Derece 2; femoral kalsifikasyon duvarından 1/3 ile 2/3 arasında,
- Derece 3; 2/3 den daha fazla femoral kalsifikasyon olarak puanlandı.

Düz grafilere ile el arterlerinin kalsifikasyonunu değerlendirilmedi; tek el metakarpal kemiklerin üst sınırı üzerinde yatay bir çizgi ile bölündü. Her bölümde lineer kalsifikasyonların varlığı 1 ve yokluğu 0 olarak sayıldı. Düz grafilere tarafsız bir radyolog ile yorumlandı.

Hastalardan ve sağlıklı kontrollerden TMAO ve IL-6 için biyokimya tüpüne 5 cc kan alındı. Biyokimya laboratuvarında -40 derecede saklandı. Serum örneklerinden Human IL-6 düzeyleri; Elabscience üretici kullanma kılavuzu bilgileri dahilinde enzim-linked immunosorbent testi (ELISA) yöntemi ile ölçüldü. Human Trimethylamine N Oxide Reductase (TOR) düzeyleri; MyBiosSource üretici kullanma kılavuzu bilgileri dahilinde enzim-linked immunosorbent testi (ELISA) yöntemi ile ölçüldü. Hasta grubu TMAO ve IL-6 medyan değerlerine göre gruplandırıldı.

Hastalar ve sağlıklı kontrollerin arteriyel sertlik değerlendirmesi "SphygmoCor by Atcor medikal" cihazı ile yapıldı. Arteriyel sertlik ölçümünde medikal cihazı ile, manşon sistolik kan basınç değerinin üzerine kadar şişirilerek brakial arter oklüzyonu gerçekleştirilir. Ölçüm süresi boyunca kan akımı durdurulur. Manşondaki havanın indirilmesi ile arterin hareketi manşon içerisinde basınç değişikliklerine neden olur. Santral basınç değişiklikleri ile erken, geç sistol dalgaları ve diyastolik dalga, oklüzyon olan bölgeye ulaştığında, diyaframda bir basınç dalgası algılanır. Üst kol dokusu küçük fakat algılanabilir değişiklikleri manşona aktarır jeneralize hale gelmelerini sağlar. Bu basınç değişikliklerini arteriyografin basınç algılayıcıları algılar ve özel bir tonometre yardımıyla güçlendirerek tarama yapar. Bu veriler bir bilgisayar tarafından değerlendirilir. Sistolik basınç; osilasyonların hızla arttığı nokta, ortalama basınç; osilasyonların en şiddetli olduğu nokta ve diyastolik basınç; osilasyonların hızla kaybolduğu noktayı gösterir. Bu şekilde periferik kan basınç göstergeleri; periferik

sistolik kan basıncı, periferik diyastolik kan basıncı, periferik nabız basıncı ve santral aortik basınç göstergeleri; santral sistolik kan basıncı, santral diyastolik kan basıncı, kardiyak output, periferik direnç, artırma basıncı ve nabız dalga hızı ölçülebilmektedir. Osilometre aracılığıyla elde edilen veriler, bilgisayara aktarılarak özel bir program ile kişiden bağımsız olarak düzenlenir.

Hastaların aylık poliklinik takiplerinde sessiz bir ortamda oturtularak, en az 10 dakika dinlenme sonrası ve son 30 dakika içerisinde kafeinli içecek veya sigara almamış durumda, doğum tarihi, boy bilgileri cihazın programına girildi. Arteriyel sertlik non invaziv olarak SphygmoCor® Pulse Wave Velocity System (Atcor Medical, Australia) cihazı ile değerlendirildi. Hastalar oturur pozisyonda iken, her bir bireyin kol çevresine uygun cihaza ait olan manşon, üst kol brakial arter trasesine yerleştirildi. Manşon kalp hizasında olacak şekilde ayarlanıp cihaz ile otomatik olarak 30 sn aralıklarla 3 ardışık ölçüm ile arteriyel sertlik ölçümleri yapıldı. Periferik sistolik kan basıncı (mmHg), periferik diyastolik kan basıncı (mmHg), periferik nabız basıncı (mmHg), santral sistolik kan basıncı (mmHg), santral diyastolik kan basıncı (mmHg) ve augmentasyon indeksi (Alx) kaydedildi. Aortik nabız dalga hızı (PWV-NDH), karotis dalgaları sphygmocor cihazında bulunan prob yardımıyla kayıt edildi. Basınç kayıtları arasındaki mesafeyi ölçerken hata payını en aza indirmek için vücut kontürlerinin düz bir alandaki izdüşümleri alındı. Hastalarda basınç kayıt noktaları olarak sağ karotid arter ve sağ femoral arter kullanıldı. Sternal çukur ile karotis arter kayıt noktası arasındaki mesafe (birinci ölçüm) ve sternal çukur ile femoral arter kayıt noktası arasındaki mesafe (ikinci ölçüm) ayrı ayrı olarak ölçüldü. İki ölçüm değeri arasındaki fark NDH mesafesi olarak belirlendi. Dalga geçiş zamanı cihazdaki bir program ile otomatik olarak hesaplandı. Hastaların AIX ve NDH'nın medyan değerleri alındı ve hastalar medyan değere göre gruplandırıldı.

Rezidüel renal fonksiyon (RRF) tanımı, renal replasman tedavisi almakta olan veya bu tedaviye başlanacak olan hastalarda geriye kalan böbrek fonksiyonlarının tanımlanması için kullanılmaktadır. Hemodiyaliz ile tedavi edilen hastalara göre, PD ile tedavi edilen hastaların RRF'ü tedavi süresi boyunca daha iyi korunmaktadır. RRF varlığından söz edebilmek için günlük (24 saatlik) idrar miktarının 200 ml'den fazla olması gereklidir. Çalışmamızda hasta grubu idrar miktarı 200 cc altında olanlar RRF yok, 200 cc üzerinde olanlar RRF var olarak gruplandırıldı.¹⁴⁷

Çalışmamız Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkezi Etik Kurulu'ndan KU G0KAEK 2019/112 karar numarası 03/04/2019 tarihiyle etik kurul onayı almıştır.

6.2. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler medyan (25.-75. persentil) olarak verildi. Kategorik değişkenler ise frekans (yüzde) olarak gösterildi. Gruplar arasındaki farklılıklar normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için bağımsız örneklem t testi ile, normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri ile belirlendi. Çoklu karşılaştırmalar için Dunn testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde normal dağılım varsayımı sağlanmadığından Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İki yönlü hipotezlerin testinde $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

7.BULGULAR

	Hasta (%)	Sağlıklı Kontrol (%)	p
Yaş (yıl)	57 (47-64,2)	41 (35,5-55)	<0,01
Cinsiyet	Kadın	45 (47,9)	0,145
	Erkek	49 (52,1)	
Hemoglobin (g/dL)	10,4±1,6	13,3±1,6	<0,01
Trombosit ($10^3/\mu\text{L}$)	239,5 (195,5-277,3)	251 (216,5-273)	0,250
Üre (md/dl)	113,5±34	27,2±5,8	<0,01
BUN (mg/dL)	52,7±15,7	13,5±3,9	<0,01
Kreatinin (mg/dl)	7,8 (5,9-10,9)	0,6 (0,5-0,7)	<0,01
GFH (mL/dk/1.73 m ²)	5,7 (4,4-7,9)	103 (91-116)	<0,01
Açlık kan şekeri (mg/dL)	98 (87-129)	93 (87,5-98)	0,012
Kalsiyum (mg/dl)	9 (8,3-9,5)	9,3 (9-9,6)	0,020
Fosfor (mg/dl)	5±1,3	3,3±0,6	<0,01
CaxP (mg ² /dl ²)	43,6 (36,8-52,1)	30,6 (26,4-34)	<0,01
Magnezyum (mg/dL)	2,1 (1,9-2,4)	2 (1,9-2,1)	0,029
Total protein (g/L)	65 (59-69)	71 (68,8-74)	<0,01
Albümin (mg/L)	33 (30-37)	43 (40-44,8)	<0,01
Globulin (g/L)	31 (27-33)	28 (26-31)	0,012
CRP (mg/L)	7,5 (2,5-16,1)	1,5 (0,7-3,8)	<0,01
Ferritin ($\mu\text{g/l}$)	163 (110-296)	22 (7,4-64)	<0,01
HbA1c (mmol/mol)	5,5 (5-6,4)	5,7 (5,4-5,9)	0,437
Parathormon (pg/ml)	528 (335,3-881)	64 (30,3-87,5)	<0,01
Total kolesterol (mg/dL)	188 (155-231)	172 (153-214)	0,234

LDL kolesterol (mg/dL)	122 (97-154)	108 (93-139)	0,157
Trigliserid (mg/dL)	129 (86-172)	92 (64-129)	<0,01
IL-6 (pg/ml)	13,7 (9,7-23,2)	6,5 (5,1-8,5)	<0,01
TMAO (ng/mL)	5,8 (5,2-6,2)	5,5 (4,8-5,9)	<0,01

Tablo 13. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun kaydedilen verileri

(BUN:Kan üre azotu, GFH:Glomerüler filtrasyon hızı, CaxP: kalsiyum fosfor çarpımı, TMAO: trimetilamin N-oksit)

Hasta grubundaki toplam 94 hastanın yaş ortalaması 57 (47-64,2) yılıdır. 94 hastanın 45 (%47,9)'i kadın 49 (%52,1)'u erkekti. Sağlıklı kontrol grubundaki toplam 53 hastanın yaş ortalaması 41 (35,5-55) yılıdır. 53 hastanın 32 (%60,4)'si kadın, 21 (%39,4)'i erkekti.

Hemoglobin hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı [10,4±1,6; 13,3±1,6; (p<0.01)]. Platelet değeri hasta ve sağlıklı kontrol grubunda istatistiksel olarak benzerdi (p=0,250).

Hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre açlık kan şekeri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti [98 (87-129); 93 (87,5-98); (p=0,012)]. HbA1C değeri iki grup arasında karşılaştırıldığında benzer değerlerde saptandı (p=0,437).

Hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre BUN, üre, kreatinin karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı [hepsi için p<0,01].

Fosfor, CaxP, magnezyum ve parathormon hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı [sırasıyla p<0,01, p<0,01, p=0,029, p<0,01]. Kalsiyum, hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı [9 (8,3-9,5); 9,3 (9-9,6); (p=0,020)].

Total protein ve globulin; hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı [sırasıyla p<0,01, p=0,012]. Albümin ise hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı [33 (30-37); 43 (40-44,8); (p<0,01)]. CRP, hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı [7,5 (2,5-16,1), 1,5 (0,7-3,8), (p<0,01)]. Ferritin hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı [163 (110-296), 22 (7,4-64), (p<0,01)]. Total kolesterol hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında istatistiksel olarak benzer değerlerde saptandı (p=0,234). LDL kolesterol hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptandı fakat istatistiksel anlamlı değildi [122(97-154); 108(93-139); (p=0,157)]. Trigliserid hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı [129(86-172); 92(64-129); (p<0,01)]. IL-6, hasta grubunda sağlıklı

kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı [13,7 (9,7-23,2); 6,5 (5,1-8,5); (p<0,01)]. TMAO değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı [sırasıyla 5,8(5,2-6,2), 5,5(4,8-5,9), (p<0,01)].

Hastalarda ve sağlıklı kontrollerde, vasküler kalsifikasyon mevcudiyeti düz grafiler ile değerlendirildi.

Vasküler Kalsifikasyon		Hasta (%)	Sağlıklı Kontrol (%)	P
Femoral Kalsifikasyon	Yok	47 (52,8)	37 (94,9)	<0,01
	Var	42 (47,2)	2 (5,2)	
Femoral Kalsifikasyon	1	6 (6,7)	0	<0,01
	2	12 (13,5)	1 (2,6)	
	3	24 (27)	1 (2,6)	
Femoral Kalsifikasyon	İntimal	9 (21,4)	0	0,716
	Medial	33 (78,6)	2 (100)	
El Kalsifikasyonu	Yok	71 (78)	38 (100)	0,004
	Var	20 (22)	0	

Tablo 14. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun vasküler kalsifikasyon verileri

Femoral kalsifikasyon, hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla kişide saptandı (p<0,01). Hasta grubundaki femoral kalsifikasyonu olan hastaların çoğunda medial kalsifikasyon saptandı ve kalsifikasyon derecesi 3 olan hasta sayısı daha fazlaydı (tablo 2). El kalsifikasyonu, hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla kişide saptandı (p<0,004).

Hastalarda ve sağlıklı kontrollerde arteriyel sertlik değerleri olan NDH ve AIX75 değerleri SphygmoCor® Pulse Wave Velocity System ile kaydedildi. AIX75 değeri ölçüm yapılan kişilerin nabız sayılarına göre düzenlenmiş halidir. Hasta ve sağlıklı kontrol grupları, kendi grupları içerisinde yaş, cinsiyet ve boylarına göre düşük-normal-yüksek olarak cihaz tarafından gruplandırılmıştır.

ARTERYEL SERTLİK		Hasta (%)	Sağlıklı Kontrol (%)	p
AIX75	Düşük	21 (24,1)	4 (8,7)	<0,01
	Normal	60 (69)	25 (54,3)	
	Yüksek	6 (6,9)	17 (37)	
AIX75		19,4±14,3	28,8±13,8	<0,01
NDH		8,3 (7-10,4)	6,1 (5,1-7)	<0,01
Kan Basıncı	P.Sistolik	149,5 (132-175,3)	120 (110-138)	<0,01

(mmHg)	P.Diyastolik	89 (75,8-99)	75 (65-85)	<0,01
	A.Sistolik	135,5 (119,5-153,3)	108 (99-126)	<0,01
	A.Diyastolik	90 (78,5-100)	75 (66-86)	<0,01
NABIZ		78,3±15,7	72,8±8	0,008

Tablo 15. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun arteriyel sertlik verileri

(NDH: nabız dalga hızı, AIX75: Augmentasyon indeksi, P.sistolik:Periferik sistolik kan basıncı, P.diyastolik:Periferik diyastolik kan basıncı, A.sistolik:Aortik sistolik kan basıncı, A.diyastolik:Aortik diyastolik kan basıncı)

Vasküler sertlik parametreleri olan AIX75 ve NDH ortalaması değerleri her iki grup arasında karşılaştırıldığında; AIX75 hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı [sırasıyla 19,4±14,3, 28,8±13,8, (p<0,01)]. NDH değeri ise hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandı [sırasıyla 8,3(7-10,4), 6,1(5,1-7), (p<0,01)]. Periferik sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı [sırasıyla 149,5 (132- 175,3), 120 (110-138), (p<0,01), (p<0,01)]. Aortik sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı [sırasıyla 89 (75,8-99), 75 (65-85), (p<0,01), (p<0,01)] (tablo 3).

		Hasta (%)
PD Süresi (ay)		35,5 (23-85)
HD Öyküsü		13 hasta
RRF Varlığı (>200 ml/gün)		57 (60,6)
Değişim Sayısı		3,9±0,4
tGFH (mL/dk)		3,6±4,7
nPCR (g/kg/gün)		1,3±0,9
Kt/Vüre	≤1,7	20 hasta (%21,7)
	≥1,7	72 hasta (%78,3)
Kt/Vüre	Toplam	2±0,7
	Periton	2,1±5,2
	Renal	1,5±5,8
CrCl (L/hf/1.73m ²)	50<	30 hasta (32,6)
	≥50	62 hasta (67,4)
CrCl (L/hf/1.73m ²)	Toplam	77,8±45,3
	Periton	43,3±13,2
	Renal	34,3±44,2
Peritoneal UF (ml/gün)		1290±573,3
İdrar miktarı (ml/gün)		1339,2±1067,7

Periton Membran Geçirgenlik	Yavaş	15 (16,7)
	Orta	59 (65,6)
	Hızlı	16 (17,8)
Extraneal Kullanan		39 hasta (41,5)
İlaçlar	Anti-HT	86 (91,5)
	Vit-D-Analog	38 (40,4)
	Anti-P	55 (58,5)
	Kalsimimetik	9 (9,6)
	Anti-Lipid	7 (7,4)
	ESA	42 (44,7)

Tablo 16. Hastaların kaydedilen verileri

(PD:Periton diyalizi, RRF:rezidüel renal fonksiyon, tGFH:Tahmini glomeruler filtrasyon hızı, nPCR:Normalize edilmiş protein katabolizması, CrCL:kreatinin klirensi, Anti-HT:Anti hipertansif, VİT-D-analoğu:D vitamini analogu, ANTI-P:Anti-fosfor, Anti-Lipid:Lipid düşürücü tedavi, ESA:Eritropoez stimüle edici ajan)

Hastaların ortalama periton diyaliz süresi 35,5 (23-85) aydı. Hasta grubundaki 13 hastada (%16) periton diyalizi öncesinde bir hemodiyaliz öyküsü mevcuttu. Çalışmamızdaki 94 hastanın 39 (%41,5)'ında hipertansiyon, 28 (%29,8)'inde diyabetes mellitus, 5 (%5,3)'inde polikistik böbrek hastalığı, 9 (%9,6)'sında primer glomerulonefrit, 6 (%6,4)'sında vezikoüretal reflüye sekonder, 7 (%7,4)'sinde diğer sebeplere bağlı KBH gelişmişti (Tablo 17).

Etyoloji	Hasta Sayısı (%)
HT	39 (41,5)
DM	28 (29,8)
Polikistik Böbrek	5 (5,3)
Primer Glomerulonefrit	9 (9,6)
Vur	6 (6,4)
Diğerleri	7 (7,4)

Tablo 17. Hastaların KBH etyoloji

(HT:Hipertansiyon, DM:Diyabetes mellitus, VUR:Vezikoüretal reflü)

Hastaların 86 (%91,5)'sı anti-hipertansif ilaç, 38 (%40,4)'i vitamin D analogu (kalsitriol), 55 (%58,5)'i fosfor bağlayıcı ilaç, 9 (%9,6)'u kalsimimetik ilaç, 7 (%7,4)'si lipid düşürücü tedavi ve 42 (%44,7)'si eritropoez stimüle edici ajan (ESA) kullanmaktaydı.

Hasta grubundaki 57 (%60,6) kişinin RRF'si vardı ve ortalama idrar miktarları 1339,2±1067,7 ml/gün idi.

Hastaların 90(%95,7)'si SAPD, 4(%4,3)'ü APD yapmaktaydı. Hastaların ortalama değişim sayısı 3,9±0,4 idi. Hastaların 39 (%41,5)'u extraneal, 48 (%50,1)'i hipertonic glukozlu solüsyon kullanmaktaydı. Hastaların peritoneal UF'leri ortalama 1290±573,3 ml/gün olarak saptandı.

Hastaların nPCr, Kt/Vüre (toplam-peritoneal-renal) ve kreatinin klirensi (toplam-peritoneal-renal) değerleri tabloda belirtilmiştir (Tablo 4). 72 hastanın (%78,3) haftalık toplam Kt/Vüre'si 1.7 üzerinde idi. 62 hastanın (%67,4) toplam kreatinin klirensi ≥50 idi. Hastaların 15 (%16,7)'i yavaş, 59 (%65,6)'u orta, 16 (%17,8)'sı hızlı membran geçirgenlik tipine sahipti.

Hastalarımızın 28 (%29,8)'inde DM vardı, 66 (%70,2)'sında DM yoktu. PD hastalarımız diyabeti olan ve olmayan olarak iki ayrı grup olarak da değerlendirdi.

		DM – (n) (%)	DM + (n) (%)	p
Yaş (ay)		54 (40,8-62,3)	63 (59,3-65,8)	<0,01
PD Süresi (ay)		45 (23-96,3)	34 (16,3-67,8)	0,425
RRF (ml/gün)	Yok	28 (42,4)	9 (32,1)	0,483
	Var	38 (57,6)	19 (67,9)	
Hemoglobin (g/dL)		10,3±1,6	10,8±1,4	0,118
Lökosit (10 ³ /uL)		7,1±1,9	8,4±2,3	0,009
Nötrofil (10 ³ /uL)		4,7±1,4	5,6±2	0,033
Kreatinin (mg/dL)		8,9±3,4	7±2,9	0,010
tGFH (mL/min)		1,8 (0-5,2)	2,6(0,5,7)	0,598
Albümin (g/L)		33,5 (30-37)	33 (29,3-35,8)	0,559
Ca (mg/dL)		8,8±0,9	9,1±0,8	0,198
Fosfor (mg/dL)		5,1±1,3	4,8±1,3	0,239
CaxP (mg ² /dL ²)		45±11,6	43,1±11,1	0,471
TG (mg/dL)		122,5 (84,3-162)	160 (90-215)	0,030
CRP (mg/L)		6,6 (2,1-16,6)	8,5 (4,9-16,2)	0,187
Ferritin (µg/L)		214 (113-400,5)	145 (91-194)	0,042
Parathormon (pg/mL)		528,5 (335,3-926,8)	545 (329,8-758)	0,928
IL-6 (pg/ml)	<13,73	33 (50)	11 (39,3)	
	≥13,73	33 (50)	17 (60,7)	
IL-6 (pg/mL)		12,3 (9,7-21,4)	16,2 (11,3-25,9)	0,097
TMAO (ng/ml)	<5,76	33 (53,2)	13 (46,4)	
	≥5,76	29 (46,8)	15 (53,6)	
TMAO (ng/ml)		5,7±0,9	5,6±1,2	0,492
Femoral	Yok	41 (66,1)	6 (22,2)	<0,01

Kalsifikasyon	Var	21 (33,9)	21 (77,8)	1
	İntimal	5 (23,8)	4 (19)	
	Medial	16 (76,2)	17 (81)	
El Kalsifikasyonu	Yok	55 (85,9)	16 (59,3)	0,011
	Var	9 (14,1)	11 (40,7)	
AIX75	<20	33 (53,2)	10 (40)	
	≥20	29 (46,8)	15 (60)	
AIX75		18,4±15,2	21,9±11,9	0,397
NDH	<8,3	32 (50,8)	10 (40)	
	≥8,3	31 (49,2)	15 (60)	
NDH		8,4±2,7	9±2,7	0,368
Kan Basıncı (mmHg)	P.sistolik	153,1±26,1	156,6±30,9	0,579
	P.diyastolik	90 (81-101)	77 (71-94)	0,009
	A.sistolik	137±21,4	137,3±26,9	0,961
	A.diyastolik	91 (83-101)	80 (73-97)	0,014

Tablo 18. Hastaların DM'ye göre sınıflandırılması

(DM:Diyabetes mellitus, PD:Periton diyalizi, CRP:C-reaktif protein, TMAO:Trimetilamin N-oksit, Ca:Kalsiyum, CaxP:Kalsiyum fosfor çarpımı, TG:Trigliserid, CrCl:Kreatinin klirensi, NDH:nabız dalga hızı, AIX75:Augmentasyon indeksi)

DM'si olan hastaların yaş ortalaması DM'si olmayan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,01$).

DM'si olan ve olmayan hastalarda PD süresi benzer saptandı ($p=0,425$). DM'si olan hastaların kreatinin değeri DM'si olmayan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0,010$). Tahmini GFH, DM'si olan ve olmayan hastalarda benzerdi ($p=0,598$). DM olan ve olmayan hastalarda, RRF varlığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak benzer sonuçlara ulaşıldı ($p=0,483$).

DM'si olan hastaların lökosit ve nötrofil sayıları DM'si olmayan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı [sırasıyla $p=0,009$, $p=0,033$]. DM'si olan ve olmayan hastalarda hemoglobin değeri benzer saptandı ($p=0,118$). Ferritin, DM'si olan hastalarda DM'si olmayan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0,042$).

DM'si olan ve olmayan hastalarda albümin, kalsiyum, fosfor, CaxP ve parathormon değerleri benzer değerlerde saptandı. Trigliserid, DM'si olan hastalarda DM'si olmayan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,030$).

DM'si olan hastaların 17 (%60,7)'sinde, DM'si olmayan hastaların 33 (%50)'ünde, IL-6 \geq 13,73 idi. IL-6 ortalaması, DM'si olan ve olmayan hastalarda benzer değerlerde saptandı (p=0,097).

DM'si olan hastaların 15 (%53,6)'inde, DM'si olmayan hastaların 29 (%46,8)'unda TMAO \geq 5,76 idi. TMAO ortalaması, DM'si olan ve olmayan hastalarda benzer değerlerde saptandı (p=0492).

DM'si olan hastaların 21 (%77,8)'inde, DM'si olmayan hastaların 21 (%33,9)'inde, femoral kalsifikasyon saptandı (p<0,01). DM'si olan hastaların 11 (40,7)'inde, DM'si olmayan hastaların 9 (14,1)'unda el kalsifikasyonu saptandı (p=0,011).

DM'si olan hastaların 15 (60)'inde, DM'si olmayan hastaların 29 (46,8)'unda AIX75 \geq 20; DM'si olan hastaların 15 (60)'inde, DM'si olmayan hastaların 31 (49,2)'inde NDH \geq 8,3 saptandı. AIX75 ve NDH ortalaması, DM olan ve olmayan hastalarda benzer değerlerde saptandı (Tablo 19). DM'si olan hastalarda DM'si olmayan hastalara göre periferik ve aortik diyastolik kan basıncı değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı (Tablo 18).

Hasta grubundaki 57 (%60,6) kişinin RRF'si vardı 37 (%39,4) kişinin RRF'si yoktu ve PD hastalarımız RRF'si olan ve olmayan olarak iki ayrı grup olarak da değerlendirdi.

