



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
Nefroloji Bilim Dalı

**KRONİK BÖBREK HASTALARINDA ARTERYEL  
SERTLİK İLE FETUİN-A VE FGF-23 DÜZEYLERİ  
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**Uz.Dr. Olgun AKIN**

**Antalya, 2012**



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
Nefroloji Bilim Dalı

**KRONİK BÖBREK HASTALARINDA ARTERYEL  
SERTLİK İLE FETUİN-A VE FGF-23 DÜZEYLERİ  
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**Uz.Dr. Olgun AKIN**

**Tez Danışmanı: Doç.Dr. Hüseyin KOÇAK**

*“Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir”*

**Antalya, 2012**

## TEŞEKKÜR

Başta tez çalışmamda yönlendirme ve desteklerini benden esirgemeyen Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyesi ve tez danışmanım Doç.Dr. Hüseyin KOÇAK'a olmak üzere; Nefroloji yan dal eğitimimde katkılarından dolayı diğer değerli Nefroloji Bilim Dalı hocalarım Prof.Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR, Prof.Dr. F.Fevzi ERSOY ve Prof.Dr. Gülşen YAKUPOĞLU'na ve diğer İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarına;

Tezimin yürütülmesinde yardımları olan Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi (SBAUM) öğretim görevlisi Doç.Dr. Sadi KÖKSOY'a ve Akdeniz Üniversitesi Organ Nakli Araştırma Laboratuvarı'nda görevli Dr. Emel ŞAHİN ve Derya DERTSİZ'e,

Rotasyonlarımı yaptığım Tıbbi Patoloji, Üroloji ve Radyoloji Anabilim Dallarının değerli hocalarına;

Organ Nakli Ünitesi'nde birlikte çalıştığım başta Doç.Dr. Ayhan DİNÇKAN olmak üzere Organ Nakli Koordinatörleri ve personel ve hemşirelerine;

İhtisas sürem boyunca birlikte çalıştığım yan dal eğitimi alan uzman doktor arkadaşlarıma ve dahiliye asistanlarıma;

Hastaların seçiminde ve incelemelerin düzenli yürütülmesine olan katkılarından dolayı Canan ÇELİK'e, Hemşire Serpil TAT'a;

Hemodiyaliz ve Periton Diyalizi Ünitelerindeki sorumlu hemşirelerimiz Ayşe SOLAK, Aysel ALTINDAL, Türkan ŞANLI ve Nilüfer BOZKURT'a; hemodiyaliz ve polikliniklerimizdeki diğer hemşire ve sekreterlerimize; çalışmaya katılan tüm hastalarımıza;

Fakültemiz sağlık personeli ve tüm çalışanlarına;

Beni bugünlere ulaştıran, daima yanımda olan, bana güç veren sevgili aileme ve yardımları bulunan tüm hocalarıma ve dostlarıma;

Teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>Simgeler ve Kısaltmalar Dizini</b>	<b>iii</b>
<b>Şekiller Dizini</b>	<b>v</b>
<b>Tablolar Dizini</b>	<b>vi</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	3
2.1.1. Tanım ve evre	3
2.1.2. Epidemiyoloji ve etyoloji	5
2.2. Kronik Böbrek Hastalığı Ve Kardiyovasküler Hastalıklar	7
2.2.1. Kronik böbrek hastalığında kardiyovasküler hastalıklar	7
2.2.2. KBH ve kardiyovasküler hastalık ilişkisi	9
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>22</b>
3.1. Hastalar	22
3.2. Etik Kurul Onayı	23
3.3. Yöntem	23
3.4. İstatistiksel Analiz	25
<b>4. BULGULAR</b>	<b>26</b>
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR</b>	<b>31</b>
<b>6. ÖZET</b>	<b>41</b>
<b>7. ABSTRACT</b>	<b>42</b>
<b>8. KAYNAKLAR</b>	<b>43</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	1,25 dihidroksi Vitamin D <sub>3</sub> (= Kalsitriol)
BGP	Kemik Gla proteini
BMP-2	Kemik morfogenetik proteini -2
BUN	Kan üre azotu
Ca	Kalsiyum
Ca x P	Kalsiyum fosfor çarpımı
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CPP	Kalsiprotein partikülleri
CRP	C-Reaktif Proteini
CYP27B1 hidroksilaz	1 $\alpha$ hidroksilaz enzimi
DKB	Diyastolik kan basıncı
DM	Diyabet
eGFH	Hesaplanmış GFH = Estimated GFH
Egr-1	Early growth response factor 1
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ERK	Ekstrasellüler signal-regulated protein kinase
FGF-23	Fibroblast büyüme faktörü- 23
FGFH	Fibroblast büyüme faktörü reseptörü
GFH	Glomerül filtrasyon hızı
Hb	Hemoglobin
HDL	Yüksek-yoğunluklu lipoprotein
HT	Hipertansiyon
Htc	Hemotokrit
KAH	Koroner arter hastalığı
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KV	Kardiyovasküler
KVH	Kardiyovasküler hastalık
KVS	Kardiyovasküler sistem
KY	Kalp yetmezliği