			RRF (<200 mL/Gün) (%)	RRF (\geq 200 mL/Gün) (%)	P
Yaş (ay)			53,9 \pm 14,4	55,8 \pm 13,7	0,544
PD Süresi (ay)			79,8 \pm 44,3	36,2 \pm 36,9	<0,01
Hemoglobin (g/dL)			10,1 \pm 1,5	10,7 \pm 1,6	0,068
Albümin (g/L)			32,9 \pm 5,1	33 \pm 4,4	0,827
Ca (mg/dL)			8,8 \pm 0,8	8,9 \pm 0,9	0,429
Fosfor (mg/dL)			5,4 \pm 1,3	4,6 \pm 1,2	0,016
CaxP (mg ² /dL ²)			47,4 \pm 11,6	42,5 \pm 11	0,043
LDL (mg/dL)			123,9 \pm 40,9	125,9 \pm 38,5	0,813
TG (mg/dL)			125 (90-172)	134 (84-175,5)	0,961
CRP (mg/L)			8 (3,4-18,1)	6,6 (2,4-14,2)	0,322
Ferritin (μ g/L)			264 (156,8-412,5)	139 (89,5-250)	<0,01
Parathormon (pg/mL)			632 (346-1133)	504 (327-816)	0,326
IL-6 (pg/mL)			12,6 (9,9-21,4)	13,9 (9,5-25,2)	0,938
TMAO /ng/mL)			5,8 (5,1-6,4)	5,8 (5,3-6,2)	0,696
Vasküler	Femur	Yok	17 (50)	30 (54,5)	0,842
Kalsifikasyon		Var	17 (50)	25 (45,5)	
	El	Yok	25 (69,4)	46 (83,6)	0,180

	Var	11 (30,6)	9 (16,4)	
Arteriyel Sertlik	AIX75	20 (14-26)	19,5 (9,3-28,8)	0,979
	NDH	8,4 (7,5-10,3)	7,9 (6,9-10,6)	0,373
CrCl (L/hf/1.73m ²)	Toplam	55,3±27	93±49	<0,01
	Periton	49±11,8	39,7±12,9	<0,01
	Renal	6,2±22,9	53,1±45,3	<0,01
Kt/Vüre	Toplam	1,8 (1,5-2,1)	2,1 (1,5-2,6)	0,039
	Periton	1,7 (1,5-2)	1,5 (1-1,8)	0,010
	Renal	0	0,7 (0,3-0,9)	<0,01
Extraneal kullanımı	Yok	15 (40,5)	40 (70,2)	0,008
	Var	22 (59,5)	17 (29,8)	

Tablo 19. Hastaların RRF'ye göre verileri

(PD:Periton diyalizi, CRP:C-reaktif protein, TMAO:Trimetilamin N-oksit, Ca:Kalsiyum, CaxP:Kalsiyum fosfor çarpımı, TG:Trigliserid, CrCl:Kreatinin klirensi, NDH:nabız dalga hızı, AIX75:Augmentasyon indeksi)

RRF'si olan ve olmayan hastalarda yaş ortalaması benzerdi ($p=0,544$). RRF'si olan hastalarda olmayan hastalara göre PD süresi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü [$36,2\pm36,9$; $79,8\pm44,3$; ($p<0,01$)].

RRF'si olan ve olmayan hasta gruplarında hemoglobin istatistiksel olarak benzer değerlerde saptandı. Ferritin, RRF'si olan hastalarda olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0,01$).

Albümin ve CRP RRF olan ve olmayan hasta gruplarında karşılaştırıldığında benzer değerlerde saptandı [sırasıyla $p=0,827$, $p=0,322$].

RRF'si olan hastalarda olmayan hastalara göre IL-6 daha düşük saptandı ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. [$139 (89,5-250)$; $139 (89,5-250)$; ($p<0,01$)].

RRF olan ve olmayan hasta gruplarında ortalama TMAO değerleri benzerdi ($p=0,696$).

RRF'si olan hastalarda olmayanlara göre fosfor ve CaxP değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0,016$). RRF'si olan hastalarda olmayanlara göre parathormon değerleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük saptandı ($p=0,326$). Kalsiyum, RRF olan ve olmayan gruplarda benzerdi ($p=0,429$).

LDL kolesterol ve trigliserid değerleri RRF olan ve olmayan gruplarda benzerdi [sırasıyla $p=0,813$, $p=0,961$].

RRF'si olan ve olmayan hasta grupları femoral ve el kalsifikasyonları için karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı [sırasıyla $p=0,842$, $p=0,180$]. RRF'si olan hastalarda olmayanlara göre arteriyel sertlik parametleri olan AIX75 ve

NDH ortalama deęerleri daha dūřuk saptandı ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı deęildi. [sırasıyla 19,5(9,3-28,8), 20 (14-26), (p=0,979); 7,9 (6,9-10,6), 8,4 (7,5-10,3); (p=0,373)].

RRF'si olan hastalarda, toplam ve renal kreatinin klirensi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yūksek saptandı [hepsi için p<0,01]. Peritoneal kreatinin klirensi RRF'si olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha dūřuk saptandı (p<0,01). RRF'si olan hastalarda olmayan hastalara gōre toplam Kt/Vüre ve renal Kt/Vüre istatistiksel anlamlı olarak daha yūksek, peritoneal Kt/Vüre istatistiksel anlamlı olarak daha dūřuk saptandı.

RRF'si olan hastalar RRF'si olmayanlara gōre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla oranda extraneal kullanılmaktaydı [p=0,008].

Hastalar ayrıca diyaliz yeterliliği parametrelerinden Kt/Vüre değerleri >1,7 ve Kt/Vüre ≤1.7 olanlar olarak 2 ayrı grupta incelendi.

			Kt/Vüre ≤1.7 (%)	Kt/Vüre >1,7 (%)	p
Yaş (yıl)			60 (52,5-63,8)	55,5 (47-64,8)	0,663
PD Sūresi (ay)			58 (23,3-106,8)	35 (16,3-71,8)	0,157
RRF (ml/gūn)	Yok		9 (45)	21 (29,2)	0,286
	Var		11 (55)	51 (70,8)	
Hemogloblin (g/dL)			10,8±2,3	10,9±1,4	0,117
Albūmin (g/L)			36 (30-37)	33 (29,3-36)	0,148
Ca (mg/dL)			9,3 (8,4-10)	9 (8,3-9,4)	0,117
Fosfor (mg/dL)			5,1±1,4	4,9±1,2	0,492
CaxP (mg ² /dL ²)			47,2±12,7	43,4±1,2	0,191
LDL (mg/dL)			133,3±36,4	115±40	0,324
TG (mg/dL)			170 (127-193)	116,5 (83,8-164)	0,007
CRP (mg/L)			12,5 (6,3-19,2)	6,8 (2,4-14,2)	0,036
Ferritin (μg/L)			154 (92-256,6)	163 (108-299)	0,426
Parathormon (pg/mL)			724,5 (405-1105,5)	501 (321,8-788,8)	0,088
IL-6 (pg/mL)			14,6 (10,5-21,9)	13,5 (9,7-25,4)	0,737
TMAO (ng/mL)			5,8±0,8	5,6±1,1	0,445
Vaskūler Kalsifikasyon	Femur	Yok	10 (55,6)	36 (52,2)	1
		Var	8 (44,4)	33 (47,8)	
	El	Yok	15 (78,9)	55 (78,6)	1
		Var	4 (21,1)	15 (21,4)	
Arteriyel	AIX75		24,5 (11,8-30)	19 (9,8-27)	0,208

Sertlik	NDH	8,4±2,8	8,5±2,6	0,871
---------	-----	---------	---------	-------

Tablo 20. Hastaların Kt/Vüre'ye göre verileri

(PD:Periton diyalizi, CRP:C-reaktif protein, TMAO:Trimetilamin N-oksit, Ca:Kalsiyum, CaxP:kalsiyum fosfor çarpımı, TG:trigliserid, NDH:nabız dalga hızı, AIX75:Augmentasyon indeksi)

Kt/Vüre >1,7 olan hastalar ile Kt/Vüre ≤1,7 olan hastalarda yaş ortalaması benzerdi (p=0,663). Kt/Vüre>1,7 olan hastalarda, Kt/Vüre ≤1,7 olan gruptaki hastalara göre PD süresi daha kısa idi fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,157). Kt/Vüre >1,7 olan ve Kt/Vüre ≤1,7 olan hastalar RRF varlığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak benzer sonuçlara ulaşıldı (Tablo 20).

Kt/Vüre >1,7 olan ve Kt/Vüre ≤1,7 olan hastalar karşılaştırıldığında hemoglobin, albümin, ferritin ve IL-6 benzer değerlerde saptandı (Tablo 20). Kt/Vüre >1,7 olan hastalarda, Kt/Vüre ≤1,7 olan hastalara göre ortalama serum CRP değeri istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0,036).

Kt/Vüre >1,7 olan gruptaki hastalarda Kt/Vüre ≤1,7 olan hastalara göre TMAO değeri daha düşük saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi [5,6±1,1; 5,8±0,8; (p=0,445)].

Kalsiyum, fosfor ve CaxP, Kt/Vüre >1,7 olan ve Kt/Vüre ≤1,7 olan hastalarda benzer değerlerde saptandı. Parathormon, Kt/Vüre >1,7 olan hastalarda, Kt/Vüre ≤1,7 olan gruptaki hastalara göre daha düşük saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,088).

LDL kolesterol, Kt/Vüre >1,7 olan ve Kt/Vüre ≤1,7 olan hastalarda benzer değerlerde saptandı (p=0,324). Triglisericid, Kt/Vüre >1,7 olan hastalarda, Kt/Vüre ≤1,7 olan gruptaki hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı [116,5 (83,8-164); 170 (127-193); (p=0,007)].

Kt/Vüre >1,7 olan hastalar ile Kt/Vüre ≤1,7 olan hastalar karşılaştırıldığında femoral ve el kalsifikasyonu varlığı ile arteryel sertlik parameterleri olan AIX75 ve NDH değerleri açısından farklılık saptanmadı (Tablo 20).

Hastalar diyaliz yeterliliği parametrelerinden kreatinin klirensine göre toplam kreatinin klirensi <50 ve toplam kreatinin klirensi ≥50 olarak iki farklı grup olarak da değerlendirildi.

	Toplam CrCl <50 (%)	Toplam CrCl ≥50 (%)	P
Yaş (yıl)	52,2±15,7	56,6±12,3	0,148
PD Süresi (ay)	65 (34,8-109,5)	32,5 (12,8-58,8)	0,001

RRF (ml/gün)	Yok	21 (70)	9 (14,5)	0,001
	Var	9 (30)	53 (85,5)	
Hemoglobin (g/dL)		10±1,2	10,7±1,7	0,088
Albümin (g/L)		34,1±5,2	32,2±4,3	0,976
Ca (mg/dL)		35 (30-37,5)	32 (29-36)	0,329
Fosfor (mg/dL)		5,4±1,2	4,8±1,2	0,012
CaxP (mg ² /dL ²)		47 (38,8-54)	40,5 (36-51,4)	0,042
LDL (mg/dL)		124,7±36,2	125,7±40,9	0,904
TG (mg/dL)		127 (85-194)	133 (86,3-170)	0,643
CRP (mg/L)		7,5 (3,3-16,6)	7,9 (2,7-16,2)	0,825
Ferritin (µg/L)		217,5 (124,8-405,5)	147 (93-259)	0,041
Parathormon (pg/mL)		683 (357-1100,5)	477 (329,3-764,8)	0,087
IL-6 (pg/mL)		12,3 (8,7-23,4)	13,9 (9,7-25,1)	0,529
TMAO (ng/mL)		5,8±1,1	5,6±0,9	0,506
Vasküler Kalsifikasyon	Femur	Yok	17 (58,6)	29 (50)
		Var	12 (41,4)	
	El	Yok	22 (75,9)	48 (80)
		Var	7 (24,1)	
Arteryel Sertlik	AIX75	20 (6-28)	20 (13-27,5)	0,496
	NDH	8,7±2,1	8,4±2,8	0,640

Tablo 21. Hastaların kreatinin klirensine göre verileri

(PD:Periton diyalizi, CRP:C-reaktif protein, TMAO:Trimetilamin N-oksit, Ca:Kalsiyum, CaxP:kalsiyum fosfor çarpımı, TG:trigliserid, NDH:nabız dalga hızı, AIX75:Augmentasyon indeksi)

Toplam CrCl ≥ 50 olan ve toplam CrCl < 50 olan hastalarda yaş ortalaması benzerdi ($p=0,148$). Toplam CrCl ≥ 50 olan hastalarda toplam CrCl < 50 olan hastalara göre PD süresi istatistiksel anlamlı olarak daha kısaydı ($p=0,001$). Toplam CrCl ≥ 50 olan hastalarda toplam CrCl < 50 olan hastalara göre RRF'si olan hastaların sayısı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,001$).

Toplam CrCl ≥ 50 olan ve toplam CrCl < 50 olan gruptaki hastalarda hemoglobin, albümin, CRP, IL-6 ve TMAO değerleri benzerdi. Ferritin, toplam CrCl ≥ 50 olan hastalarda toplam CrCl < 50 olan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,041$) (Tablo..).

Kalsiyum, toplam CrCl ≥ 50 olan ve toplam CrCl < 50 olan hastalarda benzer değerde saptandı ($p=0,329$). Toplam CrCl ≥ 50 olan hastalarda toplam CrCl < 50 olan hastalara göre

fosfor ve CaxP değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı [sırasıyla p=0,012, p=0,042].

LDL kolesterol ve trigliserid toplam CrCl ≥ 50 olan ve toplam CrCl < 50 olan hastalar benzer değerlerde saptandı.

Toplam CrCl ≥ 50 olan ve toplam CrCl < 50 olan hastalar olan hastalar karşılaştırıldığında femoral ve el kalsifikasyonu varlığı ile arteriyel sertlik parameterleri olan AIX75 ve NDH değerleri açısından farklılık saptanmadı (Tablo 21).

	Toplam Kt/Vüre		Toplam CrCl	
	r	P	r	p
PD Süresi	-0,009	0,934	-0,375	<0,01
Hemoglobin	-0,109	0,299	0,279	0,007
Alb	-0,145	0,166	-0,121	0,251
Ca	0,025	0,810	0,115	0,275
P	0,003	0,981	-0,241	0,021
CaXP	0,041	0,701	-0,169	0,108
LDL	-0,153	0,151	0,054	0,617
TG	-0,131	0,070	0,085	0,431
Ferritin	0,087	0,414	-0,236	0,024
PTH	-0,133	0,205	-0,271	0,009
IL-6	0,012	0,912	0	1
TMAO	-0,073	0,490	-0,126	0,233
AIX75	-0,053	0,630	0,132	0,226
NDH	-0,015	0,890	-0,003	0,980

Tablo 22. Kt/Vüre ve kreatinin klirensi ile klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon çalışması

(PD:Periton diyalizi, Alb:Albümin, P:Fosfor, PTH:Parathormon, TMAO: Trimetilamin N-oksit, NDH:nabız dalga hızı, AIX75:Augmentasyon indeksi)

CrCl ile PD süresi arasında negatif korelasyon (r:-.375, p<0,01) saptandı.

CrCl ile hemoglobin arasında pozitif korelasyon (r:+.279, p=0,007) saptandı.

CrCl ile fosfor arasında negatif korelasyon (r:-.241, p=0,021) saptandı.

Hastalar ve sağlıklı kontroller femoral ve el kalsifikasyonu olup olmamasına göre gruplandırıldı. Hasta grubunda 42 (%47,2) kişide femoral kalsifikasyon, 29 (%22) kişide el kalsifikasyonu saptandı. Sağlıklı kontrol grubunda 2 (%5,2) kişide femoral kalsifikasyon saptandı ve el kalsifikasyonu saptanmadı.

		FK- (%)	FK+(%)	p	EK- (%)	EK+ (%)	p
Yaş (yıl)		51,4±14,5	61,2±9,8	<0,01	55 (44-64)	61,5 (52,8-66)	0,097
Cinsiyet	Kadın	25 (53,2)	17 (40,5)	0,230	37 (52,1)	16 (30)	0,135
	Erkek	22 (46,8)	25 (59,5)		34 (47,9)	14 (870)	
Etyoloji	HT	26 (55,3)	13 (31)		33 (46,5)	6 (30)	
	DM	6 (48)	21 (50)		16 (22,5)	11 (55)	
PD Süresi (ay)		35 (23-73)	36 (20-87,3)	0,799	36 (29-85)	35,5 (24,3-68,3)	0,687
RRF (ml/gün)	Yok	17 (36,2)	17 (40,5)	0,842	25 (35,2)	11 (55)	0,180
	Var	30 (63,8)	25 (59,5)		46 (64,8)	9 (45)	
Hemoglobin (g/dL)		10,3±1,5	10,6±1,7	0,286	10,5±1,6	10,5±1,8	0,609
Üre (mg/dL)		105,8±24,9	122,6±40,3	0,023	110,1±33,6	128,9±31,7	0,028
Kreatinin (mg/dL)		8,1 (6,9-10,9)	7,3 (5,7-10,9)	0,316	8,2±3,3	9,2±3,9	0,252
tGFH (mL/min)		2,5 (0-5,8)	0 (0-4,8)	0,081	2,3 (0-5,8)	1,9 (0,5,7)	0,586
AKŞ (mg/dL)		91 (85-106)	122,5 (95-160)	<0,01	95 (86-120)	122,5 (94,2-136,8)	0,023
HbA1c (mmol/mol)		5,3(4,8-5,7)	6 (5,3-6,6)	0,029	5,4 (4,9-6,4)	5,9 (5,2-6,9)	0,289
Albümin (g/L)		34 (31-37)	32 (39-36)	0,161	33 (30-36)	35,5 (131,5-296,5)	0,604
Ca (mg/dL)		8,7±0,9	9,1±0,8	0,038	9 (8,1-95)	9,3 (8,6-9,7)	0,305
Fosfor (mg/dL)		4,8±1,4	5±1,1	0,522	4,9±1,3	5,3±1,3	0,184
CaxP (mg ² /dL ²)		42,1±11,9	45,6±9,9	0,147	43,3±11,9	47,9±9,9	0,110
Mg (mg/dL)		2,2±0,4	2,1±0,3	0,163	2,1 (1,9-2,4)	2 (1,8-2,2)	0,292
LDL (mg/dL)		130,2±41	118,4±38,5	0,173	121 (97,5-157)	117 (82-148)	0,241
TG (mg/dL)		125 (87-170)	141 (88-183,8)	0,416	129 (88,5-74,5)	132 (86-184)	0,648
CRP (mg/L)		5,4 (2-11,5)	9,3 (3,9-20,2)	0,016	6,3 (2,1-13,8)	10,8 (5,8-22,1)	0,054
Ferritin (µg/L)		174,5 (104,8-399)	165 (101-265)	0,457	149,5 (90,8-287)	247 (131,5-296,5)	0,135
PTH (pg/mL)		604 (358-1007)	455 (242,5-772,3)	0,069	529 (351-880)	494 (262-970,5)	0,745
IL-6 (pg/mL)		12,1 (8,9-28,6)	15,4 (9,9-21,3)	0,370	12 (9,4-21,5)	17,6 (12,1-44,4)	0,022
TMAO (ng/mL)		5,6±0,9	5,7±1,1	0,488	5,6±0,9	5,7±1,3	0,621
Arteriyel Sertlik	AIX75	17 (10-27,5)	20 (10-29)	0,622	20 (9,5-27)	19,5 (9,8-27)	0,992
	NDH	8±2,3	9,4±2,9	0,014	8,2±2,4	10,4±3,1	0,002

Kan Basıncı (mmHg)	P.Sistolik	149,3±21,4	160,2±29,3	0,053	153,1±25,4	159,7±34,2	0,354
	P.Diastolik	90,9±16,7	89,4±20,6	0,697	89,5 (77-99,5)	84 (74-97)	0,281
	A.Sistolik	134,2±18,1	142,9±25,6	0,082	136,5±20,7	141,4±30,3	0,496
	A.Diastolik	91 (80,8-100)	89 (77-103)	0,727	90,5 (80-100)	86 (75-103)	0,575
Extraneal Kullanımı	Yok (%)	36 (67,9)	17 (32,1)	0,001	49 (90,7)	5 (9,3)	0,001
	Var (%)	11 (30,6)	25 (69,4)		22 (59,5)	15 (40,5)	
nPCR (g/kg/gün)		1,1 (0,9-1,6)	1,1 (0,7-1,5)	0,345	1,1 (0,9-1,6)	0,9 (0,8-1,5)	0,165
CrCl (L/hf/1.73 m2)	Toplam	60,1 (43,4-90,5)	74 (46,5-93,5)	0,400	68 (59,8-72,8)	57,3 (46,8-89,8)	0,722
	Periton	41,6 (33,7-47,7)	43,9 (37,7-53)	0,156	41,8 (34,8-49,2)	46,8 (40,1-61,8)	0,023
	Renal	21,8 (0-57,8)	22,1 (0-56,9)	0,679	24,6 (0-59,9)	0 (0-49)	0,098
Kt/Vüre	Toplam	1,9 (1,4-2,3)	1,9 (1,7-2,4)	0,407	1,9 (1,5-2,4)	1,9 (1,5-2,3)	0,641
	Periton	1,5 (1,2-1,8)	1,7 (1,5-1,9)	0,047	1,6 (1,2-1,8)	1,7 (1,4-1,9)	0,176
	Renal	0,3 (0-0,8)	0,3 (0-0,8)	0,765	0,4 (0-0,8)	0 (0-0,8)	0,131
Peritoneal UF (ml/gün)		1204,7±54 6,2	1388±584,2	0,134	1285,8±549, 4	1352,6±641,8	0,656

Tablo 23. Vasküler kalsifikasyon verileri

(PD:Periton diyalizi, RRF:Rezidüel renal fonksiyon, tGFH:Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, CRP:C-reaktif protein, AKŞ:Açlık kan şekeri, TMAO:Trimetilamin N-oksit, Ca:Kalsiyum, CaxP:kalsiyum fosfor çarpımı, PTH:Parathormon, TG:trigliserid, NDH:nabız dalga hızı, AIX75:Augmentasyon indeksi, P.sistolik:Periferik sistolik kan basıncı, P.diyastolik:Periferik diyastolik kan basıncı, A.sistolik:Aortik sistolik kan basıncı, A.diyastolik:Aortik diyastolik kan basıncı, nPCR: Normalize edilmiş protein katabolizma oranı, CrCl:Kreatinin klirensi)

Femoral kalsifikasyon olan hastaların yaş ortalaması olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti [61,2±9,8; 51,4±14,5; (p=<0,01)]. El kalsifikasyonu olan hastaların yaş ortalaması olmayanlara göre daha yüksek saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi [61,5 (52,8-66); 55 (44-64); (p=0,097)]. Vasküler kalsifikasyonu olan ve olmayan hastalar cinsiyet açısından karşılaştırıldığında belirgin farklılık saptanmadı.

Kalsifikasyon olan ve olmayan hastalar PD süresine göre kıyaslandığında gruplar arasında belirgin farklılık saptanmadı.

Femoral kalsifikasyon olan grupta 13 (%31) kişide HT, 21 (%50) kişide DM; olmayan grupta 26 (%55,3) kişide HT, 6 (%48) kişide DM saptandı. El kalsifikasyonu olan grupta 6 (%30) kişide HT, 11 (%55) kişide DM; olmayan grupta 33 (%46,5) kişide HT, 16 (%22,5) kişide DM saptandı.

Femoral ve el kalsifikasyonu olanlarda olmayanlara göre, üre değeri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 10). Kalsifikasyon olan gruplarda olmayan gruplara göre tGFH değeri daha düşüktü fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Vasküler kalsifikasyonu olan ve olmayan hastalar, RRF varlığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak benzer sonuçlara ulaşıldı. Femoral kalsifikasyonu ve el kalsifikasyonu olan hastalarda olmayanlara göre, extraneal kullanan hasta sayısı istatistiksel anlamlı olarak daha fazla saptandı [her ikisi de $p=0,001$].

Hemoglobin, vasküler kalsifikasyonu olan ve olmayan hastalarda istatistiksel olarak benzer değerlerde saptandı. Ferritin femoral kalsifikasyonu olan ve olmayan hastalarda istatistiksel olarak benzer değerlerde saptanırken el kalsifikasyonu olan hastalarda olmayan hastalara göre daha yüksek saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi [247 (131,5-296,5); 149,5 (90,8-287); ($p=0,135$)].

Femoral kalsifikasyon ile el kalsifikasyonu olan hastalarda olmayanlara göre, açık kan şekeri, istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı [122,5 (95-160); 91 (85-106); ($p<0,01$), 122,5 (94,2-136,8); 95 (86-120); ($p=0,023$)]. Femoral kalsifikasyonu olan hastalarda olmayanlara göre, HbA1c istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı [6 (5,3-6,6); 5,3(4,8-5,7); ($p=0,029$)]. El kalsifikasyonu olan ve olmayan hastalarda, HbA1c benzer değerlerde saptandı [5,9 (5,2-6,9); 5,4 (4,9-6,4); ($p=0,289$)].

Albümin, vasküler kalsifikasyonu olan ve olmayan hastalarda istatistiksel olarak benzer değerlerde saptandı. Femoral kalsifikasyonu olan hastalarda olmayanlara göre CRP istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı [9,3 (3,9-20,2); 5,4 (2-11,5); ($p=0,016$)]. El kalsifikasyonu olan hastalarda olmayan hastalara göre CRP daha yüksek saptandı fakat istatistiksel anlamlı değildi ($p=0,054$). (Tablo 23).

Kalsifikasyon olan ve olmayan gruplarda fosfor, CaxP ve parathormon değerleri istatistiksel olarak benzer değerlerde saptandı (Tablo 23). Kalsiyum, femoral kalsifikasyonu olan hastalarda olmayan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,038$). Yine ortalama serum kalsiyum değeri, el kalsifikasyonu olan hastalarda olmayan hastalara göre daha yüksek saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,305$) (Tablo

23). LDL kolesterol ve trigliserid değerleri femoral ve el kalsifikasyonu olan ve olmayan hastalarda istatistiksel olarak benzer değerlerde saptandı (Tablo 23).

IL-6, femoral kalsifikasyonu olan hastalarda olmayanlara göre, daha yüksek saptandı fakat istatistiksel anlamlı değildi ($p=0,370$). El kalsifikasyonu olan hastalarda olmayanlara göre, IL-6, istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı [$17,6$ ($12,1-44,4$); 12 ($9,4-21,5$); ($p=0,022$)].

Kalsifikasyon olan hastalarda olmayanlara göre ortalama TMAO değeri daha yüksek saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 23).