LDH	Laktat dehidrogenaz
LDL	Düşük-yoğunluklu lipoprotein
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MGP	Matriks Gla protein
Mİ	Miyokard infarktüsü
NDH	Nabız dalga hızı
OPG	Osteoprotegerin
Pi	Fosfor
PTH	Parathormon
RANKL	Nükleer faktör kappa B reseptör aktivatörü ligandı
RRT	Renal replasman tedavisi
SDBH	Son dönem böbrek hastalığı
SDBY	Son dönem böbrek yetmezliği
SKB	Sistolik kan basıncı
SVH	Sol ventrikül hipertrofisi
TGF- $\beta$	Transforming growth faktör beta
TND	Türk Nefroloji Derneği
VK	Vasküler kalsifikasyon
VKİ	Vücut kitle indeksi
VLDL	Çok düşük-yoğunluklu lipoprotein
VSMC	Vasküler düz kas hücreleri

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b><u>Sekil</u></b>		<b><u>Sayfa</u></b>
<b>2.1.</b>	Arteriyel intimal ve medial kalsifikasyonun klinik etkileri	<b>11</b>
<b>2.2.</b>	Sekonder hiperparatroidizm gelişimi	<b>16</b>
<b>2.3.</b>	FGF-23 tarafından fosfat dengesinin negatif düzenlenmesi	<b>16</b>
<b>2.4.</b>	a) Nabız dalga hızı ölçümü, b) Bir hemodiyaliz hastasına ait karotis-femoral arter nabız dalga hızı	<b>20</b>
<b>2.5.</b>	Nabız dalga hızı (NDH)'nin hesaplanması	<b>21</b>
<b>3.1.</b>	Nabız dalga hızı (NDH) ölçümü	<b>24</b>

**TABLolar DİZİNİ**

<b><u>Tablo</u></b>		<b><u>Sayfa</u></b>
<b>2.1.</b>	Kronik böbrek hastalığı evreleri	<b>5</b>
<b>2.2.</b>	Kronik böbrek hastalığında geleneksel ve geleneksel olmayan kardiyovasküler risk faktörleri	<b>10</b>
<b>4.1.</b>	Çalışmaya dahil edilen bireylerin demografik ve klinik özellikleri	<b>26</b>
<b>4.2.</b>	Çalışmaya dahil edilen bireylerin laboratuvar özellikleri	<b>27</b>
<b>4.3.</b>	Çalışmaya dahil edilen bireylerin laboratuvar özellikleri	<b>27</b>
<b>4.4.</b>	Hasta ve kontrol gruplarında FGF-23, fetuin-A ve NDH sonuçları	<b>28</b>
<b>4.5.</b>	Evre 1 ile Evre 5 hastaların klinik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması	<b>29</b>
<b>4.6.</b>	Evre 1 ile Evre 5 hastaların ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması	<b>29</b>
<b>4.7.</b>	Evre 1 ve Evre 5 hasta gruplarında FGF-23, fetuin-A ve NDH sonuçları	<b>30</b>



# 1. GİRİŞ

Kronik böbrek hastalarında (KBH) kardiyovasküler hastalığa (KVH) bağlı ölüm riski renal replasman tedavisi gerektirme riskinden daha fazladır. Kronik böbrek hastalığının evresi arttıkça mortalite oranı da artmaktadır (1).

Vasküler kalsifikasyon; KBH'da yaygın bir bulgudur ve onun bu hasta popülasyonunda kardiyovasküler hastalık prevalansının yüksek olmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (2). Vasküler kalsifikasyon (VK), diyaliz süresi ve yeterliliği, ileri yaş, serum kalsiyum fosfor çarpımı (Ca x P), fosfor (P) düzeyleri, D vitamini tedavisi ve hiperparatiroidi ile ilişkili bulunmuştur (3). Kronik böbrek hastalarındaki en sık ölüm nedenini kardiyovasküler hastalıklar oluşturmaktadır. KBH'lı hastalarda geleneksel ve geleneksel olmayan risk faktörleri olmasına rağmen KBH'lı hastalarda sağlıklı popülasyona göre kardiyovasküler hastalık artışının nedeni tam olarak açık değildir (4,5).

Arteriyel sertlik, arterlerin duvar yapısının elastik özelliğinin azalmasıdır. Arteriyel sertlik ölçüm yöntemlerinden birisi nabız dalga hızı (NDH) ölçümüdür. NDH ölçümü bölgesel arteriyel sertliği basit, tekrarlanabilir, direkt bir yöntemle değerlendirmektedir. NDH, yaş ve kan basıncı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Arteriyel sertliğin önemi değişik hasta popülasyonlarında KVH belirteci olarak gösterilmesinden kaynaklanmaktadır (6,7). Bazalde vasküler kalsifikasyonun olması, progresif vasküler kalsifikasyonla ilişkili olup, onun kendisi, KBH popülasyonunda arteriyel sertliğin ilerlemesi ile ilişkilidir (8,9). Böbrek yetmezliğinde medyada ve aterosklerotik plaklarda aşırı kalsifikasyon olmaktadır. Damar duvarında kalsifikasyon olayı böbrek yetmezliğinde görülen sadece kalsiyum (Ca) ve fosfor konsantrasyonlarında değişimin pasif sonucu olmayıp ayrıca hücrel olayların kompleks değişimi ve fetuin-A gibi dolaşımdaki proteinler ile kontrol edilmektedir (10,11).

Fetuin-A bir negatif akut faz reaktanı olarak saptanmış olup, dolaşımdaki güçlü kalsifikasyon inhibitörlerinden biridir (12). Fetuin A'nın özellikle nabız dalga hızı ölçümü için altın standart olan karotis-femoral NDH ile değerlendirilen arteriyel sertliği etkileyebileceği hakkında değişik evrelerde kronik böbrek hastalarında yapılmış sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (13).

Yakın geçmişte fibroblast büyüme faktörlerinin ailesinin bir üyesi, FGF-23 (fibroblast büyüme faktörü 23) hormonu saptanmıştır. Onun bilinen fonksiyonları fosfor

metabolizmasında rol alması ve kalsitriol sentezi için sorumlu enzim olan  $1\alpha$  hidroksilazın inhibisyonudur (14). Kronik böbrek hastalarında glomerüler filtrasyon hızı (GFH) düştükçe, fosfor yükseldikçe ve PTH (parathormon) arttıkça FGF-23 düzeyi de artmaktadır (15). KBH'da FGF-23 seviyeleri ve vasküler kalsifikasyon arasında ilişkiyi inceleyen çoğu son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)'nde yapılmış az sayıda çalışma vardır. SDBY'ye ulaşmadan önce erken aşamada vasküler kalsifikasyon gözlenmektedir (16).

Biz de bu bilgilerin ışığında; Evre 1-5 kronik böbrek hastalarında karotis-femoral NDH ölçümü yaparak, sağlıklı bireylere göre arteriyel sertlik olup olmadığını ve sınırlı sayıda çalışmayla açık olarak ilişkisi tam olarak aydınlatılamamış farklı evrelerdeki kronik böbrek hastalarında nabız dalga hızı ile serum fetuin-A ve plazma FGF-23 düzeyleri arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

#### 2.1.1. Tanım ve evre

Kronik böbrek hastalığı (KBH) tanım ve sınıflandırması kılavuzları 2002 yılında Ulusal Böbrek Vakfı [National Kidney Foundation (NKF)] Böbrek Hastalığı Sonuçlarının Kalite Önceliği [Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)] kılavuzları ile başlatıldı ve sonrasında 2004 yılında Kronik Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçlarının İyileştirilmesi [Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)] uluslararası kılavuz grubu tarafından küçük değişiklikler yapılarak yeniden düzenlendi. Kronik böbrek hastalığı (KBH), çeşitli nedenlere bağlı olarak, glomerül filtrasyon hızında (GFH) zamanla gelişen, ilerleyici ve geri dönüşümsüz bir azalmadır. Bu olay kalıcı nefron kaybının göstergesidir. Böbrek hasarı varlığının ve böbrek fonksiyonlarındaki azalmanın gösterilmesi ile ortaya konur. GFH göz önüne alınmaksızın, en az 3 aydır olan böbrek hasarının, patolojik, biyokimyasal veya radyolojik olarak gösterilmesi veya böbrek hasarı göz önüne alınmaksızın, GFH'nin 3 aydan daha uzun süreli olarak  $60 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ 'den az olması, KBH'yi tanımlar. Böbrek fonksiyonlarının ilerleyici olarak kaybıyla, KBH son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ile sonlanır (17-19).

Glomerüler filtrasyon hızı renal fonksiyonun değerlendirilmesi için gereklidir. Optimum GFH belirteci yaş, ağırlık, kas kitlesinden bağımsız olmalı, tubuler atılım ve geri emilime uğramamalı ve sabit hızda endojen üretilmelidir. Cr- EDTA ve insülin gibi eksojen maddelerin renal klirensi GFH'nin değerlendirilmesi için altın standarttır. Ancak maliyet ve uygulanmasının zor olması nedeniyle bu maddelerin yerine kreatinin kullanılarak hesaplanan GFH ile renal fonksiyonun değerlendirilmesi yaygın olarak kullanılmaktadır (20). Hesaplanmış GFH (estimated GFH = eGFH) gerçek GFH olmamakla birlikte eksojen bir madde ile ölçülmüş GFH (measured GFH=mGFH) ile yüksek korelasyon göstermektedir. GFH çeşitli yöntemlerle hesaplanabilir. GFH'yi daha iyi yansıtılabileceği için serum kreatinini kullanılarak çeşitli formüller oluşturulmuştur. En çok kullanılan formüller Cockcroft-Gault (C-G), The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) ve The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) denklemleridir.

**MDRD denklemleri:** MDRD formülasyonunda iki ayrı denklem kullanılabilmektedir. **MDRD** formülünde 4 değişken (serum kreatinin, yaş, cinsiyet, etnisite), **genişletilmiş MDRD (ex-MDRD)** yönteminde ise bu değişkenlere ek olarak kan üre azotu (BUN) ve albümin sonuçları da değerlendirmeye alındığı için 6 değişken yer almaktadır.

**MDRD:**  $GFH (mL/dk/1.73 m^2) = 175x(Skr)^{-1.154} x (Yaş)^{-0.203} x (0.762 \text{ kadın ise}) x (1.212 \text{ Afrikalı-Amerikalı ise})$ .

**Ex-MDRD:**  $GFH (mL/dk/1.73 m^2) = 175 x (Skr)^{-1.154} x (Yaş)^{-0.203} x (BUN)^{-0.170} x (Alb)^{0.318} x (0.762 \text{ kadın ise}) x (1.212 \text{ Afrikalı-Amerikalı ise})$ .

***The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formülü (CKD-EPI):***

**eGFH(CKD-EPI) :**  $[141x \min (Serum \text{ Kreatinin}/\kappa, 1)a x \max (Serum \text{ Kreatinin} / \kappa, 1)-1.209 x 0.993^{yaş}] x 1.018 [kadın \text{ ise}] x 1.159 [Afrikalı \text{ Amerikalı \text{ ise}}]$ , ( $\kappa$ : kadın için 0.7, erkek için 0.9,  $a$ : kadın için -0.329 erkek için -0.411) (21).