Arteriyel sertlik parametrelerinden olan AIX75, femoral kalsifikasyonu ile el kalsifikasyonu olan ve olmayan hastalarda, benzer değerlerde saptandı [sırasıyla ($p=0,622$), ($p=0,992$)]. NDH ise femoral kalsifikasyonu olan hastalarda olmayanlara göre, istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı [$9,4\pm 2,9$; $8\pm 2,3$; ($p=0,014$)]. El kalsifikasyonu olan hastalarda olmayanlara göre NDH, istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı [$10,4\pm 3,1$; $8,2\pm 2,4$; ($p=0,002$)]. Femoral kalsifikasyonu ile el kalsifikasyonu olan ve olmayan hastalar periferik (sistolik ve diyastolik) ve aortik tansiyon değerleri açısından benzerdi (Tablo 23).

Femoral kalsifikasyon olan ve olmayan hastalarda kreatinin klirensi (toplam–peritoneal-renal) açısından farklılık yoktu [$p=0,400$, $p=0,156$, $p=0,679$]. El kalsifikasyonu olan hastalarda olmayanlara göre peritoneal kreatinin klirensi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı [$46,8$ ($40,1-61,8$); $41,8$ ($34,8-49,2$); ($p=0,023$)]. El kalsifikasyonu olan hastalarda olmayanlara göre toplam kreatinin klirensi ve renal kreatinin klirensi karşılaştırıldığında, benzer değerler saptandı [$p=0,722$, $p=0,098$].

Femoral kalsifikasyonu olan ve olmayan hastalarda, toplam ve renal Kt/V benzer değerlerde saptandı [$1,9$ ($1,7-2,4$); $1,9$ ($1,4-2,3$); ($p=0,407$), $0,3$ ($0-0,8$); $0,3$ ($0-0,8$); ($p=0,765$)]. Femoral kalsifikasyonu olan hastalarda olmayanlara göre peritoneal Kt/V, istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti [$1,7$ ($1,5-1,9$); $1,5$ ($1,2-1,8$); ($p=0,047$)]. El kalsifikasyonu olanlar ve olmayanlar, Kt/V değerleri açısından benzerdi (Tablo 10). Peritoneal UF, femoral ve el kalsifikasyonu olan hastalarda olmayan hastalara göre daha yüksek saptandı fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 23).

		El Kals-	El Kals+	p
Femoral Kalsifikasyon	Yok (%)	46 (97,9)	1 (2,1)	<0,01
	Var (%)	24 (57,1)	18 (42,9)	

Tablo 24. Hasta Grubunda El Ve Femoral Kalsifikasyon Karşılaştırılması (Kals:Kalsifikasyon)

Femoral kalsifikasyon olmayan 47 hastanın 46'sında (%97,6) el kalsifikasyonu da saptanmadı. Femoral kalsifikasyon olan 42 hastanın 18'inde (%42,6) el kalsifikasyonu saptandı.

Tablo 25'te, Tablo 10'da verilen femoral kalsifikasyona etkili parametrelerden femoral kalsifikasyon şiddetine (1-2-3) istatistiksel anlamlı olarak etki eden parametreler görülmektedir.

	0	1	2	3
Yaş (ay)	54 (41-61)	55 (41-60,3)	63,5 (61,3-73,3)	63 (56,5-65,8)
Üre (mg/dL)	102 (90-121)	123 (93-143,3)	103,5 (66,5-140)	130,5 (97-164,3)
Akş (mg/dL)	91 (85-106)	107 (79,3-153,3)	119,5 (94,8-202)	125 (99,3-162)
HbA1c (mmol/mol)	5,6±1,2	5,2±0,7	6,4±1,8	6,3±1,3
CRP (mg/L)	5,4 (2-11,5)	12,2 (8,6-23,8)	5,6 (3,6-18,2)	10,7 (3,5-20)
El Kalsifikasyonu	1 (5,3)	0 (0)	4 (21,1)	14 (73,7)
NDH	7,9 (71,-9,5)	7,5 (6,2-8,9)	9,4 (6,1-12)	10,1 (8,2-11,4)
P.Diastolik (mmHg)	90 (79,8-99)	109 (93-123)	78,5 (66,3-109,5)	84 (74-97)

Tablo 25. Femoral Kalsifikasyon Alt Grup Analizi

(Akş:Açlık kan şekeri, CRP:C-reaktif protein, NDH:Nabız dalga hızı, P.Diyastolik:Periferik diyastolik kan basıncı)

Yaş ortalaması, 2. derece ve 3.derece kalsifikasyon olan gruplarda, kalsifikasyon olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti [63,5 (61,3-73,3); 54 (41-61); (p=0,014), 63 (56,5-65,8); 54 (41-61); (p=0,007)].

Üre değeri; 3.derece kalsifikasyon olan grupta, kalsifikasyon olmayan ve 2. derece kalsifikasyon olan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti [130,5 (97-164,3); 102 (90-121); (p=0,010), 130,5 (97-164,3); 103,5 (66,5-140); (p=0,034)].

Kalsifikasyon şiddeti ile açlık kan şekeri arasında istatistiksel olarak anlamlı doğrusal bir ilişki saptandı [kalsifikasyon olmayan grup ile 2. derece kalsifikasyon olan grup karşılaştırıldığında p=0,039, kalsifikasyon olmayan grup ile 3. derece kalsifikasyon olan grup karşılaştırıldığında p<0,01]. HbA1c ile femoral kalsifikasyon şiddeti arasında istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmadı.

1. derece kalsifikasyon olan grupta kalsifikasyon olmayan gruba göre, CRP istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı (p=0,018).

Femoral kalsifikasyonun derecesi arttıkça el kalsifikasyonu olan hastaların sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış saptandı (p<0,01).

Kalsifikasyon şiddeti arttıkça, tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, NDH değerinin arttığı görüldü (kalsifikasyon olmayan ile 3. derece kalsifikasyon olan grup karşılaştırıldığında p=0,042).

Periferik diyastolik tansiyon; 1. derece kalsifikasyon olan grupta, 2. derece ve 3. derece kalsifikasyon olan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti [109 (93-123); 78,5 (66,3-109,5); (p=0,012), 109 (93-123), 84 (74-97), (p=0,012)].

Tablo 26’da, Tablo 23’te verilen femoral kalsifikasyona etkili parametrelerden femoral kalsifikasyon intimal-medial ayrımında istatistiksel anlamlı olarak etki eden parametreler açıklanmıştır. Hasta grubunda 9 (%21,4) kişide intimal, 33 (%78,6) kişide medial kalsifikasyon saptanmıştır.

		İntimal (%)	Medial (%)	p
VKI (kg2/m2)		26,3 (22,3-26,8)	29,9 (25,9-33,6)	0,029
Etyoloji	HT	4 (44,4)	9 (27,3)	
	DM	4 (44,4)	17 (51,3)	
Arteriyel	AIX75	17 (5-20,5)	24 (9,8-30,5)	0,123
Sertlik	NDH	11,3 (7,3-13,2)	9,1 (7,1-11,1)	0,114

Tablo 26. Femoral Kalsifikasyon Alt Grup Analizi

(VKI: Vücut kitle indeksi).

VKI; medial kalsifikasyon olan hastalarda intimal kalsifikasyon olan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,029).

Hastaların KBH etyolojileri ile femoral kalsifikasyon türü (intimal-medial) karşılaştırıldığında intimal kalsifikasyon saptanan hastalarda DM ve HT sıklığı benzer oranlarda saptanırken, medial kalsifikasyon saptanan hastalarda DM sıklığı HT’ye göre daha fazla saptanmıştır.

Arteriyel sertlik parametleri ile medial-intimal kalsifikasyon parametreleri benzer saptandı (Tablo 26).

Hastalar arteriyel sertlik parametresi olan AIX75’in medyan değerine göre AIX75 <20 ve AIX75 ≥20 olarak iki gruba ayrıldı.

		AIX75 <20 (%)	AIX75 ≥20 (%)	P
Yaş (yıl)		51,6±15,3	58,2±12,3	0,029
Cinsiyet	Kadın	17 (39,5)	25 (56,8)	0,162
	Erkek	26 (60,5)	19 (43,2)	
Etyoloji	HT	20 (46,5)	17 (38,6)	

	DM		10 (23,3)	15 (34,1)	
PD Süresi (ay)			50,6±43,5	56,9±46,9	0,634
RRF (ml/gün)	Yok		17 (39,5)	18 (40,9)	1
	Var		26 (60,5)	26 (59,1)	
Hemoglobin (g/dL)			10,3±1,7	10,6±1,5	0,459
Trombosit (10 ³ /μL)			232 (192-306)	243,5 (199,3-268)	0,842
Kreatinin (mg/dl)			9,5±3,4	7,4±2,9	0,004
tGFH (mL/min)			1,8 (0-5,4)	2,3 (0,7,3)	0,571
Albümin (g/L)			32,7±4,7	32,9±4,8	0,988
Ca(mg/dL)			8,9±0,9	8,8±0,9	0,339
Fosfor (mg/dL)			5,2±1,4	4,8±1,2	0,128
CaxP (mg ² /dL ²)			46,9±12,2	42,3±10,7	0,063
Mg (mg/dL)			2,2±0,4	2±0,4	0,119
LDL (mg/dL)			121,6±39,9	127,6±40,4	0,495
TG (md/dL)			112 (83-161)	145 (87-185)	0,082
CRP (mg/L)			7,8 (2,7-15)	7,6 (2,5-16,6)	0,799
Ferritin (μg/L)			148 (88,3-268,8)	161,9 (110,8-283,8)	0,616
PTH (pg/mL)			624 (454-929)	453,5 (223,3-849,8)	0,101
IL-6 (pg/mL)			11,4 (9,7-19,9)	16,1 (9,7-29,9)	0,114
TMAO (ng/mL)			5,9 (5,3-6,5)	5,7 (5,1-6,1)	0,230
Vasküler Kalsifikasyon	Femur	Yok	24 (60)	21 (47,7)	0,364
		Var	16 (40)	23 (52,3)	
	El	Yok	33 (78,6)	35 (79,5)	1
		Var	9 (21,4)	9 (20,5)	
NDH			8,4±3,1	8,6±2,3	0,780
Kan Basıncı (mmHg)	P.sistolik		149,9±28,6	156,4±24,9	0,264
	P.diyastolik		90 (75-101)	85 (74,5-97,8)	0,384
	A.sistolik		130,4±22,3	141,9±21,4	0,016
	A.diyastolik		91 (80-100)	88 (77-99,8)	0,544
nPCR (g/kg/gün)			1 (0,8-1,5)	1,1 (0,9-1,99)	0,265
CrCl (L/hf/1,73 m ²)	Toplam		2 (1,7-2,3)	1,9 (1,5-2,5)	0,619
	Periton		1,7 (1,4-1,9)	1,6 (1,3-1,8)	0,267
	Renal		0,2 (0-0,8)	0,4 (0-0,8)	0,557
Peritoneal UF (ml/gün)			1374,5 (875-1775)	1125 (762,5-1550)	0,373
Extraneal Kullanımı	Yok		23 (53,5)	28 (63,6)	0,457
	Var		20 (49,4)	16 (36,4)	
İlaç	Anti-HT		36 (83,7)	43 (97,7)	0,030
	Anti-Lipid		3 (7)	4 (9,1)	1

Tablo 31. Hastaların AIX75'e Göre Verileri

(PD:Periton diyalizi,RRF:Rezidüel renal fonksiyon, CRP:C-reaktif protein, tGFH:Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, Ca:Kalsiyum, CaxP:Kalsiyum fosfor çarpımı, Mg:Magnezyum, PTH:Parathormon, TG:Trigliserid, NDH:nabız dalga hızı, P.Sistolik:Periferik sistolik kan basıncı, P.Diyastolik:Periferik diyastolik kan basıncı, A.Sistolik:Aortik sistolik kan basıncı, A.Diyastolik:Aortik diyastolik kan basıncı, nPCR: Normalize edilmiş protein katabolizma oranı, Anti-HT:Tansiyon düşürücü tedavi, Anti-Lipid:Lipid düşürücü tedavi)

Yaş ortalaması, AIX75 \geq 20 olan grupta, AIX75 $<$ 20 olan gruba göre, istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti [58,2 \pm 12,3; 51,6 \pm 15,3; (p=0,029)]. Cinsiyet dağılımı AIX75 \geq 20 olan ve AIX75 $<$ 20 olan hastalarda benzerdi.

AIX75 \geq 20 olan hastalarda 17 (%38,6) kişide HT, 15 (%34,1) kişide DM; AIX75 $<$ 20 olan hastalarda, 20 (%46,5) kişide HT, 10 (%23,3) kişide DM saptandı.

AIX75 \geq 20 ve AIX75 $<$ 20 olan hastalarda, PD süresi ve RRF varlığı açısından benzer değerler saptandı (sırasıyla p=0,634, p=1). Serum kreatinin değeri, AIX75 \geq 20 olan hastalarda AIX75 $<$ 20 olan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı [7,4 \pm 2,9; 9,5 \pm 3,4; (p=0,004)]. AIX75 \geq 20 olan hastalarda, AIX75 $<$ 20 olan hastalara göre tahmini GFH daha düşük saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi [2,3 (0,7,3); 1,8 (0-5,4); (p=0,571)].

Hemoglobin, ferritin, albümin, CRP, IL-6 ve TMAO değerleri AIX75 \geq 20 ve AIX75 $<$ 20 olan hastalarda istatistiksel olarak benzer değerlerde saptandı (Tablo 31).

LDL ve trigliserid, AIX75 \geq 20 ve AIX75 $<$ 20 olan hastalarda benzer değerlerde saptandı (Tablo17).

AIX75 \geq 20 ve AIX75 $<$ 20 olan hastalarda kalsiyum, fosfor ve CaxP değerleri benzerdi [sırasıyla p=0,339, p=0,128, p=0,063]. AIX75 \geq 20 olan grupta AIX75 $<$ 20 olan gruba göre parathormon değeri daha düşük saptandı fakat istatistiksel anlamlı değildi [453,5 (8223,3-849,8); 624 (454-929); (p=0,101)]. AIX75 \geq 20 ve AIX75 $<$ 20 olan hastalarda femoral kalsifikasyon ve el kalsifikasyonu sıklığı benzerdi [p=0,364, p=1].

AIX75 \geq 20 ve AIX75 $<$ 20 olan hastalarda NDH değerleri benzerdi (p=0,780). AIX75 \geq 20 ve AIX75 $<$ 20 olan hastalarda, periferik (sistolik-diyastolik) ve aortik diyastolik tansiyon değerleri, iki grup arasında benzerdi. AIX75 \geq 20 olan hastalarda AIX75 $<$ 20 olan hastalara göre aortik sistolik tansiyon istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti [141,9 \pm 21,4; 130,4 \pm 22,3; (p=0,016)].

AIX75 \geq 20 ve AIX75 $<$ 20 olan hastalar, nPCR, kreatinin klirensi (toplam-periton-renal), peritoneal UF ve extraneal kullanımı açısından benzerdi (Tablo 31).

AIX75 ≥ 20 olan hastalarda, AIX75n <20 olan hastalara göre anti hipertansif ilaç kullanan hasta sayısı istatistiksel anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0,030).

Hastalar arteriyel sertlik parametresi olan NDH'nin medyan değerine göre NDH $<8,3$ ve NDH $\geq 8,3$ olarak iki gruba ayrıldı

		NDH $<8,3$ (%)	NDH $\geq 8,3$ (%)	P	
Yaş (yıl)		52,3 \pm 14,6	56,6 \pm 13	0,148	
Cinsiyet	Kadın	25 (59,5)	18 (39,1)	0,089	
	Erkek	17 (40,5)	28 (60,9)		
Etyoloji	HT	18 (42,9)	20 (43,5)		
	DM	10 (28,3)	15 (32,6)		
PD Süresi (ay)		30,5 (13,5-62,5)	47 (24-96,3)	0,041	
RRF (ml/gün)	Yok	13 (31)	23 (50)	0,110	
	Var	29 (69)	23 (50)		
Hemoglobin(g/dL)		10,4 \pm 1,6	10,5 \pm 1,7	0,782	
Trombosit ($10^3/\mu\text{L}$)		246 (212,8-282,5)	223,5 (176-272,5)	0,047	
Kreatinin (mg/dL)		7,9 \pm 3,5	8,9 \pm 3,2	0,155	
tGFH (mL/min)		3,4 (0,2-7,9)	0,6 (0-4,4)	0,009	
Albümin (g/L)		33,1 \pm 5	32,4 \pm 4,5	0,485	
Ca(mg/dL)		8,9 \pm 0,9	8,8 \pm 0,8	0,475	
Fosfor (mg/dL)		5,1 \pm 1,3	4,9 \pm 1,3	0,625	
CaxP (mg ² /dL ²)		45,3 \pm 11,6	43,5 \pm 11,8	0,459	
Mg (mg/dL)		2,1 (1,9-2,4)	2 (1,8-2,3)	0,468	
CRP (mg/L)		7,5 (2,1-12,6)	7,5 (3,1-18,4)	0,240	
Ferritin ($\mu\text{g/L}$)		138 (81,3-249)	180 (133-318,5)	0,054	
LDL (mg/dL)		124,4 \pm 34,2	126,6 \pm 45,3	0,807	
TG (ml/dL)		111 (84-172)	133 (94-181,8)	0,413	
PTH (pg/mL)		614 (329,3-859,8)	496,5 (346-1045,5)	0,848	
IL-6 (pg/mL)		13,5 (9,7-26,1)	13,9 (9,6-22,3)	0,950	
TMAO (ng/mL)		5,7 \pm 0,9	5,7 \pm 1	0,345	
Vasküler Kalsifikasyon	Femur	Yok	26 (65)	19 (42,2)	0,060
		Var	14 (35)		
	El	Yok	37 (90,2)	32 (69,9)	
		Var	4 (9,8)	14 (30,4)	
AIX75		18,5 (8,5-27)	20 (14-29)	0,471	
Kan Basıncı (mmHg)	P.Sistolik	142,4 \pm 23,5	165,3 \pm 26,5	<0,01	
	P.Diyastolik	84,1 \pm 16,9	96,8 \pm 22,4	0,004	
	A.Sistolik	127,7 \pm 20,8	145,8 \pm 21,7	<0,01	
	A.Diyastolik	85,6 \pm 16,1	99,1 \pm 26,5	0,005	
nPCR (g/kg/gün)		1,1 (0,9-1,7)	0,6 (0,9-1,6)	0,607	

CrCl (L/hf/1,73 m2)	Toplam	73,9 (43,9-111,4)	59,3 (46,6-89)	0,382
	Periton	40,4 (34,8-44,7)	59,3 (46,6-89)	0,004
	Renal	32,5 (1,7-72,6)	5,3 (0-45,6)	0,016
Peritoneal UF (ml/gün)		1239,5±534,2	1400±602,8	0,264
Extraneal kullanımı	Yok	30 (71,4)	21 (45,7)	0,026
	Var	12 (28,6)	25 (54,3)	
İlaç	Anti-HT	36 (83,7)	44 (95,7)	0,145
	Anti-Lipid	4 (9,5)	3 (6,5)	0,705

Tablo 32. Hastaların NDH'ye Göre Verileri

(PD:Periton diyalizi, RRF:Rezidüel renal fonksiyon, CRP:C-reaktif protein, tGFH:Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, Ca:Kalsiyum, CaxP:kalsiyum fosfor çarpımı, Mg:Magnezyum, PTH:Parathormon, TG:Trigliserid, NDH:nabız dalga hızı, AIX75:Augmentasyon indeksi, P.Sistolik:Periferik sistolik kan basıncı, P.Diastolik:Periferik diastolik kan basıncı, A.Sistolik:Aortik sistolik kan basıncı, A.Diyastolik:Aortik diastolik kan basıncı, nPCR: Normalize edilmiş protein katabolizma oranı

Yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı NDH \geq 8,3 ve NDH $<$ 8,3 olan hastalarda istatistiksel olarak benzerdi.

NDH \geq 8,3 olan hastalarda 20 (%43,5) kişide HT, 15 (%32,6) kişide DM; NDH $<$ 8,3 olan hastalarda 18 (%42,9) kişide HT, 10 (%28,3) kişide DM saptandı.

NDH \geq 8,3 olan hastalarda NDH $<$ 8,3 olan hastalara göre PD süresi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzundu [47 (24-96,3); 30,5 (13,5-62,5); (p=0,041)]. NDH \geq 8,3 ve NDH $<$ 8,3 olan hastalar, RRF varlığı açısından karşılaştırıldığında benzer sonuçlar saptandı (p=0,110). NDH \geq 8,3 ve NDH $<$ 8,3 olan hastalarda kreatinin benzer değerlerde saptandı (p=0,155). NDH \geq 8,3 olan hastalarda NDH $<$ 8,3 olanlara göre tahmini GFH değeri istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü [0,6 (0-4,4); 3,4 (0,2-7,9); (p=0,009)]. NDH \geq 8,3 olan hastalarda NDH $<$ 8,3 olan hastalara göre extraneal kullanan hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlaydı.

Hemoglobin, ferritin, albümin, CRP, IL-6 ve TMAO değerleri NDH \geq 8,3 ve NDH $<$ 8,3 olan hastalarda istatistiksel olarak benzer değerlerde saptandı.

NDH \geq 8,3 olan hastalarda NDH $<$ 8,3 olan hastalara göre trombosit değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı [223,5 (176-272,5); 246 (212,8-282,5); (p=0,047)].

NDH \geq 8,3 ve NDH $<$ 8,3 olan hastalarda, kalsiyum, fosfor, CaxP ve PTH değerleri benzerdi [p=0,475, p=0,625, p=0,459, p=0,848)]. LDL ve trigliserid değerleri NDH \geq 8,3 ve NDH $<$ 8,3 olan hastalarda benzerdi [p=0,807, p=0,413].

NDH $\geq 8,3$ ve NDH $< 8,3$ olan hastalarda, femoral kalsifikasyonu olan hastaların sayısı benzerdi. NDH $\geq 8,3$ olan grupta NDH $< 8,3$ olan gruba göre el kalsifikasyonu olan hastaların sayısı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti [46 hastanın 14 (%30,4)'ü ($p=0,035$).

NDH $\geq 8,3$ ve NDH $< 8,3$ olan hastalarda, AIX75 açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı [sırasıyla $p=0,345$, $p=0,471$]. NDH $\geq 8,3$ olan grupta, NDH $< 8,3$ olan gruba göre periferik (sistolik- diyastolik) ve aortik (sistolik- diyastolik) tansiyon değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 32). NDH $\geq 8,3$ ve NDH $< 8,3$ olan hastalarda nPCR, kreatinin klirensi ve peritoneal UF değerleri benzer olarak saptandı.

NDH $\geq 8,3$ ve NDH $< 8,3$ olan gruplarda anti-hipertansif ve lipid düşürücü tedavi alan hasta sayısı benzerdi.

	AIX75		NDH	
	r	P	R	P
Yaş	0,227	0,034	0,078	0,469
PD Süresi	0,116	0,285	0,100	0,356
Hemoglobin	0,081	0,454	0,002	0,987
Trombosit	-0,043	0,693	-0,125	0,244
Kre	-0,242	0,024	0,080	0,460
tGFH	0,077	0,480	-0,135	0,211
Alb	0,007	0,947	-0,012	0,911
Ca	-0,107	0,323	-0,045	0,674
P	-0,099	0,360	-0,005	0,964
Mg	-0,219	0,041	-0,044	0,685
LDL	0,080	0,466	0,073	0,504
TG	0,160	0,143	0,126	0,251
CRP	0,029	0,790	0,073	0,497
Ferritin	0,075	0,490	0,169	0,117
IL-6	0,156	0,148	0,065	0,550
TMAO	-0,104	0,336	0,092	0,394
PSKB	0,041	0,705	0,476	<0,01
PDKB	-0,233	0,030	0,310	0,003
ASKB	0,130	0,230	0,500	<0,01
ADKB	-0,227	0,034	0,350	0,001
nPCR	0,102	0,348	-0,084	0,438
CrCl Toplam	0,132	0,226	-0,003	0,980
CrCl Periton	-0,003	0,980	0,246	0,022
CrCl Renal	0,079	0,472	-0,015	0,334

Tablo 33. AIX75 ve NDH İle Klinik Ve Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Korelasyon Çalışması

(PD: periton diyalizi, Alb:albumin, CRP:C-reaktif protein, Ca:kalsiyum, P:Fosfor, Mg:Magnezyum,CaXP:Kalsiyum fosfor çarpımı, PTH:Parathormon, TG:Trigliserid, PSKB:Periferik sistolik kan basıncı, PDKB:Periferik diyastolik kan basıncı, ASKB:Aortik

sistolik kan basıncı, ADKB:Aortik diyastolik kan basıncı, Kre:Kreatinin, CrCl:kreatinin klirensi, tGFH:Tahmini glomerüler filtrasyon hızı)

AIX75 ile yaş ortalaması arasında pozitif korelasyon ($r:+.277$, $p=0,034$), AIX75 ile magnezyum arasında ($r:-.219$, $p=0,041$) negatif korelasyon saptandı. AIX75 ile kreatinin arasında negatif korelasyon ($r:-.242$, $p=0,024$) mevcuttu. AIX75 ve periferik diyastolik tansiyon arasında negatif korelasyon ($r:-.233$, $p=0,030$), aortik diyastolik tansiyon arasında ($r:-.227$, $p=0,034$) negatif korelasyon mevcuttu.

NDH ile periferik sistolik kan basıncı arasında ($r:+.476$, $p<0,01$); NDH ile periferik diyastolik kan basıncı arasında ($r:+.310$, $p=0,003$); NDH ile aortik sistolik kan basıncı arasında ($r:+.500$, $p<0,01$); NDH ile aortik diyastolik kan basıncı arasında ($r:+.350$, $p=0,001$) pozitif korelasyon saptandı.

NDH ile peritoneal kreatinin klirensi arasında pozitif korelasyon ($r:+.246$, $p=0,022$) mevcuttu.

Hastalar TMAO'nun medyan değerine göre TMAO $<5,76$ ve TMAO $\geq 5,76$ olarak iki grupta incelendi.