GFH'ye göre KBH hastaları başlıca 5 evreye ayrılır (Tablo 2.1) (23). Normal böbrek fonksiyonu (GFH>90 mL/dk/1.73m<sup>2</sup>) olanlar Evre 1; böbrek fonksiyonunda hafif azalma (GFH 60-89 mL/dk/1.73m<sup>2</sup>) Evre 2; orta derecede azalma (GFH 30-59 mL/dk/1.73m<sup>2</sup>) Evre 3; ciddi azalma (GFH 15-29mL/dk/1.73m<sup>2</sup>) Evre 4 olarak tanımlanır. Evre 5, GFH 15 mL/dk/1.73m<sup>2</sup>'den az olan hastaları kapsar ve bunların neredeyse tamamının renal replasman tedavisine gereksinimi vardır. Bu grup son dönem böbrek yetmezliği olarak tanımlanır. Ek olarak hasta eğer böbrek nakli alıcısı ise hastanın evresini belirtmek için evreye T eklenir ve hastaya diyaliz (hemodiyaliz veya periton diyalizi) uygulanıyorsa Evre 5D olarak ifade edilir. Birinci ve ikinci evredeki hastalarda GFH'deki azalma belirgin olmadığından (> 60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>), KBH'nın tanımlanabilmesi ve yaşla ortaya çıkan fizyolojik GFH azalmasından ayırılması için, bu hastalarda böbrek hasarının gösterilmesi (proteinüri, böbrek boyutlarında küçülme gibi) gerekir. Üç aydan daha uzun süre GFH 60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>'nin altında olan kişiler, böbrek hasarı gösterilmese bile, KBH olarak kabul edilir; çünkü, bu düzeyde bir azalma, erişkin bir kişide, böbrek fonksiyonunun en az %50'sinin kaybı anlamına gelmektedir (17,22).

## 2.1.2. Epidemiyoloji ve etyoloji

### Epidemiyoloji

Son yıllarda yapılan çalışmalarda KBH olan hastaların sayısının arttığı ortaya konmuştur. Amerika Birleşik Devletleri (ABD), son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) Medicare destekli programa kayıtlı hasta sayısı 1973 yılında yaklaşık 10.000 olup, 1983 yılında 86.354'e ve 31 Aralık 2008 itibariyle 547.982'ye kadar çıkararak artmıştır. National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) 2003-2006 veri tabanından elde edilen veriler ile CKD-EPI denklemi ile ölçülenin GFH ile KBH'nın Evre 1'den 5'e kadar tüm prevalansı yüzde 14,2 olduğu gösterilmiştir (23,24).

**Tablo 2.1.** Kronik böbrek hastalığı evreleri.

Evre	Tanım	GFH (ml/dak/1.73 m <sup>2</sup> )	Tedavi
1	Böbrek hasarı, normal ya da ↑ GFH ile birlikte	≥90	1-5T eğer böbrek nakli alıcısı ise
2	Böbrek hasarı, hafif ↓ GFH ile birlikte	60-89	
3	Orta derece ↓ GFH	30-59	
4	İleri derece ↓ GFH	15-29	
5	Böbrek yetmezliği	<15 (veya diyaliz)	5D eğer diyalizdeyse (HD veya PD)

KBH, Kronik böbrek hastalığı; GFH, glomerüler filtrasyon hızı; ↑, artmış; ↓, azalmış; HD, hemodiyaliz; PD, Periton diyalizi

Toplumumuzdaki sıklığı giderek artan hipertansiyon, diyabet, obezite, metabolik sendrom oranları hem KBH hem de kardiyovasküler hastalık açısından büyük risk oluşturmaktadır. Türk Nefroloji Derneği (TND) Registry kayıtlarına bakıldığında renal replasman tedavisi (RRT) gerektiren Evre 5 KBH'nın hem insidensinde, hem de prevalansında artış eğilimi dikkat çekicidir. Prevelansdaki %10-12'lik yıllık artış oranı gelecek adına endişeleri arttırmaktadır (25).

### Etyoloji

KBH'nın altta yatan etiyolojiye bakıldığında farklı hastalık gruplarıyla karşılaşılır. Bu nedenlerin sıklığı ülkelere göre değişmekle birlikte genel olarak en sık nedenler diyabet, hipertansiyon ve glomerülonefritlerdir. KBH'nın Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'ndeki en sık rastlanan iki nedeni, diyabetik nefropati ve hipertansiyondur. Buna karşın az gelişmiş ülkelerin çoğunda glomerülonefritler ve pyelonefrit / interstisyel nefritler, KBH'nın en önemli nedenleridir (26).