		TMAO $<5,76$ (%)	TMAO $\geq 5,76$ (%)	p
Yaş (yıl)		59 (43-65,5)	56,5 (48,5-63)	0,568
Cinsiyet	Kadın	21 (45,7)	24 (50)	0,830
	Erkek	25 (54,3)	24 (50)	
Etyoloji	HT	18 (39,1)	21 (43,8)	
	DM	13 (28,3)	15 (31,3)	
PD Süresi (ay)		32 (20,8-87,8)	45,5 (23-81,5)	0,575
RRF (ml/gün)	Yok	18 (39,1)	19 (39,6)	1
	Var	28 (60,9)	29 (60,4)	
Hemoglobin (g/dL)		10,6 \pm 1,6	10,3 \pm 1,6	0,453
Üre (mg/dl)		99 (83-124)	118 (98,3-141)	0,010
BUN (mg/dl)		46 (37,5-59)	55 (46,3-66)	0,010
Kreatinin (mg/dL)		7,9 \pm 3,3	8,8 \pm 3,5	0,261
tGFH (mL/min)		2,1 (0-6,6)	1,9 (0-5,1)	0,598
Albümin (g/L)		32,3 \pm 4,9	33,3 \pm 4,3	0,199
Ca(mg/dL)		8,9 \pm 0,8	8,9 \pm 0,9	0,516
Fosfor (mg/dL)		4,8 \pm 1,1	5,2 \pm 1,4	0,150
CaxP (mg ² /dL ²)		43,1 \pm 10,1	45,8 \pm 12,6	0,251
LDL (mg/dL)		103 (87-141)	134 (111-158)	0,006

TG (mg/dl)		128,5 (83,8-169,3)	132 (87-184)	0,715	
CRP (mg/L)		6,9 (2,5-17)	8,1 (12,6-14,7)	1	
Ferritin (µg/L)		154 (113-274,5)	200 (104,3-308)	0,620	
PTH (pg/mL)		103 (87-141)	134 (111-158)	0,006	
IL-6 (pg/mL)		14,3 (9,9-31)	11,9 (9,7-19,5)	0,228	
Vasküler	Femur	Yok	24 (54,5)	23 (51,1)	0,911
Kalsifikasyon		Var	20 (45,5)	22 (48,9)	
	El	Yok	36 (80)	35 (76,1)	0,843
		Var	9 (20)	11 (23,9)	
Arteriyel	AIX75		22 (12,5-28,5)	18 (7-27)	0,277
Sertlik	NDH		8,5±2,8	8,6±2,7	0,845
nPCR (g/kg/gün)			0,9 (0,7-15)	1,2 (0,9-1,7)	0,034
Peritoneal UF (ml/gün)			1162 (8700-1625)	1300 (1000-1587,5)	0,059

Tablo 27. Hastaların TMAO'ya Göre Verileri

(PD:Periton diyalizi, RRF:Rezidüel renal fonksiyon, BUN:Kan üre azotu, CRP:C-reaktif protein, tGFH:Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, Ca:Kalsiyum, CaP:kalsiyum fosfor çarpımı, PTH:Parathormon, TG:Trigliserid, NDH:Nabız dalga hızı, AIX75:Augmentasyon indeksi, nPCR:Normalize edilmiş protein katabolizma oranı)

TMAO <5,76 ve TMAO ≥5,76 olan hastalar, yaş (yıl) ve cinsiyet açısından benzerdi [p=0,568], (p=0,830).

TMAO ≥5,76 olan hastalarda 21 (%43,8)kişide HT, 15(%31,3) kişide DM; TMAO <5,76 olan hastalarda 18 (%39,1) kişide HT, 13 (%28,3) kişide DM saptandı.

TMAO ≥5,76 olan hastalarda TMAO <5,76 olan hastalara göre PD süresi daha uzundu ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi [45,5 (23-81,5); 32 (20,8-87,8); (p=0,575)].

TMAO <5,76 ve TMAO ≥5,76 olan hastalar, RRF olup olmadığı ve extraneal kullanımı açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında farklılık olmadığı saptandı (Tablo 27).

TMAO ≥5,76 olan hastalarda, TMAO <5,76 olan hastalara göre üre ve BUN değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı [118 (98,3-141); 99 (83-124); (p=0,010), 55 (46,3-66); 46 (37,5-59); (p=0,010)]. Kreatinin ve TMAO arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,261).

Hemoglobin, albümin, ferritin, CRP ve IL-6 değerleri, TMAO ≥5,76 ve TMAO <5,76 olan hastalarda benzer değerlerde saptandı.

TMAO $\geq 5,76$ olan hastalarda, TMAO $< 5,76$ olan hastalara göre kalsiyum, fosfor ve CaXP değerleri istatistiksel benzer saptandı [p=0,516, p=0,150, p=0,251, p=0,715]. TMAO $\geq 5,76$ olan hastalarda, TMAO $< 5,76$ olan hastalara göre LDL değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanırken trigliserid değerleri benzerdi [p=0,006, p=0,715].

TMAO $< 5,76$ ve TMAO $\geq 5,76$ olan hastalarda, femoral ve el kalsifikasyonu varlığı ile arteriyel sertlik parameterleri olan AIX75 ve NDH değerleri açısından farklılık saptanmadı (Tablo 27).

TMAO $\geq 5,76$ olan hastalarda TMAO $< 5,76$ olan hastalara göre nPCR değeri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı [1,2 (0,9-1,7); 0,9 (0,7-1,5); (p=0,034)].

TMAO	r	P
PD Süresi	0,077	0,462
Hemoglobin	-0,217	0,035
BUN	0,277	0,007
Üre	0,268	0,009
Kre	0,211	0,041
Ca	-0,121	0,247
P	0,232	0,025
CaXP	0,193	0,062
Alb	0,059	0,572
IL-6	-0,110	0,291
LDL	0,231	0,028
TG	-0,008	0,943
CRP	0,011	0,919
Ferritin	0,124	0,235
AIX75	-0,175	0,394
NDH	0,092	0,394
nPCR	0,159	0,130

Tablo 28. TMAO İle Klinik Ve Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Korelasyon Çalışması (PD:periton diyalizi, Alb:albumin, CRP:c-reaktif protein, Ca:Kalsiyum, P:Fosfor, CaXP:Kalsiyum fosfor çarpımı, TG:Trigliserid, BUN:Kan üre azotu, Kre:Kreatinin, AIX75:Augmentasyon indeksi, NDH:Nabız dalga hızı, nPCR:Normalize edilmiş protein katabolizma oranı).

TMAO ile hemoglobin arasında negatif korelasyon (r:-.217, p=0,035) saptandı. TMAO ile BUN arasında (r:+.277, p=0,007); TMAO ile üre arasında (r:+.268, p=0,009) pozitif korelasyon mevcuttu. TMAO ile kreatinin arasında (r:+.211, p=0,041) pozitif korelasyon saptandı. TMAO ile fosfor arasında pozitif korelasyon (r:+.232, p=0,025) saptandı. TMAO ile LDL kolesterol arasında pozitif korelasyon (r:+0,231, p=0,028) saptandı. TMAO ile AIX75 (p=0,394) ve NDH (p=0,394) değerleri arasında korelasyon saptanmadı. TMAO ile nPCR (p=0,130) değerleri arasında korelasyon saptanmadı.

Hastalar ölçülen IL-6'nın medyan değeri olan IL-6 <13,73 ve IL-6 ≥13,73 olarak iki grupta incelendi.

		IL-6 <13,73 (%)	IL-6 ≥13,73 (%)	p		
Yaş(yıl)		55 (42-63)	59 (51-66)	0,122		
Cinsiyet	Kadın	22 (46,8)	23 (48,9)	1		
	Erkek	25 (53,2)	24 (51,1)			
Etyoloji	HT	20 (42,6)	19 (40,4)			
	DM	11 (20,4)	17 (36,2)			
PD Süresi (ay)		34 (12-60)	47 (24-97)	0,070		
RRF (ml/gün)	Yok (%)	19 (51,4)	18 (48,6)	1		
	Var (%)	28 (49,1)	29 (50,9)			
Hemoglobin (g/dL)		10,3±1,6	10,6±1,6	0,490		
Kreatinin (mg/dL)		9,2±3,2	7,6±3,4	0,018		
tGFH (mL/min)		2,7 (0-5,5)	1,6 (0-6,7)	0,864		
Albümin (g/L)		34,1±4,2	31,7±4,8	0,014		
Ca(mg/dL)		8,7±0,8	9,1±0,9	0,014		
Fosfor (mg/dL)		5,3±1,3	4,7±1,1	0,029		
CaxP (mg ² /dL ²)		45,9±11,8	43±10,9	0,231		
Mg (mg/dL)		2,2±0,3	2±0,4	0,092		
LDL (mg/dL)		121 (97,5-145,5)	122 (94,8-158,5)	0,943		
TG (mg/dl)		115 (86-171)	149,5 (85,5-181,5)	0,368		
CRP (mg/L)		4,9 (1,7-12,5)	8,5 (5,1-21,5)	0,005		
Ferritin (µg/L)		161 (115-299)	166,5 (99,5-295,5)	0,833		
PTH (pg/mL)		558 (333-884)	473 (336-880)	0,620		
TMAO (ng/mL)		5,8±0,9	5,5±1,1	0,116		
Vasküler Kalsifikasyon	Femur	Yok	25 (59,5)	22 (46,8)	0,324	
		Var	17 (40,5)	25 (53,2)		
	El	Yok	39 (88,6)	32 (68,1)		0,035
		Var	5 (11,4)	15 (31,9)		
Arteryel Sertlik	AIX75	17 (9-25)	21,5 (12,5-29)	0,182		
	NDH	8,3±3,2	8,8±2,2	0,344		
nPCR (g/kg/gün)		1,2±0,6	1,4±1,2	0,614		
Peritoneal UF (ml/gün)		1325 (750-1562,5)	1275 (800-1700)	0,690		

Tablo 29. Hastaların IL-6'ya Göre Verileri

(PD:Periton diyalizi, RRF:Rezidüel renal fonksiyon, CRP:C-reaktif protein, tGFH:Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, Ca:Kalsiyum, CaxP:kalsiyum fosfor çarpımı, Mg:Magnezyum, PTH:Parathormon, TG:Trigliserid, NDH:nabız dalga hızı, AIX75:Augmentasyon indeksi, nPCR:Normalize edilmiş protein katabolizma oranı)

IL-6 $\geq 13,73$ ve IL-6 $< 13,73$ olan hastalar, yaş ortalaması ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında benzerdi [$p=0,122$, $p=1$].

IL-6 $\geq 13,73$ olan hastalarda 19 (%40,4) kişide HT, 17 (%36,2) kişide DM, IL-6 $< 13,73$ olan hastalarda 20 (%42,6) kişide HT, 11 (%20,4) kişide KBH neden olarak saptandı.

IL-6 $\geq 13,73$ olan hastalarda, IL-6 $< 13,73$ olan hastalara göre, PD süresi daha uzundu ama istatistiksel olarak anlamlı değildi [47 (24-97); 34 (12-60); ($p=0,070$)]. IL-6 $\geq 13,73$ ve IL-6 $< 13,73$ olan hastalarda, RRF olup olmaması, tahmini GFH ve extraneal kullanımı açısından istatistiksel olarak benzer sonuçlara ulaşıldı (Tablo 29). IL-6 $\geq 13,73$ olan hastalarda, IL-6 $< 13,73$ olan hastalara göre kreatinin istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı [$7,6 \pm 3,4$; $9,2 \pm 3,2$; ($p=0,018$)].

IL-6 $\geq 13,73$ ve IL-6 $< 13,73$ olan hastalarda hemoglobin ve ferritin benzer değerlerde saptandı.

Negatif akut faz reaktanı olan albümin, IL-6 $\geq 13,73$ olan hastalarda, IL-6 $< 13,73$ olan hastalara göre, istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı [$31,7 \pm 4,8$; $34,1 \pm 4,2$; ($p=0,014$)]. IL-6 $\geq 13,73$ olan hastalarda, IL-6 $< 13,73$ olan hastalara göre CRP istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı [$8,5$ (5,1-21,5); $4,9$ (1,7-12,5); ($p=0,005$)].

IL-6 $< 13,73$ ve IL-6 $\geq 13,73$ olan hastalarda, TMAO değerleri benzerdi ($p=0,116$).

IL-6 $\geq 13,73$ olan hastalarda IL-6 $< 13,73$ olan hastalara göre kalsiyum istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek, fosfor istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı [sırasıyla $p=0,014$, $p=0,029$]. IL-6 $\geq 13,73$ olan ve IL-6 $< 13,73$ olan hastalarda CaxP ve parathormon değerleri benzerdi.

LDL kolesterol ve trigliserid değerleri, IL-6 $< 13,73$ ve IL-6 $\geq 13,73$ olan hastalarda istatistiksel olarak benzerdi (Tablo 29).

IL-6 $\geq 13,73$ olan hastalarda, IL-6 $< 13,73$ olan hastalara göre el kalsifikasyonu olan hasta sayısı istatistiksel anlamlı olarak daha fazla saptandı [47 hastanın 15 (%31,9'i), ($p=0,035$)]. IL-6 $\geq 13,73$ ve IL-6 $< 13,73$ olan hastalarda, femoral kalsifikasyonu olan hasta sayısı ile arteriyel sertlik parametreleri olan AIX75 ve NDH değerleri benzerdi (Tablo 29). IL-6 $< 13,73$ ve IL-6 $\geq 13,73$ olan hastalarda nPCR değerleri benzerdi ($p=0,614$).

IL-6	r	P
PD Süresi	0,112	0,281
Hemoglobin	0,017	0,874
Üre	-0,021	0,837
BUN	-0,020	0,847
Kre	-0,205	0,048

Ca	0,218	0,035
P	-0,143	0,170
CaXP	-0,070	0,502
Mg	-0,211	0,041
Albümin	-0,267	0,009
Globulin	0,258	0,012
LDL	0,002	0,984
TG	0,054	0,613
CRP	0,418	<0,01
PTH	-0,045	0,669
Ferritin	0,016	0,879
AIX75	0,156	0,148
NDH	0,065	0,550
nPCR	-0,030	0,778

Tablo 30. IL-6 İle Klinik Ve Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Korelasyon Çalışması

(PD:periton diyalizi, Alb:albümin, CRP:C-reaktif protein, Ca:Kalsiyum, P:Fosfor, Mg:Magnezyum, CaXP:Kalsiyum fosfor çarpımı, PTH:Parathormon, TG:Trigliserid, BUN:Kan üre azotu, Kre:Kreatinin, AIX75:Augmentasyon indeksi, NDH:Nabız dalga hızı, nPCR:Normalize edilmiş protein katabolizma oranı)

IL-6 ile kreatinin arasında negatif korelasyon ($r:-.205$, $p=0,048$) saptandı. IL-6 ile albümin ($r:-.267$, $p=0,009$) ve globulin ($r:+.258$, $p=0,012$) arasında pozitif korelasyon saptandı. IL-6 ile kalsiyum arasında pozitif korelasyon ($r:+.218$, $p=0,035$), IL-6 ile magnezyum arasında negatif korelasyon ($r:-.211$, $p=0,041$) saptandı. IL-6 ile CRP arasında ($r:+.418$, $p<0,01$) pozitif korelasyon mevcuttu.

8.TARTIŞMA

Çalışmamızda ilk olarak periton diyalizi yapan ve herhangi bir hastalığı olmayan iki grup karşılaştırılmıştır; Hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre vasküler kalsifikasyon mevcudiyeti, NDH, periferik sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, TMAO ve IL-6 değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. AIX75 kontrol grubunda hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Hasta grubunda diyabetes mellitus tanısı olan ve olmayan iki grup karşılaştırılmıştır; DM tanısı olan grupta olmayan gruba göre vasküler kalsifikasyon varlığı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. NDH, AIX75, TMAO ve IL-6 iki grup arasında benzer saptanmıştır.

Hasta grubu vasküler kalsifikasyonu olan ve olmayan iki grup karşılaştırılmıştır ve kalsifikasyon olan grupta NDH anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. El kalsifikasyonu olan grupta olmayan gruba göre IL-6 anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Hasta grubu TMAO'ya göre iki gruba ayrılıp vasküler kalsifikasyon, NDH, AIX75 ve IL-6 için karşılaştırıldığında bahsedilen parametreler iki grup arasında benzer olarak saptanmıştır.

Kardiyovasküler mortalitenin en önemli nedeni vasküler kalsifikasyondur. Vasküler kalsifikasyonun iki tipi vardır. İntimal kalsifikasyon ateroskleroza neden olurken; medial kalsifikasyon artmış vasküler sertliğe neden olur. Aterosklerotik plaklar, damar içi kan akımını zorlaştırır, doku iskemi veya nekrozuna yol açabilir. Üremik hastalarda ateroskleroz ve/veya arteriosklerozis için geleneksel ve geleneksel olmayan risk faktörleri (hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, hemodinamik yüklenme, anemi, oksidatif stres artışı, hiperhomosistinemi, inflamasyon, kalsiyum-fosfor metabolizmasında anormallikler) vardır.³⁶

37

Vasküler kalsifikasyon sonucunda damar elastikiyetini kaybederek arteriyel sertlik gelişmektedir. Arteriyel sertlik (AS), damar duvarının mekaniksel elastikiyetini ve gerilimini yansıtmaktadır.

Trimethylamine-N-oxide (TMAO), barsak mikrobiyotası kaynaklı mikrobiyal bir metabolittir. Balık, kırmızı et, süt ürünleri ve yumurta gibi besinlerde bulunan TMAO, diyet ile alınan kolin, betaine, L-Carnitine barsak mikrobiyotası tarafından metabolize edilir, trimethylamine (TMA) ortaya çıkar. TMA'dan, karaciğerde FMO3 enzimi ile TMAO oluşur. TMAO hem yararlı hem de zararlı bir maddedir. Fazla miktarları miyokard enfarktüsü, tekrarlayan inme, renal fibroz gelişme riski ile ilişkilidir.¹²⁰ Son yıllarda yapılan çalışmalarda yüksek TMAO ateroskleroz gelişme riski arasında bir ilişki olduğunu öne süren çalışmalar belirgin bir şekilde artmıştır.¹⁴⁸ KBH'da, ileri evre ateroskleroz; arterial, valvüler, miyokardial kalsifikasyonlar meydana gelir sonrasında arteriyel sertliğe, nabız basıncında ve nabız dalga hızında artışa neden olmaktadır.³³

Enfeksiyonlara ve doku yaralanmalarına yanıt olarak hızlı ve geçici olarak üretilen IL-6, akut faz yanıtınının, hematopoezin ve bağışıklık reaksiyonlarının uyarılması yoluyla konakçı savunmasına katkıda bulunur. Yapılan çalışmalarda artmış IL-6 ile vasküler vasküler kalsifikasyon ve arteriyel sertlik arasında ilişki saptanmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda TMAO artışı ile inflamatuvar hücrelerin (TNF-a, IL-6, CRP) seviyelerinde de artış olduğu saptanmıştır.¹⁴⁹

Litaratürde yapılan bir çalışmada sağlıklı kontrollerde %2,50 oranında düz grafilerinde karotid kalsifikasyonu gözleendiği rapor edilmiştir.¹⁵⁰ Başka bir çalışmada KBH hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek oranda (%40'a %13) koroner arter kalsifikasyonu olduğu raporlanmıştır.¹⁵¹ Çalışmamızda PD hastalarında %47,2 , sağlıklı kontrollerde %5,2

oranında femoral kalsifikasyon saptandı. PD hastalarında %78, sağlıklı kontrollerde %100 oranında el kalsifikasyonu saptanmadı.

NDH sonuçlarımız referanslar ile uyumluymdu, PD yapan hastalarda NDH, santral ve periferik (sistolik-diyastolik) kan basınçları sağlıklı kontrollere göre daha yüksekti.⁹⁹ Hasta grubunda AIX75 sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Bunun nedenini sağlıklı kontrollerde arteriyel sertliğin daha düşük olması nedeniyle geri yansıyan dalganın şiddetinin daha düşük ve yansıma süresinin daha uzun olması nedeniyle sistolik kan basıncı ile geri yansıyan dalganın arasındaki farkın daha fazla olması olarak düşündük.

Literatürle uyumlu olarak IL-6 hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek saptandı.¹³⁵

Yapılan çalışmalarda, TMAO, SDBY hastalarında sağlıklı kişilere göre 10 kat daha yüksek saptanmıştır.¹²⁸ Çalışmamız da bunu destekler niteliktedir.

Rezidüel renal fonksiyon kaybını arttıran faktörler; diabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği, kadın cinsiyet ve artmış vücut kitle indeksi olarak sayılabilir. Kötü kontrollü DM hastalarında RRF kaybı daha fazla olmaktadır.¹⁵² Çalışmamızda DM'si olan ve olmayan hastalarda RRF benzerdi.

Yüksek ferritin konsantrasyonu bilinen diyabet risk faktörlerinden bağımsız olarak sağlıklı kadınlarda artmış tip 2 diyabet riski ile ilişkilidir.¹⁵³ Ferritin ve transferrin yükseldiğinde, metabolik sendrom insidansı artar.¹⁵⁴ Çalışmamız da DM tanılı hastalarda ferritin anlamlı olarak daha düşük saptandı.

Hipertrigliseridemi, insülin rezistansı ve hiperinsülinemi ile birlikte dir. İnsülin normalde karaciğerde VLDL sentezini ve trigliseridin dolaşıma geçmesini baskılar. İnsüline rezistans olduğu zaman VLDL sentezi ve dolaşıma geçişi artmaktadır. İnsülin direnci arttıkça trigliserid düzeyleri yükselmekte, HDL düşmektedir. Hipertrigliserideminin etkisinin aterojenik veya trombotik olduğu gösterilememiş olmakla beraber koroner arter hastalığı riskini artırır.¹⁵⁵ Çalışmamız da DM ve trigliserid ilişkisi literatürü destekler nitelikteydi.

Normal populyasyonda diyabeti olan ateroskleroza olmayan kişilerin, diyabeti olmayan ateroskleroza olanlara göre uzun vadede ateroskerozdan çok daha kötü etkilendikleri bulunmuştur. Bu yüzden diyabet, ileri ateroskeroz dengi olarak görölmektedir.¹⁵⁶ KBH olan ve olmayan hastalar arasında birçok çalışma, diyabetin vasküler kalsifikasyon için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Diyabet hastalarında kalsifikasyon daha erken ve şiddetlidir.¹⁵⁷ İnflamasyon ile birlikte yükselen sitokinler (MCP-1 ve IL-6 gibi) ateroskeroz ve tip 2 diyabette vasküler patoloji gelişmesine katkıda bulunur. Çalışmamızda DM'si olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek oranda vasküler kalsifikasyon saptandı.

Strozecki ve arkadaşları çalışmalarında; diyabetik nefropatiye bağlı kronik böbrek hastalığı olan grupta, diğer nedenlere bağlı kronik böbrek hastalığı olan gruba göre NDH değeri, istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmış.¹⁰⁸ Hoorn ve arkadaşları çalışmasında, tip 2 DM hastalarında artmış bir AIX75'in yaş, cinsiyet veya ortalama arteriyel kan basıncı gibi diğer parametrelerden bağımsız olduğu bulunmuştur.¹⁰⁸ Çalışmamızda DM'si olan hastalarda arteriyel sertlik değerleri daha yüksek saptandı fakat anlamlı değildi.

Zhuang ve arkadaşları, diyabetli hastalarda plazma TMAO seviyelerinin, diyabeti olmayan kişilere göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır ve yüksek TMAO düzeyleri ile DM riskinde artış saptamışlardır.¹⁵⁸ Çalışmamızda DM'si olan ve olmayan hastalarda TMAO değerleri benzerdi.

Kook-Hwan Oh ve arkadaşları, 195 periton diyalizi hastasıyla yaptığı çalışmada diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre daha yüksek IL-6 düzeyleri saptamışlardır.¹⁵⁹ Çalışmamızda DM'si olan hastalarda, DM'si olmayan hastalara göre IL-6 yüksek saptandı.

Diyaliz hastalarında rezidüel renal fonksiyonun (RRF) genel sağkalım ve klinik iyilik haline katkısı olduğu bilinmektedir. Özellikle PD hastalarında RRF kaybı ile mortalite arasında güçlü bir ilişki mevcuttur.¹⁵¹ Çalışmamızda PD hastalarımızı RRF'si olan ve olmayanlar şeklinde gruplandırdık. Çalışmamızda beklendiği üzere RRF'si olan hastaların PD süresi daha kısa bulundu.¹⁶⁰ RRF'si olan hastalarda, toplam ve renal kreatinin klirensi ile toplam ve renal Kt/Vüre daha yüksek, peritoneal kreatinin klirensi ve peritoneal Kt/Vüre daha düşük saptandı. Bu bulgular literatür ile uyumluydu.¹⁶¹

Wang ve arkadaşları, SAPD yapan 158 diyabetik olmayan hastada rezidüel GFH'ı olan hastaların daha yüksek hemoglobin ve albümin seviyelerine sahip olduğunu gösterdi.¹⁶² Yapılan bir çalışmada, anürik PD hastalarında, CRP düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. RRF'nin azalması ve üreminin etkisiyle, monosit aktivasyonu, oksidatif stres artışı ve buna bağlı sitokin üretimi ile inflamasyonun ortaya çıktığı öne sürülmüştür.¹⁶³ Fein ve arkadaşları yüksek hs-CRP'nin daha düşük RRF ile ilişkili olduğu ve mortalitenin bir göstergesi olduğu sonucuna ulaşmışlardır.¹⁶⁴ Çalışmamızda RRF'si olan hastalar ile olmayan hastalar karşılaştırıldığında, hemoglobin ve albümin benzer bulundu. RRF'si olan hastalarda CRP daha düşüktü fakat anlamlı değildi. Üniversitemizde Dervişoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; RRF'si olmayan hastalarda, RRF'si olan hastalarda göre enflamasyon ile ilişkili belirteçlerden biri olan ferritin daha yüksek olduğu izlenmiştir.¹⁶⁴ Çalışmamızda RRF'si olmayan hastalarda ferritin daha yüksekti, bu da RRF'si olan hastalarda inflamasyon kontrolünün daha iyi olduğu bilgileri ile uyumluydu.