## **Kronik böbrek hastalığının başlıca sebepleri (27)**

### **Glomerülopatiler**

#### **Primer glomerüler hastalıklar**

1. Fokal ve segmental glomerüloskleroz
2. Membranoproliferatif glomerülonefritler
3. IgA nefropatisi
4. Membranöz nefropati

#### **Sekonder glomerüler hastalıklar**

1. Diyabetik nefropati
2. Amiloidoz
3. Postinfeksiyöz glomerülonefritler
4. HIV'e bağlı nefropati
5. Kollajen-vasküler hastalıklar
6. Orak hücre nefropatisi
7. HIV'e bağlı membranoproliferatif glomerülonefritler

#### **Tubulointerstisyel nefritler**

1. İlaç hipersensitivitesi
2. Ağır metaller
3. Analjezik nefropatisi
4. Reflü/kronik pyelonefritler
5. İdiopatik

#### **Hereditör hastalıklar**

1. Polikistik böbrek hastalığı
2. Medüller kistik hastalık
3. Alport sendromu

#### **Obstruktif nefropatiler**

1. Prostatik hastalık
2. Nefrolitiazis
3. Retroperitoneal fibrozis/tümör
4. Konjenital

#### **Vasküler hastalıklar**

1. Hipertansif nefroskleroz
2. Renal arter stenozu

## **2.2. Kronik Böbrek Hastalığı ve Kardiyovasküler Hastalıklar**

Kronik böbrek hastalarında kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm riski renal replasman tedavisi gerektirme riskinden daha fazladır. Kronik böbrek hastalığının evresi arttıkça mortalite oranı da artmaktadır. GFH 90 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'nin altında olan yaklaşık 30.000 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastalar 5 yıl süreyle izlenmiş ve Evre 2, 3, 4 hastalarda renal replasman gereksinimi sırasıyla %1.1, %1.3, %19.9 mortalite oranı ise sırasıyla %19.5, %24.3 ve %45.7 olarak bulunmuştur. Ölen hastalarda koroner arter hastalığı (KAH), kalp yetmezliği (KY), diyabet ve anemi insidansı daha yüksek bulunmuştur (1).

Kronik böbrek hastalığı olan kişilerde kardiyovasküler hastalığın (KVH) artmış olmasının nedeni KVH için risk faktörlerinin bu hasta popülasyonunda genel popülasyona göre daha fazla olmasından kaynaklanabilmektedir. Risk faktörlerinin varlığı ile GFH arasında ters orantılı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (28-30). Bundan dolayı kronik böbrek hastalığının varlığı koroner arter hastalığı gibi bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (31).

### **2.2.1. Kronik böbrek hastalığında kardiyovasküler hastalıklar**

#### **Sol ventrikül hipertrofisi (SVH) ve diyastolik disfonksiyon**

Son dönem böbrek yetersizliği olan hastaların %40'ında KAH, %75'inde sol ventrikül hipertrofisi bulunmaktadır.

Sol ventrikül hipertrofisi (SVH) renal replasman tedavisi altındaki hastalarda erken ölüm açısından güçlü bir göstergedir. İlerleyen böbrek hastalığı sürecinde SVH erkenden teşekkül eder, salınım fonksiyonları henüz normal iken dahi saptanabilir, kan basıncındaki gecelik düşmelerin kaybolması ve böbrek hastalığı olanlarda hipertansiyon prevalansının yüksek olması çok sık görülen bir durumdur.

Anormal diyastol gevşemesi sıklıkla ekokardiyografi sırasında mitral kapaktan 'e' (erken, pasif) ve 'a' (atriyal, aktif) diyastol kan akım hızlarının ölçümünde saptanır. Sol ventrikül kompliyansında azalma gevşemede bozulmaya ve e/a oranında azalmaya neden olurken, bu durum SVH olan üremik hastalarda sıklıkla görülmektedir (32,33).

#### **Koroner arter hastalığı**

Koroner kalp hastalıkları, kalbi besleyen koroner arterlerdeki daralmaya bağlı olarak gelişir. Koroner daralmalar sıklıkla ateroskleroza bağlı olup kalbin kan

dolaşımının bozulmasına ve kalpte iskemi oluşmasına neden olur. Kalpte oluşan iskemi kararlı angina pektoris, kararsız angina pektoris, miyokard infarktüsüne veya ani ölümlere yol açabilir (32).

Koroner arter hastalığı (KAH) üremik hastalarda normal kişilere göre 5-20 kat fazla görülür; yaygın tutulum gösteren karmaşık lezyonlar içerir ve klinik olarak daha hızlı ilerler. Kronik böbrek hastalığı olan olgularda iskemik kalp hastalığının görülme sıklığı %25-60 arasındadır (34).

### **Kalp yetmezliği**

Kalp yetmezliği (KY) KBH olanlarda genel popülasyona göre daha yaygındır ve ölümün bağımsız belirleyicisidir. Diyalizdeki hastalar arasında KBH olanlara ait KY prevalansı yaklaşık %40'tır. Hastalar diyalize başladıklarında hemen hemen %40'ında KY semptomları öyküsü bulunmaktayken, bu diyaliz sınırına gelen hastaların yaklaşık %20'si KY teşhisine sahiptir. Kalp yetmezliğine ait semptomları bulunmayan hastalarda ise 3,5 yıllık süre içinde KY gelişme oranı %25'dir (35).

### **Damar bozuklukları**

Üremide arteriyal kalsifikasyon sık görülür, direkt radyograflerin incelenmesiyle saptanabilir, diyalize girme süresi, yaş, plazma fosfat ve 1,25 vitamin D konsantrasyonları arttıkça görülmesi artar. Kalsifikasyon sıklıkla arter mediya tabakasında sınırlı kalır, bu endoluminal obstrüksiyon yapmaz, ancak prognozu değiştirecek başka bir komplikasyon olan ateroskleroza meydana getirir. Son yayınlarda bilgisayarlı tomografi kullanılarak KBH hastalarında koroner arterlerde yüksek kalsifikasyon olduğu gösterilmiştir ve bunun büyüklüğü de kalsiyum ihtiva eden fosfat bağlayıcılarının alımıyla ilişkili bulunmuştur (36). Bununla birlikte üremik hastalarda koroner arter kalsifikasyonunun prognostik önemi açık değildir.

Yüksek kan basıncı; ateroskleroz, kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, kalp krizi, inme, göz hasarı ve böbrek hasarı yapması nedeniyle çok önemlidir. Hipertansiyon, erişkin nüfusun yaklaşık %20'sinde görülür. Kronik böbrek hastalarında glomerüler filtrasyon hızı azaldıkça hipertansiyon (HT) görülme sıklığı artar. SDBY hastalarında HT sıklığı %85-90'a ulaşmaktadır (37).



### **2.2.2. KBH ve kardiyovasküler hastalık ilişkisi**

KBH, inflamasyon ve kardiyovasküler sendromları birbirine bağlayan bir çok mekanizma tanımlanmıştır. KBH'nın erken evrelerinden itibaren başlayıp giderek artan inflamatuvar süreç, prokoagülan durum oluşturmakta ve platelet aktivasyonuna neden olarak ateroskleroz sürecini hızlandırmaktadır (38). Diğer yandan, KAH'nda artmış kalsifikasyon endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz sürecine katkıda bulunmakta ve kardiyovasküler mortalitenin artışında önemli rol oynamaktadır (10).

Kronik böbrek hastalarında inflamasyon ve ateroskleroz ilişkisini inceleyen çalışmaların sonuçları incelendiğinde, bu hasta grubunda diyabet, hipertansiyon, sigara içimi, kalp yetmezliği, endokrin ve metabolik sorunlar, yaş gibi diğer geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin de sıklığının artmış olduğu dikkati çekmektedir. Bu sonuçlar, özellikle SDBY hastalarında genel popülasyona göre kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm riskindeki 1000 kat artışı açıklamaktadır (39-40). Ateroskleroz, damar duvarının kalınlaşarak esnekliğinin kaybolması ile karakterize arteriyel intimada aterojenik lipoproteinlerin birikmesiyle oluşan kompleks inflamatuvar ve proliferatif bir süreçtir. Elastik arterlerden (aorta, karotis ve iliyak arterler) büyük ve orta büyüklükte musküler arterlere (koroner ve popliteal arterler) kadar değişen sistemik arterleri etkilediği gibi, nadiren daha küçük arterleri de etkileyebilir (41,42).

Endotel disfonksiyonu; fibrinolizis, düz kas hücre proliferasyonu, damarlarda vazodilatasyonun kaybı, endotelin düzenli fonksiyonlarının bozulmasında ve kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde önemli bir role sahiptir (43,44).

### **Kronik Böbrek Hastalığında Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri**

Kardiyovasküler hastalık (KVH), kronik böbrek hastalığının oldukça erken evrelerinde gelişmektedir. İlerlemiş yaş, diyabet, dislipidemi ve hipertansiyon gibi koroner arter hastalığı risk faktörlerine ek olarak kronik böbrek hastalığına özgü bir takım risk faktörlerine de sahip olan bu hasta grubunda kardiyovasküler hastalık prevalansında artış olması kaçınılmazdır (45).

KVH'nın yeni risk faktörleri lipit risk faktörleri arasında (lipoproteinler, lipoprotein remnantları, lipoprotein-a, küçük düşük-yoğunluklu lipoprotein (LDL) partikülleri, yüksek-yoğunluklu lipoprotein (HDL) alt grupları, apolipoproteinler/A-I ve toplam kolesterol/HDL kolesterol oranı, non-lipit risk faktörleri (homosistein, trombojenik/hemostatik faktörler, inflamatuvar belirteçler, vb.) ve B subklinik

aterosklerotik hastalık göstergeleri [ayak bileği basınç indeksi - ABİ, miyokard iskemisi testleri, aterosklerotik plak testleri, karotis intima media kalınlığı (İMK) ve koroner kalsiyum düzeyi ölçümü] yer almaktadır (46).

Buna ek olarak KBH oluşumu ile ortaya çıkan ve hastalığa özgü risk faktörleri de KVH sıklığında artışa neden olmaktadır. Bu risk faktörleri arasında; artmış sıvı yükü, anemi, proteinüri, hiperparatiroidizm, kalsiyum-fosfor metabolizma bozuklukları, malnütrisyon, inflamasyon, oksidatif stres, dislipidemi, hiperhomosisteinemi ve üremik toksinler yer almaktadır (Tablo 2.2) (47-49). KBH’da kardiyovasküler risk faktörlerine etki eden etmenler arasında FGF-23 (fibroblast büyüme faktörü 23) ve fetuin-A da yer almaktadır (50,51).