Üremi artmış arteriyoskleroz ile ilişkilidir ve kalsifikasyon artışı ile birliktedir. Viaene ve arkadaşları, PD hastalarında takipte 2 yılın sonunda RRF’de önemli ölçüde azalma gördüler. Bu düşüş ile serum fosfor ve FGF-23 düzeylerinde artış saptandı.¹⁶⁵ Başka bir çalışmada PD hastalarında rezidüel GFH ile serum fosfor değeri arasında ters yönlü güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir.¹⁶⁶ Anürik PD hastalarında fosfor atılımı sadece peritoneal klirensle bağlıdır ve bu yetersiz olması durumunda valvüler kalsifikasyon sıklığı artar.¹⁶⁷ Çalışmamızda RRF’si olan hastalarda serum fosfor ve kalsiyum-fosfor çarpımı daha düşüktü. RRF ile kalsiyum arasında ilişki saptanmadı. Üremik hastalarda hiperfosfatemi ve hipokalsemiyi düzeltmeye yönelik olarak serum parathormon (PTH) düzeyi çok artar. Çalışmamızda parathormon RRF’si olan hastalarda daha düşüktü, fakat anlamlı değildi. Tüm bu sonuçlar bize RRF’si olan hastalarda kemik mineral metabolizmasının daha iyi olduğu bilgileri ile uyumluydu.¹⁶⁸

RRF azaldıkça su, sodyum ve fosfat atılımı azalır, inflamasyon artar ve vasküler kalsifikasyon gelişme riski artar.¹⁶⁹ Azalmış RRF’ye bağlı gelişen hipervolemi, arteriyel distansiyon nedeniyle arteriyel sertliğe neden olur. Çalışkan ve arkadaşları PD hastalarında, azalmış RRF ile arteriyel sertlik gelişme riskinin arttığını bildirmişler ve NDH’nın azalmış RRF ile ilişkili olan aterosklerozun invazif olmayan tek göstergesi olduğunu belirtmişlerdir.¹⁷⁰ Çalışmamızda RRF’si olan ve olmayan hastalarda, femoral ve el kalsifikasyonları ile AIX75 ve NDH değerleri benzer bulundu.

Daha önce kliniğimizde yapılan bir çalışmada, RRF’si olan hastaların, Hb ve albümin düzeylerinin daha yüksek, serum ferritin düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiş, bu veriler RRF varlığının anemi, beslenme durumu, inflamasyon ve fosfor metabolizması üzerine olumlu etkileri olarak yorumlanmıştı.¹⁷¹ Çalışmamız da bu verileri desteklemektedir.

Kagan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada LDL ve trigliserid ile RRF arasından ilişki saptamamışlardır.¹⁷² Çubukçuoğlu’nun yaptığı çalışmada RRF’si olan hastalarda RRF’si olmayan hastalara göre LDL daha yüksek, trigliserid benzer saptanmıştır.¹⁵¹ Çalışmamızda da RRF ile LDL ve trigliserid arasında ilişki saptanmadı.

Diyaliz hastalarında mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklardır.^{173 174} Kardiyovasküler mortalitenin, hem genel popülasyonda hem de diyaliz hastalarında en önemli nedeni vasküler kalsifikasyondur. Vasküler kalsifikasyonun iki tipi vardır, intimal kalsifikasyon ateroskleroza neden olurken, medial kalsifikasyon vasküler sertlikte artma ve vasküler esneklikte azalmaya neden olur.³⁵ Çalışmalarda intimal kalsifikasyonlar daha yaşlı ve geleneksel risk faktörlerin eşlik ettiği hasta grubunda gözlenirken, medial kalsifikasyonlar kalsiyum-fosfor çarpımı dengesinde düzensizlik olan diyaliz süresi uzun genç hastalarda

sıklıkla gözlenmiştir.¹⁵¹ Çalışmamızda hastaların %21,4'ünde intimal, %78,6'sında medial kalsifikasyon saptandı ve VKI medial kalsifikasyon olan hastalarda intimal kalsifikasyon olan hastalara göre daha yüksekti. Bazı çalışmalar, koroner veya kapak kalsifikasyonunun derecesinin diyaliz süresi arttıkça arttığını göstermiştir.¹⁷⁵ Bazı çalışmalar, PD hastalarında koroner veya kapak kalsifikasyonunun derecesinin diyaliz süresi arttıkça arttığını göstermiştir. Goodman ve arkadaşları genç hemodiyaliz hastalarında, ortalama 20 aylık bir takip süresi boyunca koroner arter kalsifikasyonunda hızlı ilerleme göstermiştir.¹⁷⁵ Çalışmamızda periton diyaliz süresi ile vasküler kalsifikasyon varlığı arasında ilişki saptanmadı.

Negrao ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; hemodiyaliz hastalarının %61'inde iliak kalsifikasyon, % 60'ında femoral kalsifikasyon, % 36.6'sında radial kalsifikasyon ve % 5'inde dijital kalsifikasyon saptanmışlardır.¹⁷⁶ Çalışmamızda, hastalar femoral ve el kalsifikasyonu varlığına göre gruplandırıldı. Hasta grubunun %47,2'sinde femoral kalsifikasyon, %22'sinde el kalsifikasyonu saptandı.

Çalışmamızda femoral kalsifikasyon olan hastaların %42,6'sında el kalsifikasyonu saptandı. Femoral kalsifikasyon olmayan hastaların %97,6'sında el kalsifikasyonu da saptanmadı. Bu durum bize femoral kalsifikasyon olan hastalarda elde de kalsifikasyon olabileceğini, femoral kalsifikasyonu olmayan hastalarda elde de muhtemelen kalsifikasyon olmayacağını düşündürdü.

Femoral kalsifikasyonu olan hastaların yaş ortalaması beklendiği gibi daha yüksekti.^{177 178} El kalsifikasyonu varlığı ile yaş ortalaması arasında ilişki saptanmadı, bu durumun el kalsifikasyonu olan hasta sayımızın az olmasından dolayı olabileceğini düşündük. Sağlıklı populasyon üzerinde yapılan bir çalışmada; kadın ve erkeklerde; abdominal aort kalsifikasyonu prevalansı, 50 yaş altında sırasıyla %16 ve %20; 70 yaş üstünde sırasıyla %93 ve %98 saptanmıştır.¹⁷⁹ Çalışmamızda sağlıklı kontrollerde cinsiyet ile kalsifikasyon ilişkisine bakılmadı fakat hasta grubunda vasküler kalsifikasyon ile cinsiyet arasında ilişki saptanmadı.

Chertow ve arkadaşları, çalışmalarında dışarıdan alınan kalsiyum ve kontrolsüz baskılanan PTH'nın diyaliz hastalarında vasküler kalsifikasyon gelişimine katkıda bulunabileceği görüşüne varmışlardır.¹⁷ Adragao ve arkadaşları ise, 123 hemodiyaliz hastası ile yaptıkları bir çalışmada, pelvis ve el direkt grafilerinden hesaplanan vasküler kalsifikasyon skoru ve PTH seviyeleri arasında ilişki bulamamışlardır.¹⁷ Genel olarak PTH ve PTHrP'nin bir yandan kemik deminerilazasyonuna neden olurken diğer yandan da diğer vasküler kalsifikasyonu inhibe edici faktörler (fetuin-A, MGP ve K vitamini) ile birlikte damar düz kas hücre minerilazasyonunu önlediği düşünülmektedir. Negrao ve arkadaşları hemodiyaliz hastalarında baktıkları vasküler kalsifikasyon skoru ile kalsiyum, fosfor veya iPTH seviyeleri

ile ilişkili saptamayıp, kalsiyum seviyeleri ile iliak kalsifikasyonların varlığını ilişkili saptamışlardır.¹⁷⁶ Yüksek serum PTH düzeyi, kalsiyum alımı, hiperfosfatemi ve kalsiyum-fosfor çarpımında artışın da kalsifikasyon ile risk faktörleridir.^{178 180} Çalışmamızda kalsifikasyon olan ve olmayan gruplarda fosfor ve kalsiyum-fosfor çarpımı değerleri benzerdi. Ortalama kalsiyum değeri, vasküler kalsifikasyonu olan hastalarda olmayan hastalara göre olarak daha yüksek saptanırken, serum kalsiyum düzeyi ile el kalsifikasyonu ilişkisi anlamlı değildi bu durumun el kalsifikasyonu olan hasta sayımızın az olmasından dolayı olabileceğini düşündük.¹⁸¹ Parathormon düzeyi, kalsifikasyon olan hastalarda daha daha düşük saptandı fakat anlamlı değildi, bu durumun hastalarımızın yakın takibi ve tedavilerinin daha erken başlanması ile oluştuğunu düşündük.

KBH kronik sistemik inflamasyondur. Enflamasyon, aterosklerozun patofizyolojisinde ve klinik sonuçlarında önemli bir rol oynar. GFH'nin düşmesiyle birlikte pro-inflamtuar ve inflamatuar sitokin yapımı, salınımı artmaktadır. Bu süreçte; CRP, fibrinojen artar; albümin azalır, bu durum KBH'da kalsifikasyon skorlarıyla pozitif olarak koreledir.³¹ Son çalışmalar, inflamasyonun ve özellikle CRP'nin endotel disfonksiyonuna yol açabileceğini, lezyon oluşumunun başlangıcında rol alan ve sonunda arteriyel kalsifikasyona yol açan erken bir olay olduğunu düşündürmektedir.¹⁸² IL-6 ve TNF- α gibi bazı proinflamatuvar sitokinler, LDL kolesterol partiküllerine bağlanır, intima-media arasında birikir, kompleman sistemi aktive eder, monositleri aterosklerotik lezyonlara çeker.¹⁸³ Üremik hastalarda IL-6 artışı ateroskleroza neden olur.¹⁵⁹ J. Amar ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak IL-6 konsantrasyonunun, karotis ve femoral arterlerde aterosklerotik plakların varlığı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.¹³⁹ Çalışmamızda albümin, vasküler kalsifikasyonu olan ve olmayan hastalarda benzer değerlerde saptandı. Vasküler kalsifikasyonu olan hastalarda olmayanlara göre CRP daha yüksek saptandı fakat CRP düzeyi ile el kalsifikasyonu ilişkisi anlamlı değildi, bu durumu el kalsifikasyonu olan hasta sayımızın az olmasına bağlı olabilir. IL-6, vasküler kalsifikasyonu olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek saptandı fakat femoral kalsifikasyonu ile ilişkisi anlamlı değildi. Bu bulgular kalsifikasyonun enflamatuvar bir süreç olduğunu desteklemektedir.

Serum lipitleri ise diğer bir vasküler kalsifikasyon aktivatörüdür ve okside LDL, vasküler düz kas hücrelerinde osteogenetik farklılaşmayı uyararak kalsifikasyonu arttırmaktadır.¹⁸⁴ Dislipidemi (yüksek total kolesterol, yüksek LDL, düşük HDL, yüksek trigliserid düzeyi) kimi çalışmalarda kalsifikasyon skorunda artış ile ilişkili bulunurken, diğer bazı çalışmalarda ise bu ilişki gösterilememiştir.¹⁸⁵ Çalışmamızda vasküler kalsifikasyon ile LDL ve trigliserid arasında ilişki saptanmamıştır.

Femoral kalsifikasyonu olan hastaları kalsifikasyon şiddetine göre 1-2-3 şekilde derecelendirdik. Kalsifikasyon derecelerine anlamlı olarak etki eden parametreleri değerlendirdik.

Yaş ortalaması, 2.derece ve 3.derece kalsifikasyon olan gruplarda beklenildiği gibi, kalsifikasyon olmayan gruba göre daha yüksekti.

Allison; aortik ark kalsifikasyonu saptanan KBH'ı olmayan hastalarda yaptığı çalışmada kan üre ve kreatinin düzeyleri ile aortik ark kalsifikasyonu arasında anlamlı bir pozitif korelasyon saptadı.¹⁸⁶ Çalışmamız da kalsifikasyon olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek üre değeri saptandı hatta 3.derece femoral kalsifikasyon olan grupta, kalsifikasyon olmayan ve 2. derece femoral kalsifikasyon olan gruplara göre daha yüksekti. Bu bulgu yüksek üre ve kreatininin vasküler kalsifikasyonu arttırdığı bilgisi ile uyumluydu.

Kalsifikasyon şiddeti ile açlık kan şekeri arasında doğru orantılı ilişki saptandı. HbA1c ile femoral kalsifikasyon şiddeti arasında istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmadı. Diyabeti olan hastalarda olmayan hastalara göre femoral kalsifikasyon şiddeti daha yüksek saptandı.

KBH'de GFH'nin düşmesiyle birlikte CRP artar, bu durum KBH'de kalsifikasyon skorlarıyla pozitif olarak koreledir.³¹ Çalışmamızda, 1. derece kalsifikasyon olan grupta kalsifikasyon olmayan gruba göre, CRP daha yüksek saptandı.

Femoral kalsifikasyonun derecesi arttıkça el kalsifikasyonu saptanan hasta sayısı da artmış saptandı.

Nabız basıncı; nabzın belli uzunluktaki arteriyel segmentteki hareket hızıdır, sol ventrikül ejeksiyonu ile oluşup, arter duvarının elastik özellikleri, kanın yoğunluğuna bağlı olarak kazandığı bir hız ile arteriyel sisteme dağılır. Bu dalganın yayılım hızı arteriyel sertliğin bir ölçütü olan NDH'nı yansıtmaktadır. NDH'nın esas belirleyicileri ise arter duvarının ve lümeninin özellikleridir.⁸¹

Arteriyel nabız dalgasında ejeksiyon sonucu oluşan direkt dalga ile geriye yansıyan dalga amplitüdüleri arasındaki farkın nabız basıncına bölünüp 100 ile çarpılması sonucu oluşan oran AIX'i yansıtmaktadır. Bu değer kalp hızına göre düzenlenmiş hali olarak AIX75 kullanılır. Sistolik basınç artışı ile artar, diyastolik kan basıncında artış olması halinde ise geri yansıyan dalganın basıncı artacağından AIX75 azalır. AIX'teki artışın önde gelen nedeni NDH'deki artıştır.¹⁸⁷

Strozecki'nin yaptığı bir çalışmada KBH'ı olan 60 hasta ve 19 sağlıklı kişi çalışmaya dahil edilmiş. Çalışma sonucunda KBH'ı olan hastalarda NDH ile yaş, periferik sistolik kan basıncı, periferik nabız basıncı arasında istatistiksel anlamlı olarak doğrusal ilişki

saptanmış.¹⁸⁸ Çalışmamızda yaş ortalaması arttıkça arteryel sertlikte artma saptandı fakat NDH ile yaş arasındaki ilişki anlamlı değildi.

Hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre sistolik, diyastolik kan basınçları ile NDH beklenildiği gibi daha yüksek saptanırken AIX75 daha düşük saptandı^{105 189} Kontrol grubunun yaş ortalamasının daha düşük olması, yaşın dejeneratif sebepler arasında ne kadar etkili olabileceğini düşündürmektedir. Diğer taraftan son 10 yılda popüler hale gelen AIX, şu anki bilgilerimize göre aslında pek çok faktörden etkilenebilmektedir. U faktörler; sistemik damar direnci, özellikle kadın cinsiyet, kalp hızı, sol ventikül fonksiyonları, büyük arterlerin viskoelastik özellikleri olarak sayılabilir. Bu durum AIX'in arteryel sertlik değerlendirmesinde önemini azaltmaktadır. Bu bilgiler ışığında kontrol grubunun beta blokör tedavi almaması AIX75'in yüksek çıkmasını açıklayabilir. Beta blokörlerin NDH'na etkisi çok zayıfken kalp hızını azalttıkları için AIX'i arttırabilirler. Bu konuda kesin kanıya varmak için daha fazla hasta sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

NDH ile kan basıncı (sistolik –diyastolik kan basıncı) arasındaki ilişki ile ilgili tartışmalı sonuçlar vardır. Stompör ve ark. PD hastalarında aortik NDH'nin sistolik kan basıncı ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu, ancak diyastolik kan basıncı ile ilişkili olmadığını bulmuştur. Bazı çalışmalarda, NDH'yi yalnızca sistolik kan basıncı ile bazıları hem sistolik kan basıncı hem de diyastolik kan basıncı ile ilişkilendirilmiştir. Sa Cunha ve ark; her iki cinsiyette sistolik kan basıncı ve de NDH ile korelasyon gösterirken, diyastolik kan basıncını sadece kadınlarda NDH ile korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Nurnberger ve ark. ise genç sağlıklı erkeklerde diyastolik kan basıncının NDH'nin tek önemli hemodinamik belirleyicisi olduğunu bildirmiştir. Kim ve ark, bu tartışmalı sonuçların nedenlerinin yaş, cinsiyet dağılımı ve vücut büyüklüğü gibi farklı demografik özellikler olabileceğini belirtmişlerdir.¹⁹⁰

Çalışmamızda hasta grubunda, literatüre uygun olarak, sistolik kan basınçlarındaki artış ile arteryel sertlik değerlerinde de artış saptandı.⁸⁰ Hasta grubunu NDH'ya göre gruplandırdığımızda NDH yüksek olan hastalarda diyastolik kan basınçları da yüksek saptandı. Aynı grubu AIX75'e göre gruplandırdığımızda literatüre uygun olarak; AIX75'in yüksek olduğu düşük olan hastalara göre diyastolik kan basıncı değerleri daha düşüktü fakat anlamlı değildi.⁸⁰

Aoki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hemodiyaliz süresi ile NDH'ında artış görülmüştür.¹⁹¹ Çalışmamızda NDH yüksek olan hastalar daha uzun PD süresine sahipti.

Yıldırım ve arkadaşları, yapmış oldukları çalışmada; NDH'ın, metabolik sendrom varlığı, açlık glikoz seviyeleri, serum ürik asit ve homosistein seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini ve trombosit sayısı ile ters orantılı olduklarını saptamışlar. Trombosit sayısı ile

NDH arasındaki ilişkinin aterosklerotik süreçten kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Damar duvarının ve endotelin düz yüzeyinin parçalanması mekanik olarak trombositlerin bu yüzeylere çökmesine dolayısıyla da sayısının azalmasına neden olmaktadır.¹⁹² Klasik kardiyovasküler risk faktörlerinin yanı sıra homosistein ve ürik asit düzeylerinin yüksekliği ve trombosit sayısının düşüklüğü erken arteriyel sertlik göstergeleri olarak düşünülmektedir. Benzer şekilde çalışmamızda da trombosit değerlerinde azalma ile NDH'de artma saptandı.¹⁹²

Shin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 72 hemodiyaliz hastasının NDH ölçülmüş. Hastalar nabız dalga hızlarına göre 3 gruba ayrılmış (1. Grup NDH:7,4-8,2 m/sn , 2. Grup NDH 8,2 m/sn, 3. Grup NDH:>8,2 m/sn). Nabız dalga hız grupları arasında cinsiyet, LDL kolesterol düzeyi, hematokrit düzeyi ve kalsiyum-fosfor çarpımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlar.¹⁹³ Çalışmamız da literatür ile uyumluydu.

Krzanowski ve arkadaşlarının 57 periton diyalizi hastasında yaptığı çalışmada, NDH ile serum kalsiyum-fosfor çarpımı ve PTH düzeyi ile ilişki saptanmamıştır.¹⁹⁴ PTH düzeyi <150 pg/ml olan SDBY hastalarında dinamik kemik hastalığı sıklığı artmakta ve kemiğin kalsiyum ve fosforu tamponlama yeteneğinin azalması ile kemik dışı dokularda kalsiyum, fosfor çökerek kalsifikasyona neden olmaktadır. Mevcut çalışmalar parathormonun hem düşüklüğü hem de yüksekliğinin artmış vasküler kalsifikasyon ve arteriyel sertlik ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda PTH düzeyi hasta grubunda 528 (335,3-881) pg/ml olarak saptandı. Arteriyel sertlik değerleri yüksek olan hastalarda parathormon düzeyleri daha düşük saptandı fakat bu farklılık anlamlı değildi.

SDBY hastalarında, periferik arter kalsifikasyonu olanlarda, olmayanlara göre daha düşük ortalama serum Mg seviyesi saptanmıştır.¹⁹⁵ Magnezyum, PTH sekresyonu ve hedef organ yanıtı için gereklidir ve magnezyum seviyesi 0.4 mmol/l altında ise paratiroid bezler hipokalsemiye yanıt olarak yeterli düzeyde PTH salgılayamaz ve fosfor miktarı yükselebilir.¹⁹⁶ Çalışmamızda magnezyum ile vasküler kalsifikasyon arasında ilişki saptanmadı fakat magnezyum düşük olan hastalarda arteriyel sertlik değerleri daha yüksek saptandı fakat anlamlı değildi. Magnezyum düşüklüğünde parathormon da düşük saptandı fakat parathormon ile arteriyel sertlik ilişkisi anlamlı değildi.

İnflamasyon ve ilişkili olarak CRP yüksekliği malnütrisyona, hipoalbuminemiye ve aterosklerotik KVH'ye yatkınlıkta rol oynayabilmektedir. Proinflamatuvar sitokinler, kas yıkımını ve enerji tüketimini artırarak ve iştahı engelleyerek beslenmeyi olumsuz etkileyebilir. Avramovski ve arkadaşları 80 kronik hemodiyaliz hastasını 2009-2012 yılları arası prospektif olarak gözlemlemişler ve bu sürede tüm nedenlere ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ile yüksek nabız dalga hızı ve CRP ile düşük serum albumin

düzeyi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptamışlar. Mortalitenin gerçekleştiği grupta serum albumin düzeyini düşük saptanmışlar.¹⁰⁸ Çalışmamızda arteriyel sertlik parametreleri ile albümin ve CRP arasında ilişki saptanmadı.

Sitokinler, ferritin düzeyi üzerinde hücrel farklılaşma, proliferasyon ve inflamasyon sırasında etkilidir. Ferritin sentezi IL-1 α , IL-6 veya TNF- α tarafından indüklenir. Sitokin aracılı regülasyonla birlikte bu çalışmalar, inflamasyonun ferritin regülasyonunu etkileyebileceğini göstermektedir. Bu nedenle, arteriyel hipertansiyon ve tip 2 DM gibi subklinik enflamasyon ile karakterize edilen kronik durumlarda, demir metabolizmasının düzensizliğinin artmış oksidatif stresi teşvik eden arteriyel sertleşmeye yol açabileceği tahmin edilebilir.¹⁹⁷ Çalışmamızda arteriyel sertlik değerlerinin yüksek olduğu hastalarda ferritin düzeyleri de yüksek saptandı fakat anlamlı değildi.

Aoki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada vasküler kalsifikasyonun arteriyel sertliği arttırdığı gösterilmiştir.¹⁹⁸ Ankara Üniversitesi'nde Keven ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, KBH hastalarında NDH ve intima-media kalınlıkları yüksek ölçülmesine rağmen vasküler kalsifikasyon gösterilememiştir.¹⁹⁹ Arteriyel sertlik, anatomik ve klinik belirtiler gözlenmeden, arteriyoskleroz başlangıcından itibaren fark edilir.²⁰⁰ Bu durum arteriyel sertlik gelişiminde moleküler düzeydeki faktörlerin de kalsifikasyon kadar etkili olduğunu desteklemektedir.¹⁹⁹ Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak NDH, vasküler kalsifikasyonu olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek saptandı. Femoral kalsifikasyon olan hastaları şiddetine göre sınıflandırdığımızda femoral kalsifikasyon şiddeti arttıkça, NDH değerinin arttığı görüldü. AIX75 ise vasküler kalsifikasyonu olan ve olmayan hastalarda benzerdi. Kalsifikasyon saptanan hastalarda diyastolik kan basınçları beklenildiği kadar düşük saptanmadı. Bu bulgu AIX75 değerlerinin beklenildiği kadar yüksek saptanmamasının nedeni olabilir.

Medial kalsifikasyonda, vasküler düz kas hücreleri fenotipik olarak osteoblast benzeri hücrelere dönüşür.²⁰¹ Medial kalsifikasyon arteriyel sertliğe, nabız basıncında ve nabız dalga hızında artışa neden olmaktadır. Böbrek hastalarında arteriyel sertlik, şiddetli inflamasyon olmadan arterlerin medial tabakasında diffüz kalsifikasyonla kendini gösterir. Çalışmamızda arteriyel sertlik parametreleri ile medial kalsifikasyon arasında ilişki saptanmadı. Bu konuda daha çok hasta ile çalışma yapılması gerektiği düşüncesindeyiz.

Antihipertansif ilaçlar genlik ve sistolik sürelerini azaltırken yansıyan dalganın periferikten kalbe ertelenen gecikmesiyle arteriyel sertliği ve NDH'yi azaltmaktadır. Pediatrik grupta yapılan bir çalışmada ise; antihipertansif tedavinin olası olumlu etkisine rağmen NDH'yi arttırdıklarını saptamışlardır.²⁰² Çalışmamızda da AIX75 değeri yüksek olan

hastalarda anti-hipertansif tedavi alanların sayısı istatistiksel olarak yüksek saptandı fakat anti-hipertansif tedavi öncesi ve sonrası arteryel sertlik değerlendirilmesi yapılamadı.

Diyetle alınan karnitin (kırmızı et), fosfatidilkolinin (et, balık, yumurta) kolonda bakteriyel metabolizma sonucu oluşan trimetilamin (TMA) portal dolaşım ile karaciğere gelerek flavin içeren monooksijenaz (FMO-3) ile okside olarak trimetilamin oksidaza (TMAO) dönüşür.²⁰³ TMAO, üremik bir toksindir, hem yararlı hem de zararlı etkileri vardır. Koruyucu tarafta, protein yapılarını üre gibi dengesizleştirici kuvvetlere karşı korur ve ozmotik ve hidrostatik stresler altında bağırsak hücrelerinin hacmini koruyan bir osmolit olarak görev yapar. Bağırsaklarda sağlıklı bir simbiyotik denge sağlar.¹²⁰ Son yıllarda yüksek plazma TMAO düzeyleri ile miyokard enfarktüsü, progressif renal fibroz, renal disfonksiyon, inme, ateroskleroz gelişme riski ve kardiyovasküler ölüm gibi artmış bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar belirgin şekilde artmıştır.²⁰⁴

TMAO'nun atılımı %50'sinden fazlasını tubuler sekresyon ile idrarla, daha az miktarı dışkı ve nefes ile olur.²⁸ Literatürde TMAO'nun SDBY'de üreye göre plazmada daha yüksek miktarlarda bulunduğu ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır.^{124 128} Çalışmamızda RRF'si olan ve olmayan hastalarda TMAO benzer değerlerde saptandı.