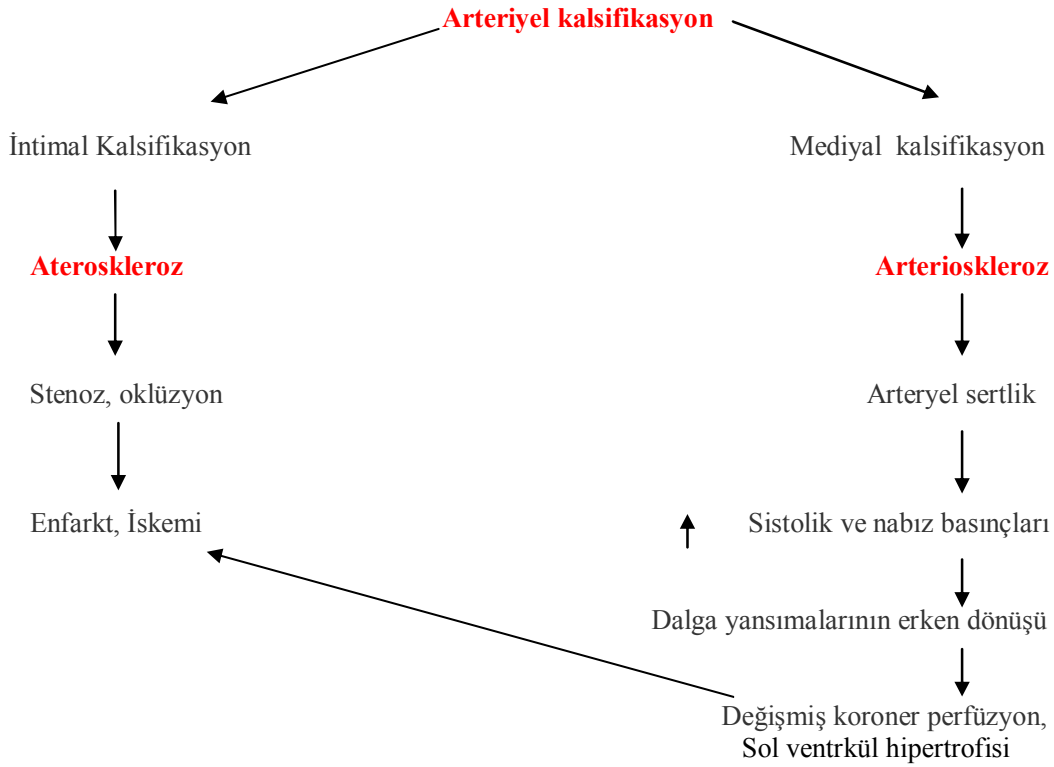
Vasküler düz kas hücreleri (VSMC) osteoblastlara dönüşmekte ve mineralize matriks oluşumu gerçekleşmektedir. Kemik gelişimi esnasında, hücresel kaynaklı küçük kalıntılar saptanmış olup bunlar matriks vezikülleri olarak adlandırılırlar. Kristalizasyon için başlangıç odağı olarak fonksiyon görmektedirler. Kalsiyum ve fosfat içeriğine uzamış maruziyet sonrasında VSMCs’den matriks veziküllerinin salındığı, CaPO<sub>4</sub> apatitleri ve yaygın kalsifikasyon olduğu gözlemlenmiştir. Oysa serumda bulunan bu veziküller kalsifikasyon veya kristalizasyon oluşturmaksızın dolaşmaktadırlar (53-55).

**Tablo 2.2.** Kronik böbrek hastalığında geleneksel ve geleneksel olmayan kardiyovasküler risk faktörleri (44).

Geleneksel Risk Faktörleri	Geleneksel Olmayan Risk Faktörleri
Yaşlılık	Albüminüri
Erkek cinsiyet	Hiperhomosisteinemi
Hipertansiyon	Anemi
Yüksek total kolesterol	Anormal kalsiyum/fosfor metabolizması
Yüksek LDL-kolesterol	Ekstrasellüler hacim yüklenmesi/ elektrolit dengesizliği
Düşük HDL-kolesterol	Oksidatif stres
Diyabet	İnflamasyon
Sigara	Malnütrisyon
Hareketsizlik	Trombojenik faktörler
Menopoz	Uyku bozuklukları
Kardiyovasküler hastalık öyküsü	Bozuk nitrik oksid-endothelin dengesi
Sol ventrikül hipertrofisi	Lp(a) lipoprotein

Vasküler kalsifikasyon damar duvar yapısında iki tabakada oluşmaktadır. Bunlardan önce düz kas hücrelerinin bulunduğu media tabakasında, sonrasında ise aterosklerotik plağın bulunduğu intima tabakasında oluşmaktadır. Damar kalsifikasyonu venleri etkilemez ama büyük ve orta derecedeki arterleri etkilemektedir. Damar

kalsifikasyonu arter duvarını sertleştirir ve büyük elastik arterlerin nabız hızlarını artırır. Arter duvarının sertleşmesi nabız basıncını artırır. Sol ventrikül hipertrofisine (büyük arterlerin kompliansını azaltır) ve artmış kardiyovasküler mortalite riskine neden olurlar (Şekil 2.1). KBH hastalarında medial arter kalsifikasyonu KVS mortalitesinin güçlü bir göstergesidir (56,57).



Şekil 2.1. Arteriyel intimal ve medial kalsifikasyonun klinik etkileri.

Vasküler kalsifikasyonu arttıran ve inhibe eden birçok faktör bulunmaktadır. Normal şartlarda kalsifikasyon inhibitörleri dolaşımda daha fazla bulunmaktadır. Yaş ve KBH'da bu işlem tersine döner ve kalsifikasyon inhibitörlerinin işleyişi azalırken, onu arttıran faktörlerin işleyişi artar (58). Fosforun vasküler kalsifikasyonu arttırıcı özelliği çok önemli olup, onun etkisi Pit-1 olarak adlandırılan Na/P kotransportörü tarafından kolaylaştırılmaktadır. Ca, osteopontin, osteokalsin, kemik morfogenetik proteinleri (BMP-2 ve BMP4), kemik sialoprotein'i, tip I kollajen ve alkalen fosfataz (ALP) ve birçok transkripsiyon faktörü (Cbfal/RUNX2 ve MSX-2) vasküler kalsifikasyonu arttıran etkenlerdendir (58).