Stubbs ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, TMAO'nun yüksek olduğu hastalarda daha yüksek serum fosfat ve BUN seviyeleri saptamışlardır. Bu durumun diyetten kaynaklanabileceğini ve TMAO oluşumunun asıl öncülerinden birinin, kırmızı ette yüksek konsantrasyonlarda bulunan ve aynı zamanda üre ve fosfat için önemli bir diyet kaynağı olan L-karnitin olabileceğini düşünmüşlerdir. Bu çalışmada, TMAO'nun hastaları, ürenin, protein denatüre edici etkilerden koruduğu gösterilmiştir; bu nedenle, dolaşımdaki yüksek BUN konsantrasyonları sergileyen hastaların, azoteminin etkilerine karşı koymak için daha yüksek TMAO oluşumuna yönelik bir eğilime sahip olabileceği belirtilmektedir.¹²⁹ Çalışmamızda yüksek üre ve BUN değerleri olan hastalarda daha yüksek TMAO seviyeleri saptandı. TMAO'nun yüksek olduğu hastalarda tahmini GFH daha düşük, kreatinin daha yüksekti fakat anlamlı değildi. Bu durum TMAO'nun üremik bir toksin olduğunu doğrular niteliktedir.

Diyetteki protein miktarı ile idrarla atılan TMAO arasında doğrusal ilişki olduğu saptanmıştır. Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda düşük proteinli bir diyet ile beslendiklerinde plazma TMAO seviyeleri daha düşük saptanmıştır.²⁰⁵ Çalışmamızda hasta grubunda nPCR yüksekliğine istatistiksel anlamlı olarak TMAO yüksekliği de eşlik ettiği saptandı. Protein kısıtlı diyetin TMAO öncülerinden daha fakir olması nedeniyle olduğu düşünülebilir. Albümin, negatif akut faz yanıtı olması yanında beslenme durumunu da gösteren bir parametredir. Çalışmamızda TMAO ile albümin arasında ilişki saptanmadı.

İnsanlarda plazma TMAO seviyeleri, yaşla birlikte artar.¹³⁰ Çalışmalarda erkek farelerde hepatik FMO3 ekspresyonu ve TMAO düzeylerinin dişi farelere kıyasla daha düşük olduğu saptanmış. Bunun nedeni androjenlerin FMO3 ekspresyonunu azaltması olarak düşünülmüştür.²¹⁹ SDBY olan erkekler kadınlardan daha yüksek TMAO seviyelerine sahiptir.¹³⁰ Landmesser ve arkadaşları, TMAO düzeyleri yüksek olan hastaların daha yaşlı ve daha düşük hemoglobin seviyelerine sahip olduklarını belirtmişlerdir.²⁰⁴ Çalışmamızda TMAO ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki saptanmadı. TMAO'nun yüksek olduğu grupta, düşük olan gruba göre hemoglobin düzeyleri daha düşük saptandı.

Nii-kono ve arkadaşları mikrobiyoto kaynaklı üremik toksinlerin, paratiroid hormonu (PTH) ile uyarılan hücre içi siklik adenozin monofosfat üretiminin bastırıldığını ve PTH reseptörünü azalttığını saptadı. Böylece PTH artışını ve PTH direncini açıklamaya çalıştı.²⁰⁶ Aynı zamanda üremik toksinlerin; osteoblast, osteoklastlar ve PTH üzerinde inhibe edici bir etkiye sahip olduğunu ve bu nedenle KBH hastalarında kemiğin yeniden şekillenmesini etkileyebileceğini ileri sürmüşlerdir.²⁰⁷ Çalışmamızda TMAO yüksek olan grupta fosfor ve parathormon daha yüksek saptandı. Bu durum TMAO yüksek olan hastalarda parathormon direncinin geliştiğini düşündürülebilir.

Birkaç çalışma, plazma TMAO seviyeleri yükseldiğinde proinflamatuvar sitokinlerin salınımında bir artış olduğunu ortaya koymuştur. Rohrmann ve arkadaşları, düşük dereceli inflamasyon ve plazma TMAO seviyeleri arasında bir ilişki tanımladılar. Plazma TMAO konsantrasyonu yükseldiğinde, TNF-a, IL-6 ve CRP'nin seviyesinde artış saptanmış.¹¹² Çalışmamızda TMAO artışı ile IL-6 ve CRP arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu konuda ileri araştırmaların gerektiği düşüncesindeyiz.

Serumdaki yüksek TMAO seviyeleri, arter duvarındaki yağ birikintilerinin akışını etkiler ve ateroskleroz için zemin hazırlar. Li ve arkadaşları yaptıkları çalışmada TMAO'nun, ateroskleroz ve köpük hücrelerinin oluşumunda önemli bir rol oynayabileceğini göstermişlerdir.²⁰⁵ Çalışmamızda TMAO yüksek olan grupta düşük olan gruba göre LDL daha yüksek saptandı. Vasküler kalsifikasyon ve arteriyel sertlik ile TMAO arasında ilişki saptanmadı bu durum vasküler kalsifikasyon oluşumunda TMAO'nun dolaylı etkili olmasından kaynaklanıyor olabilir ve bu konuda ileri çalışmaların gerektiği düşüncesindeyiz.

Son zamanlardaki deneysel veriler, TMAO'nun vasküler inflamasyona ve tromboza neden olabileceğini göstermektedir.¹²⁶ Bireysel enfeksiyonlara ek olarak, toplam patojen yükü, yani bir bireyin maruz kaldığı patojenlerin sayısı, ateroskleroz için önemli bir risk faktörü olabilir. Yapılan bir çalışmada, aterosklerotik lezyonlarda patojen yükü, polimeraz zincir reaksiyonu ile doğrudan değerlendirilmiştir. Bakteriyel DNA, ateroskleroz olmayan

koroner arterlerde görülmemiştir.²⁰⁸ Bağırsak mikrobiyotalarında düşük çeşitlilik TMAO miktarının da düşük olmasına neden olur. Yapılan bir çalışmada bağırsak mikrobiyom çeşitliliği ile kadınlarda arteriyel sertliği ters orantılı saptamışlardır.²⁰⁹ Casso ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; genç farelere TMAO vermişler ve aort sertliğinde belirgin bir artış saptamışlardır.²¹⁰ Zhang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, KBH hastalarında, aortik ark kalsifikasyonu olanlarda, olmayanlara göre TMAO düzeylerinin daha yüksek olduğunu, TMAO'nun, kalsiyum/fosfat kaynaklı osteojenik farklılaşmayı ve damar düz kasında kalsifikasyonunun artmasına neden olduğunu ve kalsifiye ortamda kalsifikasyon oluşmasını daha da hızlandırdığını saptamışlardır.²¹¹ Çalışmamızda TMAO, vasküler kalsifikasyonu olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. TMAO ile arteriyel sertlik parameterleri arasında ilişki saptanmadı. Bu durum TMAO ile vasküler kalsifikasyon ve arteriyel sertlik ilişkisini açıklamak için yeterli sayıda hasta olmamasından kaynaklanmış olabileceğini düşündük.

İnflamasyon, aterosklerozun patogenezinin anlaşılmasında merkezdir. Okside LDL'yi alan makrofajlar çeşitli inflamatuvar maddeler, sitokinler ve büyüme faktörleri salgılar. Bu faktörler arasında; monosit kemotaktik protein-1; hücreler arası yapışma molekülü (ICAM)-1, makrofaj ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktörler, CD40 ligandı; interlökin IL-1, IL-3, IL-6, IL-8 ve IL-18 ve tümör nekroz faktörü alfa, IL-6 sayılabilir. IL-6, hepatositlerin akut faz yanıtını başlatan ve CRP sentezini indükleyen en güçlü proenflamatuvar sitokinlerden biridir.¹³⁴

Yapılan bir çalışmada, IL-6 ve IL-6 bağlayan reseptörlerin düzeylerinin ile doza bağımlı olan KVH arasında bir ilişki olduğunu gösterilmiştir. İki büyük meta-analiz, IL-6 ve IL-6 bağlayan reseptörlerin azalması ile inflamasyon oluşumunun azalmasında, CRP azalmasında ve bununla ilişkili KVH riskinde de azalma saptanmıştır.²¹² Çalışmamız IL-6 ve CRP ilişkisini literatürü destekler nitelikteydi.

HD hastalarında serum IL-6 seviyesinin sağlıklı kontrollerden çok daha yüksek olduğu, mortalite, yetersiz beslenme ve eritropoietin direnci ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Kato A. ve arkadaşlarının çalışmalarında IL-6'nın HD hastalarında hipoalbuminemi ve renal aneminin şiddeti ile ilişkili olduğunu ve yüksek IL-6 olan hastalarda yetersiz beslenme olduğunu düşünmüşlerdir.¹³⁴ Çalışmamızda hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre IL-6 literatür ile uyumluydu. IL-6'nın yüksek olan hastalarda, düşük olan hastalara göre albumin daha düşük saptandı. nPCR ve hemoglobin ile IL-6 arasında ilişki saptanmadı. Bu durum hastalarımızda anemilerini yakından takip ederek tedavilerini erken zamanda düzenlemek ile oluşmuş olabilir.

Kronik böbrek yetmezliğinde kreatinin klirensi ile enflamasyon göstergeleri olan CRP ve IL-6 düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğu saptanmıştır.²¹³ Çalışmamızda IL-6'nın yüksek olduğu grupta GFR değeri daha düşüktü fakat anlamlı saptanmadı. Bu durum IL-6'nın renal atılımı azaldıkça plazmada artması ile açıklanabilir.

HD tedavisi süresince IL-6, serumda seviyesinin yükselmesinin yanı sıra oksidatif stresi de artırır. Aynı zamanda protein yıkımını tetikler. IL-6 aynı zamanda insulin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1'in salınımını baskılar ve bu durum sarkopeniye (iskelet kasının yenilenemez kaybı) yol açabilir. Bunlardan yola çıkarak IL-6'nın KBH hastalarında, protein-enerji kaybı ve ateroskleroz oluşumunda anahtar rol oynadığı söylenebilir.¹³⁶ J. Amar ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak IL-6 konsantrasyonunun, karotis ve femoral arterlerde aterosklerotik plakların varlığı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.¹³⁹ Yaptığımız çalışmada IL-6'nın yüksek olduğu grupta daha çok hastada femoral kalsifikasyon saptandı fakat anlamlı değildi. Fakat IL-6'nın artması ile el kalsifikasyonu olan hasta sayısında artış saptandı.

IL-6 ve TNF α , sağlıklı deneklerde yüksek kan basıncı için bağımsız risk faktörleri olarak belirtilmektedir. Mahmud ve ark, hipertansif hastalarda yaptıkları çalışmada TNF- α , hepatik hs-CRP ve inflamasyonun sistemik olarak artmasına yol açan bir haberci sitokin olan IL-6 ile NDH ve AIX75 arasında pozitif korelasyon saptamışlardır.²¹⁴ Desjardins KBH ve KVH tanılı medial vasküler kalsifikasyona sahip bir hayvan modeli kullanarak, kalsifiye aortta IL-6, TNF ve IL-1 β artışını incelemişler ve IL-6'nın aort sertliği ile ilişkili tek sitokin olduğunu belirtmişlerdir.²¹⁵ KOAH hastaları ile yapılan bir çalışmada inflamatuvar belirteçlerde artış ile (hsCRP ve IL-6) NDH'de artma saptanmıştır.²¹⁶ Çalışmamızda IL-6 yüksek olan grupta arteriyel sertlik değerleri daha yüksek saptandı fakat anlamlı değildi.

Çalışmamızda kreatinin IL-6'nın yüksek olduğu grupta daha düşük saptandı. IL-6'nın yüksekliği sarkopeniye ve protein enerji kaynağına neden olarak hastalarda kreatininin kaynağında azalma olması ile bu düşüklüğü açıklayabilir.

IL-6, HDL ve LDL konsantrasyonunda bir azalmaya ve trigliserid içeriğinde artışa yol açar. Çalışmamızda IL-6 ile LDL ve trigliserid arasında ilişki saptanmadı.

Many ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada KBH'ta IL-6 ve FGF-23 ilişkisini incelemişler. Çalışmaya göre; IL-6, KBH'daki FGF-23'teki artışına katkıda bulunur ve bu da böbreğin, üremik durumda artan serum IL-6 seviyelerinin kaynağı olduğunu düşündürmektedir. FGF-23, kemikte osteosit ve osteoblast hücreleri tarafından sentezlenir, kronik böbrek hastalığında belirgin bir şekilde artar. FGF23, proksimal tübüler fosfat yeniden emilimini ve 1,25 (OH) $_2$ vitamin D biyosentezini inhibe ederek kemik ve mineral

metabolizmasının düzenler.²¹⁷ Çalışmamızda; yüksek IL-6 değerine sahip olan hastalarda daha düşük fosfor, daha yüksek kalsiyum değerleri saptandı. Bu durumu artmış IL-6'ya artmış FGF-23'ün eşlik etmesi ile anlatabiliriz. Toribio ve arkadaşları, IL-6 artışı ile PTH salgılanmasında azalma saptadılar.¹⁴⁵ PTH ise IL-6'nın yüksek olduğu hastalarda daha düşük saptandı fakat anlamlı değildi.

IL-6, kronik inflamatuvar hastalıklarda tespit edilir. IL-6'nın kemik iliği stromal hücrelerinde üretildiği zaman , osteoklastların farklılaşması ve aktivasyonu için vazgeçilmez olan RANKL'yi aktifler ve bu kemik rezorpsiyonu ve osteoporozu yol açar.¹³⁵ IL-6, osteoklast üretimini uyarır.²¹⁸ Kemik rezorpsiyonu ile kalsiyum yüksekliği görülebilir. Çalışmamızda IL-6 yüksek olan grupta, düşük olan gruba göre kalsiyum daha yüksek saptandı.

9.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada rutin periton diyalizi yapan kronik böbrek hastalarında vasküler kalsifikasyon, arteriyel sertlik, TMAO ve IL-6 parametreleri ile çeşitli serum biyokimyasal ve inflamatuvar parametrelerin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Literatür incelendiğinde periton diyalizi yapan kronik böbrek hastalarında vasküler kalsifikasyon, arteriyel sertlik, TMAO ve IL-6 ile yaş, albümin düzeyi, serum kalsiyum x fosfor çarpımı, hemoglobin, LDL kolesterol, serum parathormon, santral ve periferik sistolik kan basınçları, santral ve periferik diyastolik kan basınçları, komorbid hastalık varlığı gibi birçok parametreyi aynı anda içerip karşılaştıran çalışma sayısı sınırlıdır.

Çalışmamızda; PD yapan hastalarda sağlıklı kontrollere göre vasküler kalsifikasyon varlığı, arteriyel sertlik, TMAO ve IL-6 değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

KBH, kronik sistemik inflamasyondur ve DM, endotelyal disfonksiyona ve mikroinflamasyona neden olmaktadır. Diyabet, ileri ateroskleroz dengi olarak görülmektedir ve DM hastalarında kalsifikasyon daha erken ve şiddetlidir. Çalışmamızda, DM'si olan hastalarda olmayan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak vasküler kalsifikasyon mevcudiyeti daha fazlaydı. Çalışmamız DM'nin, tanı konulmasının çok öncesinde endotelde bozulmalar yaparak arteriyel sertlik gelişimini kolaylaştırdığını desteklemektedir. Çalışmamızda arteriyel sertlik parametreleri DM'si olan hastalarda olmayan hastalara göre daha yüksek saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu konuda daha ileri çalışmalar yapılması gerektiği düşüncesindeyiz

DM tanılı hastalarda, inflamasyon ile birlikte yükselen IL-6 moleküller ateroskleroz ve aterosklerotik plak oluşumuna neden olurlar. Çalışmamız DM'de IL-6 yüksekliğini

desteklemektedir. TMAO seviyelerinin, diyabeti olmayan kişilere göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır ve yüksek TMAO düzeyleri ile DM riskinde artış saptamışlardır.

Üremi fosfat ve parathormon düzeyinde artışa neden olur ve arteriyoskleroz ile ilişkilidir ve kalsifikasyon artışı ile birlikte. Anürik PD hastalarında fosfor atılımı sadece peritoneal klirensle bağlıdır ve bu yetersiz olması durumunda valvüler kalsifikasyon sıklığı artar. RRF'si olan hastalarda kemik mineral metabolizmasının daha iyi korunur. Azalmış RRF'ye bağlı gelişen hipervolemi, arteriyel distansiyon nedeniyle arteriyel sertliğe neden olur. Çalışkan ve arkadaşları PD hastalarında, azalmış RRF ile arteriyel sertlik gelişme riskinin arttığını bildirmişler ve NDH'nın azalmış RRF ile ilişkili olan aterosklerozun invazif olmayan tek göstergesi olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda RRF mevcudiyeti ile vasküler kalsifikasyon ve arteriyel sertlik anlamlı ilişkili saptanmamıştır, bu konuda ileri çalışmalar yapılması gerektiği düşüncesindeyiz.

Vasküler kalsifikasyon normal popülasyonda yaşla birlikte artmaktadır. Erkeklerde daha fazla oranda görülebilmektedir. Dışardan alınan kalsiyum, hiperfosfatemi, kalsiyum-fosfor çarpımının yüksekliği, kontrolsüz baskılanan PTH/yüksek PTH, üre ve kreatinin yüksekliği kalsifikasyon için risk faktörleridir.

İnflamasyonun ve özellikle CRP'nin endotel disfonksiyonuna yol açabileceği, ateroskleroz oluşumunun başlangıcında rol alan ve sonunda arteriyel kalsifikasyona yol açan erken bir olay olduğunu düşünülmektedir. Üremik hastalarda IL-6 artışı ateroskleroza neden olur. Bu bulgular kalsifikasyonun enflamatuvar bir süreç olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda yaş, kalsiyum, üre, CRP ve IL-6 ile kalsifikasyon arasındaki ilişki desteklenmekle birlikte fosfor ve parathormon için ileri çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Yaş, sistolik kan basıncı, metabolik sendrom varlığı, CRP yüksekliği, hemodiyaliz süresi ve vasküler kalsifikasyon mevcudiyeti ile arteriyel sertlik parametrelerinden NDH artmaktadır. Çalışmamızda arteriyel sertlik oluşumu ve gelişiminde yaşın önemini tekrardan vurgulanmıştır. Arteriyel sertlik, anatomik ve klinik belirtiler gözlenmeden, arteriyoskleroz başlangıcından itibaren fark edilir ve vasküler kalsifikasyonun arteriyel sertliği arttırdığı gösterilmiştir. Medial kalsifikasyon arteriyel sertliğe, nabız basıncında ve nabız dalga hızında artışa neden olmaktadır. Böbrek hastalarında arteriyel sertlik, şiddetli inflamasyon olmadan arterlerin medial tabakasında diffüz kalsifikasyonla kendini gösterir. Çalışmamızda da femoral kalsifikasyon mevcudiyeti ile hatta ileri derece kalsifikasyon varlığı ile NDH'da artma saptanmıştır. Arteriyel sertlik için kullanılan ikinci parametre AIX75'tir. AIX, kardiyak atım ile ileriye doğru giden sistolik basınç dalgası ile bu dalganın periferden yansıyarak kalbe

geri dönen dalgasının sistolik basınç dalgasına katkısı olarak açıklanabilir. Bu dalgaların etkisi ve süresi sol ventrikül ejeksiyonuna, dalga yansımasının başladığı yere ve arteriyel sertliğe bağlıdır. Arteriyel sertlik artmasıyla arteriyel sistem boyunca yayılan nabız dalgasının hızı artar. Nabız dalga hızı artınca, nabız dalgası periferde daha hızlı ulaşır ve daha erken yansır. Normalde yansıyan dalga kalbe diastole ulaşırken, ulaşma zamanı diyastolden sistole kayar. Yansıyan dalga ile başlangıçtaki dalganın birleşmesine neden olur ve sistolik basınç artışı meydana gelir. Yansıyan dalga sistoldeki dalgaya eklenince diyastolik dalgalanma azalır ve diyastolik kan basıncı düşer. Böylece, arteriyel sertliğin artışı ile santral aort basıncı geç sistolde artmış, diyastolde azalmış olur. Bu durum sol ventrikül kütlesi ve yükünü artırır. Böylece kalbin iş yükü artar. Diyastol sırasında koroner perfüzyon düşer. Çalışmamızda arteriyel sertlik artmasının ile sistolik kan basıncı değerlerine yapmış olduğu etki gösterilmiştir. AIX75 yüksekliği ile diyastolik kan basıncı düşüklüğü gösterilmiş fakat anlamlı saptanmamıştır, bu konuda ileri çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. NDH'da artış ile diyastolik kan basıncında da artma saptanmış olup anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Barsaktaki bakterilerin metabolizması sonucu oluşan TMAO, üremik bir toksindir. Yararlı etkileri olması yanında fazla miktarda üretimi vücutta zararlı etkiler oluşturmaktadır. Plazmadaki düzeyi yaşla birlikte artar ve diyetdeki protein ile ilişkilidir. Birkaç çalışma, plazma TMAO seviyeleri yükseldiğinde infalstasyon belirteçlerinin (TNF-a, IL-6 ve CRP) seviyesinde bir artış olduğunu ortaya koymuştur. Serumdaki yüksek TMAO seviyeleri, arter duvarındaki yağ birikintilerinin akışını etkiler, ateroskleroz için zemin hazırlar ve vasküler inflamasyona ve tromboza neden olabilir. Çalışmamızda vasküler kalsifikasyon mevcut olan hastalarda TMAO yüksek saptandı fakat anlamlı değildi. Bu durum kalsifikasyon oluşumunda TMAO'nun etkisinin çok değişkenli bir süreç sonunda olmasından kaynaklanabileceğini ve ileri araştırmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Yapılan araştırmalarda farelere TMAO verildikten sonra aort sertliğinde belirgin bir artış saptamışlardır. Çalışmamızda TMAO ile arteriyel sertlik parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

IL-6'nın, KBH hastalarında, protein-enerji kaybı ve ateroskleroz oluşumunda anahtar rol oynadığı söylenebilir. HD hastalarında sıra oksidatif stresi de arttırdığı, yüksek mortalite, yetersiz beslenme ve eritropoietin direnci ile ilişkili olduğu bilinmektedir. IL-6'nın karotis ve femoral arterlerde aterosklerotik plakların varlığı ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Çalışmamızda el kalsifikasyonu olan hastalarda IL-6 anlamlı yüksek saptanmıştır. Çalışmalarda IL-6 ile arteriyel sertlik parametreleri arasında yakın ilişki saptanmasına rağmen

çalışmamızda bu parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu konuda ileri araştırmalar yapılması gerekmektedir.

10.ÖZET

AMAÇ: Rutin periton diyalizi yapan kronik böbrek hastalarında vasküler kalsifikasyon, arteriyel sertlik, TMAO ve IL-6 parametrelerinin birbirleri ile ve çeşitli serum biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Kocaeli üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji kliniğince takipli en az 6 aydır periton diyalizi yapan ve son 3 ayda peritonit geçirmemiş 94 hasta dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, rezidüel renal fonksiyonlar, komorbid hastalıklar, kullanılan ilaçlar, son 6 ay ya da 1 yıl içinde yapılan PET testlerinin sonuçları, kaydedildi. Açlık kan şekeri, BUN, üre, kreatinin, GFH(CKD-EPI), total protein, serum albumin, serum globulin, parathormon, kalsiyum, fosfor, magnezyum, ferritin, LDL kolesterol, trigliserid, CRP, toplam lökosit sayısı, nötrofil, hemoglobin düzeyleri kaydedildi. TMAO ve IL-6 için biyokimya tüpüne 5 cc kan alındı ve ELISA yöntemi ile ölçüldü. Vasküler kalsifikasyon ölçümü için el ve femur düz grafileri çekildi. Arteryel sertlik değerlendirmesi "SphygmoCor by Atcor medikal" cihazı ile yapıldı.

BULGULAR: Merkemizde periton diyalizi yapan 94 hasta (45 kadın, 49 erkek; ort. yaş 57 (47-64,2) yıl) ve 53 sağlıklı kontrol (32 kadın, 21 erkek; ort. yaş 41 (35,5-55) yıl) analiz edildi. Hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre; daha yüksek kalsiyum-fosfor çarpımı [43,6 (36,8-52,1); 30,6 (26,4-34); p<0,01], CRP [7,5 (2,5-16,1); 1,5 (0,7-3,8); p<001], parathormon [528 (335,3-881); 64 (30,3-87,5); p<0,01], IL-6 [13,7 (9,7-23,2); 6,5 (5,1-8,5); p<0,01] ve TMAO [5,8 (5,2-6,2); 5,5 (4,8-5,9); p<0,01] saptanırken daha düşük albümin [33 (30-37); 43 (40-44,8); p<0,01] saptandı. Femoral kalsifikasyon ve el kalsifikasyonu, hasta grubunda kontrol grubuna göre daha fazla kişide saptandı [p<0,04, p<0,01]. Hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre AIX75 daha düşük [19,4±14,3; 28,8±13,8; p<0,01], NDH daha yüksek saptandı[8,3(7-10,4); 6,1(5,1-7); p<0,01].

SONUÇLAR: Yaş, kalsiyum, diyabetes mellitus varlığı, CRP ve IL-6 vasküler kalsifikasyon ile; yaş, PD süresi, trombosit, magnezyum, kalsifikasyon varlığı, sistolik ve diyastolik kan basınçları arteryel sertlik ile ilişkiliydi. TMAO; hemoglobin, BUN, üre,

kreatinin, LDL kolesterol ve parathormon ile IL-6 ise; kreatinin, albümin, kalsiyum, CRP, magnezyum ve el kalsifikasyonu varlığı ile ilişkiliydi.

ANAHTAR KELİMELER: Vasküler Kalsifikasyon, Arteryel Sertlik, IL-6, TMAO, Diyabetes Mellitus

11. ABSTRACT

AIM: It was aimed to compare the calcification, arterial stiffness, TMAO and IL-6 parameters with each other and various serum biochemical parameters in routine peritoneal dialysis patients with chronic kidney disease.

METHODS: 94 patients who had undergone peritoneal dialysis for at least 6 months and had no peritonitis in the last 3 months were included in Kocaeli University Training and Research Hospital Nephrology Clinic. The patients' age, gender, body mass index, residual renal functions, comorbid diseases, drugs used, PET tests performed in the last 6 months or 1 year were recorded. Fasting blood glucose, BUN, urea, creatinine, GFR (CKD-EPI), total protein, serum albumin, serum globulin, parathormone, calcium, phosphorus, magnesium, ferritin, LDL cholesterol, triglyceride, CRP, total leukocyte count, neutrophil, hemoglobin levels were recorded. For TMAO and IL-6, 5 cc of blood was taken into the biochemistry tube and measured by ELISA method. Straight radiographs of the hand and femur were taken for vascular calcification measurement. Arterial stiffness was evaluated with the "SphygmoCor by Atcor medical" device.

RESULTS: 94 patients (45 females, 49 males; mean age 57 (47-64.2) years) and 53 healthy controls (32 females, 21 males; mean age 41 (35.5-55) years) who underwent peritoneal dialysis in our center. year) was analyzed. According to healthy controls in the patient group; higher calcium-phosphorus product [43.6 (36.8-52.1); 30.6 (26.4-34); p <0.01], CRP [7.5 (2.5-16.1); 1.5 (0.7-3.8); p <0.01], parathyroid hormone [528 (335.3-881); 64 (30.3-87.5); p <0.01], IL-6 [13.7 (9.7-23.2); 6.5 (5.1-8.5); p <0.01] and TMAO [5.8 (5.2-6.2); 5.5 (4.8-5.9); p <0.01], lower albumin [33 (30-37); 43 (40-44.8); p <0.01] was determined. Femoral calcification and hand calcification were found in more people in the patient group than in the control group [p <0.04, p <0.01]. AIX75 was lower in the patient group compared to the healthy control group [19.4 ± 14.3; 28.8 ± 13.8; p <0.01], NDH was higher [8.3 (7-10.4); 6.1 (5.1-7); p <0.01].

CONCLUSION: With age, calcium, presence of diabetes mellitus, CRP and IL-6 vascular calcification; age, duration of PD, thrombocyte, magnesium, presence of calcification, systolic and diastolic blood pressures were associated with arterial stiffness. TMAO; hemoglobin, BUN, urea, creatinine, LDL cholesterol and parathormone and IL-6; was associated with the presence of creatinine, albumin, calcium, CRP, magnesium and hand calcification.

KEYWORDS: Vascular Calcification, Arterial Stiffness, IL-6, TMAO, Diabetes Mellitus

12.KAYNAKÇA

1. SÜLEYMANLAR G. Kronik Böbrek Hastalığı ve Yetmezliği: Tanımı, Evreleri ve Epidemiyolojisi. *Türkiye Klin Dahili Tıp Bilim Derg.* 2007;3(38):1-7. Accessed December 13, 2020. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-kronik-bobrek-hastaligi-ve-yetmezligi-tanimi-evreleri-ve-epidemiyolojisi-49495.html>
2. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296-1305. doi:10.1056/nejmoa041031
3. Din UAAS El, Salem MM, Abdulazim DO. Vascular calcification: When should we interfere in chronic kidney disease patients and how? *World J Nephrol.* 2016;5(5):398. doi:10.5527/wjn.v5.i5.398
4. Nitta K, Ogawa T, Hanafusa N, Tsuchiya K. Recent Advances in the Management of Vascular Calcification in Patients with End-Stage Renal Disease. In: *Contributions to Nephrology.* Vol 198. S. Karger AG; 2019:62-72. doi:10.1159/000496532
5. [Böbrek yetmezliği olan böbrek hastalığının teşhisi ve tedavisi. Bir toplantının tutanakları. 8-10 Kasım 2007. Grado, İtalya] - PubMed. Accessed December 13, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20205310/>
6. Klinik Biyokimya T, Karatoy B, Akbas EH, et al. *Kronik Böbrek Hastalığı ve Vasküler Kalsifikasyon Kronik Böbrek Hastalığı ve Vasküler Kalsifikasyon Chronic Kidney Disease and Vascular Calcification.* Vol 15.; 2017.
7. Gao J, Yan KT, Wang JX, et al. Gut microbial taxa as potential predictive biomarkers for acute coronary syndrome and post-STEMI cardiovascular events. *Sci Rep.* 2020;10(1):1-11. doi:10.1038/s41598-020-59235-5
8. Goldman's Cecil Medicine, Expert Consult Premium Edition -- Enhanced Online ... - Russell La Fayette Cecil, Lee Goldman, Andrew I. Schafer - Google Kitaplar. Accessed December 13, 2020. https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=Qd-vvNh0ee0C&oi=fnd&pg=PP1&dq=4.%09Goldman+L,+Schafer+Goldman+AI.+Cecil+Medicine+24.+Baskı,+2015&ots=N4Uh0fEOri&sig=dqvG07QEIIYL1Y70WE_iSli7C5A&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
9. Estimating Glomerular Filtration Rate | NIDDK. Accessed December 13, 2020. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/professionals/clinical-tools-patient-management/kidney-disease/laboratory-evaluation/glomerular-filtration-rate/estimating>
10. Türk Nefroloji Derneği. Accessed December 13, 2020. <http://www.nefroloji.org.tr/>
11. Seyahi N. *TÜRK NEFROLOJİ DERNEĞİ 2017 YILI TÜRK BÖBREK KAYIT SİSTEMİ*

RAPORU.

12. Süleymanlar G, Uta C, Arinsoy T, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease in Turkey-the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(6):1862-1871. doi:10.1093/ndt/gfq656
13. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012;379(9811):165-180. doi:10.1016/S0140-6736(11)60178-5
14. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
15. Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen SC. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl*. 2015;5(1):2-7. doi:10.1038/kisup.2015.2
16. Bulgular T. *Ankara 2013 TÜRKİYE KRONİK HASTALIKLAR VE RİSK FAKTÖRLERİNİN SIKLIĞI ÇALIŞMASI*. Accessed December 14, 2020. www.thsk.gov.tr
17. Bakanlık TCS. *TÜRK NEFROLOJİ DERNEĞİ YAYINLARI PUBLISHED BY THE TURKISH SOCIETY OF NEPHROLOGY Ankara-2015*.
18. Harrison'ın İç Hastalıkları İlkeleri, 20e | AccessMedicine | McGraw-Hill Medical. Accessed December 14, 2020. <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2129>
19. Wu M, Rementer C, Giachelli CM. Vascular calcification: An update on mechanisms and challenges in treatment. *Calcif Tissue Int*. 2013;93(4):365-373. doi:10.1007/s00223-013-9712-z
20. Annual Data Report | USRDS. Accessed December 14, 2020. <https://www.usrds.org/annual-data-report/>
21. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJA. Arterial stiffness in renal patients: An update. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(6):965-977. doi:10.1053/j.ajkd.2005.02.026
22. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(5 SUPPL. 3). doi:10.1053/ajkd.1998.v32.pm9820470
23. El-Abadi MM, Pai AS, Leaf EM, et al. Phosphate feeding induces arterial medial calcification in uremic mice: Role of serum phosphorus, fibroblast growth factor-23, and osteopontin. *Kidney Int*. 2009;75(12):1297-1307. doi:10.1038/ki.2009.83
24. Gerstein HC, Mann JFE, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *J Am Med Assoc*. 2001;286(4):421-426. doi:10.1001/jama.286.4.421
25. Takemura A, Iijima K, Ota H, et al. Sirtuin 1 Retards Hyperphosphatemia-Induced Calcification of Vascular Smooth Muscle Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(9):2054-2062. doi:10.1161/ATVBAHA.110.216739
26. Phan O, Ivanovski O, Nikolov IG, et al. Effect of oral calcium carbonate on aortic calcification in apolipoprotein E-deficient (apoE^{-/-}) mice with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(1):82-90. doi:10.1093/ndt/gfm699
27. Mathew S, Lund RJ, Strebeck F, Tustison KS, Geurs T, Hruska KA. Reversal of the adynamic bone disorder and decreased vascular calcification in chronic kidney disease by sevelamer carbonate therapy. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(1):122-130. doi:10.1681/ASN.2006050490
28. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*. 2011;121(11):4393-4408. doi:10.1172/JCI46122
29. KARADAĞ MG, KOÇYİĞİT E. D Vitamini Sentezi Emilimi ve Metabolizması. *Türkiye Klin Beslenme ve Diyetetik - Özel Konular*. 2019;5(3):1-5. Accessed December

- 21, 2020. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-d-vitamini-sentezi-emilimi-ve-metabolizmasi-87457.html>
30. D Vitamini Hangi Besinlerde Bulunur? | Vitaminler. Accessed December 21, 2020. <https://www.vitaminler.com/bilgi-bankasi/d-vitamini-nelerde-var>
31. Shantouf R, Kovesdy CP, Kim Y, et al. Association of serum alkaline phosphatase with coronary artery calcification in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(6):1106-1114. doi:10.2215/CJN.06091108
32. Guilgen G, Werneck ML, De Noronha L, et al. Increased calcification and protein nitration in arteries of chronic kidney disease patients. *Blood Purif.* 2011;32(4):296-302. doi:10.1159/000330327
33. Comprehensive Clinical Nephrology E-Book - Richard J. Johnson, John Feehally, Jurgen Floege - Google Kitaplar. Accessed December 14, 2020. https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=xesLBAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=20.%09Johnson+RJ,+Feehally+J,+Floege+J.+Comprehensive+Clinical+Nephrology,+fifth+edition&ots=PMx-W1hKKZ&sig=6tU9t4F4Lr13HuAbN1HHeNpROpU&redir_esc=y#v=onepage&q=20.%09Johnson+RJ%2C+Feehally+J%2C+Floege+J.+Comprehensive+Clinical+Nephrology%2C+fifth+edition&f=false
34. London GM, Marty C, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, De Vernejoul MC. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(7):1943-1951. doi:10.1097/01.ASN.0000129337.50739.48
35. Wu M, Rementer C, Giachelli CM. Vascular calcification: An update on mechanisms and challenges in treatment. *Calcif Tissue Int.* 2013;93(4):365-373. doi:10.1007/s00223-013-9712-z
36. Ateroskleroz - Vikipedi. Accessed December 21, 2020. <https://tr.wikipedia.org/wiki/Ateroskleroz>
37. Kardiyovasküler hastalık için belirlenmiş risk faktörlerine genel bakış - UpToDate. Accessed December 21, 2020. [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-established-risk-factors-for-cardiovascular-disease?search=arteryel sertlik ve crp&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H4482486](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-established-risk-factors-for-cardiovascular-disease?search=arteryel+sertlik+ve+crp&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H4482486)
38. Gusbeth-Tatomir P, Covic A. Causes and consequences of increased arterial stiffness in chronic kidney disease patients. *Kidney Blood Press Res.* 2007;30(2):97-107. doi:10.1159/000100905
39. Kronik böbrek hastalığında vasküler kireçlenme - UpToDate. Accessed December 22, 2020. https://www.uptodate.com/contents/vascular-calcification-in-chronic-kidney-disease/print?search=Calciphylaxis&source=search_result&selectedTitle=5~38&usage_type=default&display_rank=5
40. Jono S, Shioi A, Ikari Y, Nishizawa Y. Vascular calcification in chronic kidney disease. *J Bone Miner Metab.* 2006;24(2):176-181. doi:10.1007/s00774-005-0668-6
41. Wu MY, Li CJ, Hou MF, Chu PY. New insights into the role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(10). doi:10.3390/ijms18102034
42. Kato A, Odamaki M, Takita T, Maruyama Y, Kumagai H, Hishida A. Association between interleukin-6 and carotid atherosclerosis in hemodialysis patients. In: *Kidney International.* Vol 61. Blackwell Publishing Inc.; 2002:1143-1152. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00215.x
43. Kamath DY, Xavier D, Sigamani A, Pais P. High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) & cardiovascular disease: An Indian perspective. *Indian J Med Res.* 2015;142(September):261-268. doi:10.4103/0971-5916.166582
44. Patel T V., Singh AK. Role of Vitamin D in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol.*

- 2009;29(2):113-121. doi:10.1016/j.semnephrol.2009.01.004
45. Zebger-Gong H, Müller D, Diercke M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3-induced aortic calcifications in experimental uremia: Up-regulation of osteoblast markers, calcium-transporting proteins and osterix. *J Hypertens*. 2011;29(2):339-348. doi:10.1097/HJH.0b013e328340aa30
 46. London GM, Marty C, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, De Vernejoul MC. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(7):1943-1951. doi:10.1097/01.ASN.0000129337.50739.48
 47. Jono S, Shioi A, Ikari Y, Nishizawa Y. Vascular calcification in chronic kidney disease. *J Bone Miner Metab*. 2006;24(2):176-181. doi:10.1007/s00774-005-0668-6
 48. Stubbs JR, Liu S, Tang W, et al. Role of hyperphosphatemia and 1,25-dihydroxyvitamin D in vascular calcification and mortality in fibroblastic growth factor 23 null mice. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(7):2116-2124. doi:10.1681/ASN.2006121385
 49. Inoue T, Kawashima H. 1,25-dihydroxyvitamin D3 stimulates 45Ca^{2+} -uptake by cultured vascular smooth muscle cells derived from rat aorta. *Biochem Biophys Res Commun*. 1988;152(3):1388-1394. doi:10.1016/S0006-291X(88)80439-X
 50. Sürekli ayaktan periton diyalizi hastalarında enflamasyon ve yetersiz beslenme ile kalp kapakçığı kalsifikasyonu ilişkisi - PubMed. Accessed December 14, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11518787/>
 51. Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients - PubMed. Accessed March 31, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20688781/>
 52. Disthabanchong S, Srisuwarn P. Mechanisms of Vascular Calcification in Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019;26(6):417-426. doi:10.1053/j.ackd.2019.08.014
 53. Martola L, Barany P, Stenvinkel P. Why do dialysis patients develop a heart of stone and bone of China? *Blood Purif*. 2005;23(3):203-210. doi:10.1159/000084890
 54. Indd K. *KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)*.; 2017. Accessed December 21, 2020. www.kisupplements.org
 55. Mathew S, Lund RJ, Chaudhary LR, Geurs T, Hruska KA. Vitamin D receptor activators can protect against vascular calcification. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(8):1509-1519. doi:10.1681/ASN.2007080902
 56. Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, Giachelli CM. Arterial calcification in chronic kidney disease: Key roles for calcium and phosphate. *Circ Res*. 2011;109(6):697-711. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.234914
 57. Apoptotic cell death in atherosclerosis : Current Opinion in Lipidology. Accessed December 22, 2020. https://journals.lww.com/co-lipidology/Fulltext/2003/10000/Apoptotic_cell_death_in_atherosclerosis.7.aspx?casa_token=YEFvKQJ-3v0AAAAA:swb5mmYxkvxvOxu_7FLayAzo0Nyb9IsCC5vqvW1BddZdFk3gX9rCTkKjKE25RioE26yBrHJbWaP6TBzwuv5M6X-vft4o4jhdAg
 58. Son B-K, Akishita M, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Mechanism of Pi-induced Vascular Calcification - Regulation of Growth Arrest-Specific Gene 6 (Gas6)-Mediated Survival Pathway. *J Atheroscler Thromb*. 2008;15(2):63-68. doi:10.5551/jat.E545
 59. Pai A, Leaf EM, El-Abbadi M, Giachelli CM. Elastin degradation and vascular smooth muscle cell phenotype change precede cell loss and arterial medial calcification in a uremic mouse model of chronic kidney disease. *Am J Pathol*. 2011;178(2):764-773. doi:10.1016/j.ajpath.2010.10.006

60. Li X, Yang HY, Giachelli CM. Role of the sodium-dependent phosphate cotransporter, Pit-1, in vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res*. 2006;98(7):905-912. doi:10.1161/01.RES.0000216409.20863.e7
61. Zou D, Wu W, He Y, Ma S, Gao J. The role of klotho in chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):1-12. doi:10.1186/s12882-018-1094-z
62. Desjardins L, Liabeuf S, Renard C, et al. FGF23 is independently associated with vascular calcification but not bone mineral density in patients at various CKD stages. *Osteoporos Int*. 2012;23(7):2017-2025. doi:10.1007/s00198-011-1838-0
63. Touyz RM, Montezano AC. Vascular smooth muscle cells sense calcium: a new paradigm in vascular calcification. *Cardiovasc Res*. 2008;81(2):237-239. doi:10.1093/cvr/cvn345
64. Small DM, Coombes JS, Bennett N, Johnson DW, Gobe GC. Oxidative stress, anti-oxidant therapies and chronic kidney disease. *Nephrology*. 2012;17(4):311-321. doi:10.1111/j.1440-1797.2012.01572.x
65. Boström K, Tsao D, Shen S, Wang Y, Demer LL. Matrix GLA Protein Modulates Differentiation Induced by Bone Morphogenetic Protein-2 in C3H10T1/2 Cells. *J Biol Chem*. 2001;276(17):14044-14052. doi:10.1074/jbc.M008103200
66. Dalmeijer GW, Van Der Schouw YT, Magdeleyns EJ, et al. Matrix gla protein species and risk of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3766-3771. doi:10.2337/dc13-0065
67. Stenvinkel P, Wang K, Qureshi AR, et al. Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: Impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney Int*. 2005;67(6):2383-2392. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00345.x
68. (PDF) Serum osteoprotegerin seviyeleri ve hemodiyaliz hastalarında vasküler kalsifikasyon boyutu. Accessed December 15, 2020. https://www.researchgate.net/publication/8576547_Serum_osteoprotegerin_levels_and_the_extent_of_vascular_calcification_in_hemodialysis_patients
69. Price PA, Faus SA, Williamson MK. Warfarin-Induced Artery Calcification Is Accelerated by Growth and Vitamin D. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(2):317-327. doi:10.1161/01.ATV.20.2.317
70. Strewler GJ. The Physiology of Parathyroid Hormone-Related Protein. *N Engl J Med*. 2000;342(3):177-185. doi:10.1056/nejm200001203420306
71. Zhu Y, Jameson E, Crosatti M, et al. Carnitine metabolism to trimethylamine by an unusual Rieske-type oxygenase from human microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(11):4268-4273. doi:10.1073/pnas.1316569111
72. Bolignano D, Coppolino G, Lacquaniti A, Buemi M. From kidney to cardiovascular diseases: NGAL as a biomarker beyond the confines of nephrology. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(3):273-276. doi:10.1111/j.1365-2362.2010.02258.x
73. Mathew S, Lund RJ, Strebeck F, Tustison KS, Geurs T, Hruska KA. Reversal of the adynamic bone disorder and decreased vascular calcification in chronic kidney disease by sevelamer carbonate therapy. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(1):122-130. doi:10.1681/ASN.2006050490
74. simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients | Nephrology Dialysis Transplantation | Oxford Academic. Accessed December 15, 2020. <https://academic.oup.com/ndt/article/19/6/1480/1857501>
75. Walsh CR, Cupples LA, Levy D, et al. Abdominal aortic calcific deposits are associated with increased risk for congestive heart failure: The Framingham Heart Study. *Am Heart J*. 2002;144(4):733-739. doi:10.1067/mhj.2002.124404
76. Fauchoux C, Nicholls BM, Allen S, Danks JA, Horton MA, Price JS. Recapitulation of the parathyroid hormone-related peptide-Indian hedgehog pathway in the regenerating

- deer antler. *Dev Dyn.* 2004;231(1):88-97. doi:10.1002/dvdy.20117
77. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation.* 2003;107(22):2864-2869. doi:10.1161/01.CIR.0000069826.36125.B4
 78. Guérin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(7):1014-1021. doi:10.1093/ndt/15.7.1014
 79. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: Major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part III: Cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation.* 2003;107(3):490-497. doi:10.1161/01.CIR.0000048894.99865.02
 80. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2001;37(5):1236-1241. doi:10.1161/01.HYP.37.5.1236
 81. Munakata M, Nunokawa T, Yoshinaga K, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is an independent risk factor for microalbuminuria in patients with essential hypertension - A Japanese trial on the prognostic implication of pulse wave velocity (J-TOPP). *Hypertens Res.* 2006;29(7):515-521. doi:10.1291/hypres.29.515
 82. Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: Prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension.* 2005;45(4):592-596. doi:10.1161/01.HYP.0000159190.71253.c3
 83. Overview of possible risk factors for cardiovascular disease - UpToDate. Accessed December 22, 2020. [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-possible-risk-factors-for-cardiovascular-disease?search=nabız dalga hızı kronik böbrek&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H10122167](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-possible-risk-factors-for-cardiovascular-disease?search=nabız%20dalga%20hızı%20kronik%20böbrek&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H10122167)
 84. Hüsrevzade E, Hazırlanmıştır O. *HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA KARDİYAK RESENKRONİZASYON TEDAVİSİNİN NABİZ DALGA HIZI ÜZERİNDEKİ AKUT DÖNEM ETKİSİ.*; 2013.
 85. Lemogoum D, Flores G, Van Den Abeele W, et al. Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of arterial stiffness during beta-adrenergic stimulation. *J Hypertens.* 2004;22(3):511-517. doi:10.1097/00004872-200403000-00013
 86. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. In: *Hypertension.* Vol 38. Lippincott Williams and Wilkins; 2001:932-937. doi:10.1161/hy1001.096106
 87. Compton F, Wittrock M, Schaefer JH, Zidek W, Tepel M, Scholze A. Noninvasive cardiac output determination using applanation tonometry-derived radial artery pulse contour analysis in critically ill patients. *Anesth Analg.* 2008;106(1):171-174. doi:10.1213/01.ane.0000297440.52059.2c
 88. Tomlinson LA, Wilkinson IB. Does it matter where we measure blood pressure? *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74(2):241-245. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04203.x
 89. Rehm JP, Grange JJ, Baxter BT. The formation of aneurysms. *Semin Vasc Surg.* 1998;11(3):193-202. Accessed May 2, 2021. <https://europepmc.org/article/med/9763119>
 90. Topouchian J, El Feghali R, Pannier B, et al. Arterial stiffness and pharmacological interventions - The TRAnscent Arterial stiffness Substudy (TRANS study). *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(4):381-388. Accessed December 22, 2020. </pmc/articles/PMC2291337/?report=abstract>
 91. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The

- influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol.* 2000;525(1):263-270. doi:10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00263.x
92. (No Title). Accessed December 17, 2020. <http://nek.istanbul.edu.tr:4444/ekos/TEZ/60957.pdf>
 93. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol.* 2000;525(1):263-270. doi:10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00263.x
 94. Wilkinson IB, Mohammad NH, Tyrrell S, et al. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *Am J Hypertens.* 2002;15(1):24-30. doi:10.1016/S0895-7061(01)02252-X
 95. Anderson TJ. Arterial stiffness or endothelial dysfunction as a surrogate marker of vascular risk. *Can J Cardiol.* 2006;22(SUPPL. B):72B-80B. doi:10.1016/s0828-282x(06)70990-4
 96. Zhu L, Vranckx R, Van Kien PK, et al. Mutations in myosin heavy chain 11 cause a syndrome associating thoracic aortic aneurysm/aortic dissection and patent ductus arteriosus. *Nat Genet.* 2006;38(3):343-349. doi:10.1038/ng1721
 97. El-Abbadi MM, Pai AS, Leaf EM, et al. Phosphate feeding induces arterial medial calcification in uremic mice: Role of serum phosphorus, fibroblast growth factor-23, and osteopontin. *Kidney Int.* 2009;75(12):1297-1307. doi:10.1038/ki.2009.83
 98. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and Genetic Bases of Arterial Stiffness. *Hypertension.* 2005;45(6):1050-1055. doi:10.1161/01.HYP.0000164580.39991.3d
 99. Sakuragi S, Abhayaratna WP. Arterial stiffness: Methods of measurement, physiologic determinants and prediction of cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol.* 2010;138(2):112-118. doi:10.1016/j.ijcard.2009.04.027
 100. Stompór T, Rajzer M, Sułowicz W, et al. Trends and dynamics of changes in aortic pulse wave velocity over one-year observation period in patients treated with peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs.* 2004;27(10):904-906. doi:10.1177/039139880402701012
 101. Nordstrand N, Gjevestad E, Dinh KN, et al. The relationship between various measures of obesity and arterial stiffness in morbidly obese patients. *BMC Cardiovasc Disord.* 2011;11. doi:10.1186/1471-2261-11-7
 102. McGrath BP, Liang YL, Teede H, Shiel LM, Cameron JD, Dart A. Age-related deterioration in arterial structure and function in postmenopausal women: Impact of hormone replacement therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18(7):1149-1156. doi:10.1161/01.ATV.18.7.1149
 103. Durier S, Fassot C, Laurent S, et al. Physiological Genomics of Human Arteries: Quantitative Relationship Between Gene Expression and Arterial Stiffness. *Circulation.* 2003;108(15):1845-1851. doi:10.1161/01.CIR.0000091407.86925.7A
 104. Lehmann ED, Hopkins KD, Jones RL, Rudd AG, Gosling RG. Aortic distensibility in patients with cerebrovascular disease. *Clin Sci.* 1995;89(3):247-253. doi:10.1042/cs0890247
 105. Relf IRN, Lo CS, Myers KA, Wahlqvist ML. Risk factors for changes in aorto-iliac arterial compliance in healthy men. *Arteriosclerosis.* 1986;6(1):105-108. doi:10.1161/01.atv.6.1.105
 106. Philips JC, Marchand M, Scheen AJ. Pulsatile stress in middle-aged patients with type 1 or type 2 diabetes compared with nondiabetic control subjects. *Diabetes Care.* 2010;33(11):2424-2429. doi:10.2337/dc10-0302
 107. Wilhelm B, Klein J, Friedrich C, et al. Increased arterial augmentation and augmentation index as surrogate parameters for arteriosclerosis in subjects with diabetes mellitus and nondiabetic subjects with cardiovascular disease. *J Diabetes Sci Technol.* 2007;1(2):260-263. doi:10.1177/193229680700100217

108. Stróżecki P, Kurowski R, Flisiński M, Stefańska A, Odrowąż-Sypniewska G, Manitius J. Advanced glycation end products and arterial stiffness in patients with diabetic nephropathy and patients with chronic kidney disease without diabetes. *Polish Arch Intern Med.* 2013;123(11):609-616. doi:10.20452/pamw.1974
109. Diyaliz hastalarında kalp hastalığı taraması ve teşhisine genel bakış - UpToDate. Accessed December 26, 2020. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-screening-and-diagnosis-of-heart-disease-in-dialysis-patients?search=arteryel sertlik ve crp&source=search_result&selectedTitle=9~150&usage_type=default&display_rank=9
110. Kronik hemodiyalize giren hastalarda kalsiyum-fosfor ürünü ile kalp kapak yetmezliğinin şiddeti arasındaki ilişki | Sanal Sağlık Bilimleri Kütüphanesi. Accessed December 19, 2020. <https://vlibrary.emro.who.int/imemr/relationship-between-calcium-phosphorus-product-and-severity-of-valvular-heart-insufficiency-in-patients-undergoing-chronic-hemodialysis-2/>
111. Kanbay M, Afsar B, Gusbeth-Tatomir P, Covic A. Arterial stiffness in dialysis patients: Where are we now? *Int Urol Nephrol.* 2010;42(3):741-752. doi:10.1007/s11255-009-9675-1
112. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell.* 2014;157(1):121-141. doi:10.1016/j.cell.2014.03.011
113. Kav T, Üniversitesi H, Fakültesi T, Bd G. *İntestinal Mikrobiyota Nedir? Ne Yapar?*
114. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.* 2015;21(29):8836-8847. doi:10.3748/wjg.v21.i29.8787
115. Üremik toksinler - UpToDate. Accessed December 22, 2020. https://www.uptodate.com/contents/uremic-toxins?search=rezidüel renal fonksiyon arteriyal kalsifikasyon&source=search_result&selectedTitle=15~150&usage_type=default&display_rank=15#H4267309409
116. İleri Glikasyon Son Ürünleri | Synevo Laboratuvarları. Accessed December 26, 2020. <https://synevo.com.tr/tr/Ileri-Glikasyon-Son-Urunleri>
117. Kardiyovasküler hastalık için olası risk faktörlerine genel bakış - UpToDate. Accessed December 22, 2020. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-possible-risk-factors-for-cardiovascular-disease?search=pwv crp&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H27578094
118. Ateroskleroz ve bağırsak mikrobiyotası ilişkisi - PDF Free Download. Accessed December 26, 2020. <https://docplayer.biz.tr/62760172-Ateroskleroz-ve-bagirsak-mikrobiyotası-iliskisi.html>
119. Janeiro MH, Ramírez MJ, Milagro FI, Martínez JA, Solas M. Implication of trimethylamine n-oxide (TMAO) in disease: Potential biomarker or new therapeutic target. *Nutrients.* 2018;10(10):1398. doi:10.3390/nu10101398
120. Papandreou C, Moré M, Bellamine A. Trimethylamine n-oxide in relation to cardiometabolic health—cause or effect? *Nutrients.* 2020;12(5). doi:10.3390/nu12051330
121. Tang WHW, Wang Z, Kennedy DJ, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ Res.* 2014;116(3):448-455. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305360
122. Pelletier CC, Croyal M, Ene L, et al. Elevation of trimethylamine-N-oxide in chronic kidney disease: Contribution of decreased glomerular filtration rate. *Toxins (Basel).* 2019;11(11):635. doi:10.3390/toxins11110635

123. Apolipoprotein E - Vikipedi. Accessed December 22, 2020. https://tr.wikipedia.org/wiki/Apolipoprotein_E
124. Tang WHW, Wang Z, Kennedy DJ, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ Res.* 2014;116(3):448-455. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305360
125. Chan MM, Yang X, Wang H, Saaoud F, Sun Y, Fong D. The microbial metabolite trimethylamine n-oxide links vascular dysfunctions and the autoimmune disease rheumatoid arthritis. *Nutrients.* 2019;11(8). doi:10.3390/nu11081821
126. Zheng Y, Tang Z, You L, Wu Y, Liu J, Xue J. Trimethylamine- N -oxide is an independent risk factor for hospitalization events in patients receiving maintenance hemodialysis. *Ren Fail.* 2020;42(1):580-586. doi:10.1080/0886022X.2020.1781170
127. Ge X, Zheng L, Zhuang R, et al. The Gut Microbial Metabolite Trimethylamine N-Oxide and Hypertension Risk: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis. *Adv Nutr.* 2020;11(1):66-76. doi:10.1093/advances/nmz064
128. Hai X, Landeras V, Dobre MA, DeOreo P, Meyer TW, Hostetter TH. Mechanism of Prominent Trimethylamine Oxide (TMAO) Accumulation in Hemodialysis Patients. Schneditz D, ed. *PLoS One.* 2015;10(12):e0143731. doi:10.1371/journal.pone.0143731
129. Stubbs JR, Stedman MR, Liu S, et al. Article Trimethylamine N-Oxide and Cardiovascular Outcomes in Patients with ESKD Receiving Maintenance Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14:261-267. doi:10.2215/CJN.06190518
130. Chan MM, Yang X, Wang H, Saaoud F, Sun Y, Fong D. The microbial metabolite trimethylamine n-oxide links vascular dysfunctions and the autoimmune disease rheumatoid arthritis. *Nutrients.* 2019;11(8). doi:10.3390/nu11081821
131. Koliada A, Syzenko G, Moseiko V, et al. Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. *BMC Microbiol.* 2017;17(1):120. doi:10.1186/s12866-017-1027-1
132. van den Munckhof ICL, Kurilshikov A, ter Horst R, et al. Role of gut microbiota in chronic low-grade inflammation as potential driver for atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review of human studies. *Obes Rev.* 2018;19(12):1719-1734. doi:10.1111/obr.12750
133. Çocukluk çağı obezitesinde HIF3A ve il-6 genleri ile mir-130b ve mir-146b'deki epigenetik değişikliklerin incelenmesi - Tez Arşivi. Accessed December 20, 2020. <https://tezarsivi.com/cocukluk-cagi-obezitesinde-hif3a-ve-il-6-genleri-ile-mir-130b-ve-mir-146bdeki-epigenetik-degisikliklerin-incelenmesi>
134. Kato A, Odamaki M, Takita T, Maruyama Y, Kumagai H, Hishida A. Association between interleukin-6 and carotid atherosclerosis in hemodialysis patients. In: *Kidney International.* Vol 61. Blackwell Publishing Inc.; 2002:1143-1152. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00215.x
135. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Il-6 in inflammation, Immunity, And disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(10):16295-16296. doi:10.1101/cshperspect.a016295
136. [PDF] KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARINDA IL-4 VE IL-6 GEN POLİMORFİZMİ. Nagehan RAMAZANOĞLU YÜKSEK LİSANS TEZİ BİYOLOJİ - Free Download PDF. Accessed December 20, 2020. <https://silo.tips/download/kronk-bbrek-yetmezli-hastalarinda-il-4-ve-il-6-gen-polmorfizm-nagehan-ramazanolu-y>
137. Burton KJ, Rosikiewicz M, Pimentel G, et al. Probiotic yogurt and acidified milk similarly reduce postprandial inflammation and both alter the gut microbiota of healthy, young men. *Br J Nutr.* 2017;117(9):1312-1322. doi:10.1017/S0007114517000885

138. Nicoletto BB, Krolkowski TC, Crispim D, Canani LH. Serum and Urinary Progranulin in Diabetic Kidney Disease. Aguilera AI, ed. *PLoS One*. 2016;11(10):e0165177. doi:10.1371/journal.pone.0165177
139. Amar J, Fauvel J, Drouet L, et al. Interleukin 6 is associated with subclinical atherosclerosis: A link with soluble intercellular adhesion molecule. *J Hypertens*. 2006;24(6):1083-1088. doi:10.1097/01.hjh.0000226198.44181.0c
140. Romatoid artritte ateroskleroz gelişiminde interlökin 6'nın rolü - temel tıp hakkındaki bilimsel makalenin konusu, CyberLeninka elektronik kütüphanesinde araştırma makalesinin metnini ücretsiz okuyun. Accessed December 14, 2020. <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-interleykina-6-v-razvitii-ateroskleroza-pri-revmatoidnom-artrite>
141. Gao J, Yan KT, Wang JX, et al. Gut microbial taxa as potential predictive biomarkers for acute coronary syndrome and post-STEMI cardiovascular events. *Sci Rep*. 2020;10(1). doi:10.1038/s41598-020-59235-5
142. Arzani M, Jahromi SR, Ghorbani Z, et al. Gut-brain Axis and migraine headache: A comprehensive review. *J Headache Pain*. 2020;21(1). doi:10.1186/s10194-020-1078-9
143. Andri Muzasti R, Purwanto B, Juwita Sembiring R. Is there an association between alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein (AHSG) gene Thr256Ser polymorphisms with aortic calcification in regular hemodialysis patients in Medan, Indonesia. *Med Glas*. 2020;17(1). doi:10.17392/1072-20
144. Kato A, Odamaki M, Takita T, Maruyama Y, Kumagai H, Hishida A. Association between interleukin-6 and carotid atherosclerosis in hemodialysis patients. In: *Kidney International*. Vol 61. Blackwell Publishing Inc.; 2002:1143-1152. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00215.x
145. Toribio RE, Kohn CW, Capen CC, Rosol TJ. Parathyroid hormone (PTH) secretion, PTH mRNA and calcium-sensing receptor mRNA expression in equine parathyroid cells, and effects of interleukin (IL)-1, IL-6, and tumor necrosis factor- α on equine parathyroid cell function. *J Mol Endocrinol*. 2003;31(3):609-620. doi:10.1677/jme.0.0310609
146. Düşünceli İH, Ergül M, Eren N, Kalender BG, Dervişoğlu E. The effect of residual renal function on clinical and laboratory parameters in peritoneal dialysis patients. *Haseki Tıp Bul*. 2020;58(4):344-350. doi:10.4274/haseki.galenos.2020.6091
147. Schiffh H, Lang SM, Fischer R. Ultrapure dialysis fluid slows loss of residual renal function in new dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(10):1814-1818. doi:10.1093/ndt/17.10.1814
148. Janeiro MH, Ramírez MJ, Milagro FI, Martínez JA, Solas M. Implication of trimethylamine n-oxide (TMAO) in disease: Potential biomarker or new therapeutic target. *Nutrients*. 2018;10(10). doi:10.3390/nu10101398
149. Janeiro MH, Ramírez MJ, Milagro FI, Martínez JA, Solas M. Implication of trimethylamine n-oxide (TMAO) in disease: Potential biomarker or new therapeutic target. *Nutrients*. 2018;10(10). doi:10.3390/nu10101398
150. (No Title). Accessed December 27, 2020. <http://www.dishekdergi.hacettepe.edu.tr/htdergi/makaleler/2008sayi2makale-06.pdf>
151. (No Title). Accessed December 16, 2020. <https://acikerisim.uludag.edu.tr/bitstream/11452/2707/1/303358.pdf>
152. Dursun Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi B, Bilim Dalı N. *Rezidüel Renal Fonksiyon Nasıl Korunur?*
153. Medline ® Abstracts for References 81,82 of "Risk factors for type 2 diabetes mellitus" - UpToDate. Accessed March 24, 2021. <https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-type-2-diabetes->

- mellitus/abstract/81,82
154. Vari IS, Balkau B, Kettaneh A, et al. Ferritin and transferrin are associated with metabolic syndrome abnormalities and their change over time in a general population: Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance syndrome (DESIR). *Diabetes Care*. 2007;30(7):1795-1801. doi:10.2337/dc06-2312
 155. *TİP 2 DİYABETES MELLİTUS VE CRP, FİBRİNOJEN, MİKROALBÜMİNÜRİ İLE İLİŞKİSİ*.
 156. Ateroskleroz - Vikipedi. Accessed December 13, 2020. <https://tr.wikipedia.org/wiki/Ateroskleroz>
 157. ÜREMİK VASKÜLER KALSİFİKASYON: ESKİ VE YENİ YAKLAŞIMLAR - ppt indir. Accessed December 13, 2020. <https://slideplayer.biz.tr/slide/3281113/>
 158. Zhuang R, Ge X, Han L, et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine *N*-oxide and the risk of diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Obes Rev*. 2019;20(6):883-894. doi:10.1111/obr.12843
 159. Yeşil Çinkir Uzmanlık Tezi H, Paydaş S. *SÜREKLİ AYAKTAN PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA PENTOKSİFİLİNİN PERİTON FONKSİYONLARINA VE SİTOKİN DÜZEYLERİNE ETKİLERİ*.
 160. Wang AYM, Wang M, Lam CWK, Chan IHS, Lui SF, Sanderson JE. Heart failure in long-term peritoneal dialysis patients: A 4-Year prospective analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(4):805-812. doi:10.2215/CJN.07130810
 161. Sürekli periton diyalizinde çözünen klirens ölçümü: Kt / V ve kreatinin klirensi - UpToDate. Accessed December 13, 2020. [https://www.uptodate.com/contents/measurement-of-solute-clearance-in-continuous-peritoneal-dialysis-kt-v-and-creatinine-clearance?search=residual renal function kT%20V&source=search_result&selectedTitle=1~101&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/measurement-of-solute-clearance-in-continuous-peritoneal-dialysis-kt-v-and-creatinine-clearance?search=residual%20renal%20function&source=search_result&selectedTitle=1~101&usage_type=default&display_rank=1)
 162. Wang AYM, Lai KN. The importance of residual renal function in dialysis patients. *Kidney Int*. 2006;69(10):1726-1732. doi:10.1038/sj.ki.5000382
 163. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillère-Blandin C, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int*. 1996;49(5):1304-1313. doi:10.1038/ki.1996.186
 164. Özgün Araştırma / Original Article Periton Diyalizi Hastalarında Rezidüel Renal Fonksiyonun Klinik ve Laboratuvar Parametrelerine Etkisi The Effect of Residual Renal Function on Clinical and Laboratory Parameters in Peritoneal Dialysis Patients. Published online 2020. doi:10.4274/haseki.galenos.2020.6091
 165. Viaene L, Bammens B, Meijers BKI, Vanrenterghem Y, Vanderschueren D, Evenepoel P. Residual renal function is an independent determinant of serum FGF-23 levels in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(5):2017-2022. doi:10.1093/ndt/gfr596
 166. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(2).
 167. Periton diyalizinin “kalbi” - PubMed. Accessed December 14, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17556310/>
 168. Dong J, Wang H, Wang M. Low Prevalence of Hyperphosphatemia Independent of Residual Renal Function in Peritoneal Dialysis Patients. *J Ren Nutr*. 2007;17(6):389-396. doi:10.1053/j.jrn.2007.08.010
 169. *REZİDÜEL RENAL FONKSİYON (RRF)*.
 170. Caliskan Y, Ozkok A, Akagun T, et al. Cardiac Biomarkers and Noninvasive Predictors of Atherosclerosis in Chronic Peritoneal Dialysis Patients. *Kidney Blood*

- Press Res.* 2012;35(5):340-348. doi:10.1159/000332084
171. Dervişoğlu E, Altun E, Kalender B, Çağlayan Ç. Effects of Residual Renal Function on Clinical and Laboratory Features of Patients on Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. Published online 2008.
 172. Kalan böbrek fonksiyonu, sürekli ayaktan periton diyalizi geçiren hastalarda lipid profilini etkiler - PubMed. Accessed December 17, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9237284/>
 173. (PDF) KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ ÖNEMİ, EVRELERİ ve EVRELERE ÖZGÜ BAKIMI. Accessed December 14, 2020. https://www.researchgate.net/publication/303802929_KRONIK_BOBREK_HASTALIGININ_ONEMI_EVRELERI_ve_EVRELERE_OZGU_BAKIMI
 174. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296-1305. doi:10.1056/nejmoa041031
 175. Wang AY-M. Vascular and Valvular Calcification in Chronic Peritoneal Dialysis Patients. *Int J Nephrol.* 2011;2011:1-9. doi:10.4061/2011/198045
 176. Adragao T, Pires A, Lucas C, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(6):1480-1488. doi:10.1093/ndt/gfh217
 177. Meema HE, Oreopoulos DG. Morphology, progression, and regression of arterial and periarterial calcifications in patients with end-stage renal disease. *Radiology.* 1986;158(3):671-677. doi:10.1148/radiology.158.3.3945736
 178. Jayalath RW, Mangan SH, Golledge J. Aortic calcification. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005;30(5):476-488. doi:10.1016/j.ejvs.2005.04.030
 179. Jayalath RW, Mangan SH, Golledge J. Aortic calcification. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005;30(5):476-488. doi:10.1016/j.ejvs.2005.04.030
 180. Martola L, Barany P, Stenvinkel P. Why Do Dialysis Patients Develop a Heart of Stone and Bone of China? *Blood Purif.* 2005;23(3):203-210. doi:10.1159/000084890
 181. Bal AZ. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında vasküler kalsifikasyon ve belirteçlerinin ilişkisi ve bu ilişkiye etki eden faktörler. Published online 2013. Accessed March 6, 2021. <https://www.ejvs.com/doi/10.1016/j.ejvs.2005.04.030>
 182. Jayalath RW, Mangan SH, Golledge J. Aortic calcification. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005;30(5):476-488. doi:10.1016/j.ejvs.2005.04.030
 183. Ix JH, Wassel CL, Bauer DC, et al. Fetuin-A and BMD in Older Persons: The Health Aging and Body Composition (Health ABC) Study. *J Bone Miner Res.* 2009;24(3):514-521. doi:10.1359/jbmr.081017
 184. Proudfoot D, Davies JD, Skepper JN, Weissberg PL, Shanahan CM. Acetylated low-density lipoprotein stimulates human vascular smooth muscle cell calcification by promoting osteoblastic differentiation and inhibiting phagocytosis. *Circulation.* 2002;106(24):3044-3050. doi:10.1161/01.CIR.0000041429.83465.41
 185. *HEMODYALZ HASTALARINDA VASKÜLER KALSIFIKASYONDA ETKİL FAKTÖRLER: D-VTAMN VE FOSFOR BAĞLAYICILARIN ROLÜ (UZMANLIK TEZ).*
 186. Bozkurt Ü, Tanju Yılmaz T, Suher M, et al. *Smyrna Tıp Dergisi Araştırma Makalesi Posteroanterior Akciğer Grafisinde Görülen Aortik Ark Kalsifikasyonu Her Zaman Koroner Arter Hastalığı Anlamına Gelir Mi ? Does Aortic Calcification Detected at Chest Radiogram Always Mean Coronary Heart Disease ?*
 187. Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı A, Afyonkarahisar -Türkiye A, Gürlek Demirci B, et al. Assessment of Volume Status with Cardiovascular Risk Factors in Hemodialysis Patients Hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler riskin belirlenmesinde volüm durumunun rolü Atatürk Eğitim ve

- doi:10.5505/aot.2018.89410
188. Stróżecki P, Kurowski R, Flisiński M, Stefańska A, Odrowąż-Sypniewska G, Manitius J. Advanced glycation end-products and arterial stiffness in patients with diabetic nephropathy and patients with chronic kidney disease without diabetes. *Pol Arch Med Wewn.* 2013;123(11):609-616. doi:10.20452/pamw.1974
 189. TİRYAKİ DÖ, USALAN DC. Kronik Böbrek Hastalıklarında Hipertansiyon Tedavisi. *Türkiye Klin Nefroloji - Özel Konular.* 2009;2(3):19-28. Accessed April 2, 2021. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-kronik-bobrek-hastaliklarinda-hipertansiyon-tedavisi-56916.html>
 190. Kim EJ, Park CG, Park JS, et al. Relationship between blood pressure parameters and pulse wave velocity in normotensive and hypertensive subjects: Invasive study. *J Hum Hypertens.* 2007;21(2):141-148. doi:10.1038/sj.jhh.1002120
 191. ESMEN SE, Ozcan M, Sengul S, et al. Affecting Factors of Arterial Stiffness in Living Related Kidney Transplant Recipients. *Turkish Nephrol Dial Transplant.* 2011;20(02):178-186. doi:10.5262/tndt.2011.1002.11
 192. Yıldırım İ. Esasiyel hipertansiyonlu hastalarda nabız dalga hızını etkileyen faktörler. Published online 2006. Accessed December 14, 2020. <https://doi.org/10.11727/2361>
 193. Shin SJ, Kim YK, Chung S, et al. The impact of the aortic pulse wave velocity on the cardiovascular outcomes of hemodialysis patients. *J Korean Med Sci.* 2009;24(SUPPL.1). doi:10.3346/jkms.2009.24.S1.S121
 194. Li D, Zhang L, Zuo L, Jin CG, Li WG, Chen JB. Association of CKD-MBD markers with all-cause mortality in prevalent hemodialysis patients: A cohort study in Beijing. *PLoS One.* 2017;12(1). doi:10.1371/journal.pone.0168537
 195. Meema HE, Oreopoulos G, Rapoport A. *Serum Magnesium Level and Arterial Calcification in End-Stage Renal Disease.* Vol 32.; 1987. doi:10.1038/ki.1987.222
 196. *Kalsiyum Ve Magnezyum Metabolizması.*
 197. Sciacqua A, Ventura E, Tripepi G, et al. Ferritin modifies the relationship between inflammation and arterial stiffness in hypertensive patients with different glucose tolerance. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):123. doi:10.1186/s12933-020-01102-8
 198. Aoki A, Kojima F, Uchida K, Tanaka Y, Nitta K. Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic hemodialysis patients. *Geriatr Gerontol Int.* 2009;9(3):246-252. doi:10.1111/j.1447-0594.2009.00528.x
 199. Özcan M. *TÜRKİYE CUMHURİYETİ ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA ARTERİYEL SERTLİK İLE VASKÜLER HİSTOMORFOMETRİK BULGULARIN KORELASYONU.*
 200. Avramovski P, Janakievska P, Sotiroski K, Zafirova-Ivanovska B, Sikole A. Aortic pulse wave velocity is a strong predictor of all – cause and cardiovascular mortality in chronic dialysis patients. *Ren Fail.* 2014;36(2):176-186. doi:10.3109/0886022X.2013.843359
 201. Kapsamlı Klinik Nefroloji - 6. Baskı. Accessed December 14, 2020. <https://www.elsevier.com/books/comprehensive-clinical-nephrology/johnson/978-0-323-47909-7>
 202. Son dönem böbrek hastalığında nabız dalga hızı: yaş ve vücut boyutlarının etkisi - pediatrik araştırma. Accessed December 14, 2020. <https://tur.kyhistotechs.com/pulse-wave-velocity-end-stage-renal-disease-influence-age-57440136>
 203. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296-1305. doi:10.1056/nejmoa041031

204. Haghikia A, Li XS, Liman TG, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide predicts risk of cardiovascular events in patients with stroke and is related to proinflammatory monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(9):2225-2235. doi:10.1161/ATVBAHA.118.311023
205. Geng J, Yang C, Wang B, et al. Trimethylamine N-oxide promotes atherosclerosis via CD36-dependent MAPK/JNK pathway. *Biomed Pharmacother.* 2018;97:941-947. doi:10.1016/j.biopha.2017.11.016
206. Uremic toxins - UpToDate. Accessed December 20, 2020. <https://www.uptodate.com/contents/uremic-toxins?source=Out of date - zh-Hans#H20>
207. (No Title). Accessed December 20, 2020. <https://www.kjim.org/upload/kjim-2020-411.pdf>
208. Aterosklerozun patogenezi - UpToDate. Accessed December 14, 2020. https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-atherosclerosis?search=pwv crp&source=search_result&selectedTitle=17~150&usage_type=default&display_rank=17#H27901080
209. Gut microbiome composition may have an effect on arterial stiffness in women. Accessed December 19, 2020. <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/gut-microbiome-composition-may-have-an-effect-on-arterial-stiffness-in-women/>
210. Casso AG, Gioscia-Ryan RA, Sapinsley ZJ, et al. Supplementation with the Gut Microbiome-Derived Metabolite Trimethylamine N-Oxide Induces Aortic Stiffening in Young Mice. *FASEB J.* 2019;33(S1):530.3-530.3. doi:10.1096/FASEBJ.2019.33.1_SUPPLEMENT.530.3
211. Zhang X, Li Y, Yang P, et al. Trimethylamine-N-oxide promotes vascular calcification through activation of NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3) inflammasome and NF-κB (nuclear factor κB) signals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(3):751-765. doi:10.1161/ATVBAHA.119.313414
212. Kardiyovasküler hastalık için belirlenmiş risk faktörlerine genel bakış - UpToDate. Accessed December 14, 2020. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-established-risk-factors-for-cardiovascular-disease?search=arteryel sertlik ve crp&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H4482486
213. Stigant CE, Djurdjev O, Levin A. C-Reactive protein levels in patients on maintenance hemodialysis: reliability and reflection on the utility of single measurements. *Int Urol Nephrol.* 2005;37(1):133-140. doi:10.1007/s11255-004-2359-y
214. Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension.* 2005;46(5):1118-1122. doi:10.1161/01.HYP.0000185463.27209.b0
215. Desjardins MP, Sidibé A, Fortier C, et al. Association of interleukin-6 with aortic stiffness in end-stage renal disease. *J Am Soc Hypertens.* 2018;12(1):5-13. doi:10.1016/j.jash.2017.09.013
216. Böcskei RM, Tamási L, Benczúr B, Bikov A, Losonczy G, Bohács A. Inflammatory markers (IL-6, suPAR) and arterial stiffness parameters in COPD patients. In: *European Respiratory Journal.* Vol 48. European Respiratory Society (ERS); 2016:PA3670. doi:10.1183/13993003.congress-2016.pa3670
217. Durlacher-Betzer K, Hassan A, Levi R, Axelrod J, Silver J, Naveh-Many T. Interleukin-6 contributes to the increase in fibroblast growth factor 23 expression in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018;94(2):315-325. doi:10.1016/j.kint.2018.02.026
218. Bone disease with hyperthyroidism and thyroid hormone therapy - UpToDate.

Accessed December 27, 2020. https://www.uptodate.com/contents/bone-disease-with-hyperthyroidism-and-thyroid-hormone-therapy?search=1-6hiperkalsemi&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5

219. Liu Y, Dai M. Trimethylamine N-Oxide Generated by the Gut Microbiota Is Associated with Vascular Inflammation: New Insights into Atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2020;2020. doi:10.1155/2020/4634172