### **Vasküler kalsifikasyon inhibitörleri**

Çeşitli proteinler vasküler kalsifikasyon inhibitörleri olarak bilinmektedir. Fetuin-A, plazmadaki en önemli sistemik kalsifikasyon inhibitörüdür. Apatit kristallerinin oluşmasını ve dokularda birikmesini önler. Kronik böbrek hastaları gibi vasküler kalsifikasyon için yüksek risk grubunda bulunanlarda fetuin-A düzeyinin çok düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca Osteoprotegerin (OPG)'de ayrıca vasküler kalsifikasyon inhibisyonunda rol oynar (58,59).

OPG nükleer faktör kappa B reseptör aktivatörü ligandı'na (RANKL) bağlanır ve onu inhibe eder. Osteoklast progenitörlerin olgunlaşması için gerekli olan RANK aktive olur. OPG eksikliği olan farelerde arterlerde vasküler kalsifikasyonda artış ve osteoklast aktivitesinin uyarılması ile osteoporoz bulunmuştur. OPG ve RANKL'nin vasküler kalsifikasyonda etkisinin mekanizmaları hala bilinmemektedir, ancak yeni çalışmalar BMP-4 olarak bilinen bir medyatörü vurgulamaktadır (60,61).

RANK/RANKL/OPG sistemi Makrofaj-Koloni Stimulan Faktör (M-CSF) ile birlikte kemik homeostazında kritik öneme sahiptir. Birçok osteotrofik molekül etkilerini RANKL ve/veya OPG ekspresyonu düzenlemek suretiyle göstermektedir. RANKL yapımı; kalsitriol (vitamin D), kalsiyum, parathormon (PTH), glukokortikoidler, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1, prostoglandin E2, TNF- $\alpha$ , interlökin (IL)-1, IL-6, IL-11 etkisi ile artmaktadır. Bunlardan bazıları (kalsitriol, PTH, glukokortikoidler, prostoglandin E2, IGF-1) aynı zamanda OPG yapımını da baskılamaktadır (59).

### **Fetuin A**

Hepatositler tarafından üretilen plazma glikoproteinlerinden biridir. Yaklaşık 50 yıl önce tespit edilmiştir. 60 kDa ağırlığında olup plazma konsantrasyonu 0,4-1,0 g/l'dir. Serum protein elektroforezinde  $\alpha_2$  bandının baskın elemanı olarak yer alan bir negatif akut faz reaktanıdır. Fetuin-A, ard arda dizilen sistatin, prolin ve glisinden zengin 3 zincire sahip sistein proteaz inhibitörleri üst-ailesinin bir üyesidir. Yakın zamanda tespit edilen fetuin-B'de, fetuin-A ile benzer boyut ve özelliklerdedir. Fakat fetuin-A'dan farklı olarak fetuin-B cinsiyet bağımlıdır ve serum düzeyi daha düşüktür.

Yapılan çalışmalarda hemodiyaliz uygulanan hastalarda fetuin-A düzeyi düşük olanlarda daha yüksek kardiyovasküler ve genel mortalite oranları bulunmuştur (62-64). Serum fetuin-A düzeyleri C-Reaktif Protein (CRP)'in düzeyleri ile ters orantılı bulunmuş, tüm nedenlere ve kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalitenin inflamasyonla ilişkili

prediktörü olarak tanımlanabileceği ifade edilmiştir (12). Bu glikoprotein aynı zamanda TGF- $\beta$  (Transforming growth faktör beta)'nin etkisini antagonize ederek kemik büyümesini ve yeniden yapılanmasını düzenlemektedir (65,66). Fetuin-A eksik farelerde ciddi kardiyovasküler ve yumuşak doku kalsifikasyonu geliştirmekte ve düşük serum fetuin-A konsantrasyonları kalsifikasyon skorları, arteryel sertlik ve mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur, bu KBH hastaları için bir model olabilir. Fetuin-A serumdaki kalsiyum apatit ile koloidal kompleksler kalsiprotein partikülleri (CPP) biçiminde mineralize kemik matrisi ve diğer kristal büyümesi ve kümelenmesini önleyen doymuş mineral solüsyonları için yüksek affiniteye sahiptir. Fetuin A'nın MGP (Matris Gla proteini) gibi VSMCs veziküllerinde bulunduğu gösterilmiştir (67).

Fetuin embriyonik gelişimde önemli rol alır. Fare embriyogenezi sırasında kalp, karaciğer, böbrek, sinir sistemi gibi organlarda sentezlendiği gösterilmiştir (68). İmmuno histokimyasal çalışmalar gestasyonun ilk yarısında gelişmekte olan insan pitiuter glandının kolloid materyalinde fetuin-A'nın bulunduğunu göstermiştir. Bu bulgular fetuin-A'nın gelişim boyunca homeostatik sistemlerin bir bölümü olabileceğini gösterir (69).

Fetuin-A tarafından özellikle damar düz kas hücre kalsifikasyonunun inhibisyonunda rol oynayan multipl mekanizmalar şöyle açıklanmıştır. Birinci olarak fetuin-A damar düz kas hücresi tarafından intraselüler veziküller içine alınır ve burada çözünemeyen temel kalsiyum-fosfat nükleasyonunu (yeni kristal nükleusların süpersatüre bir solüsyonda oluşumu) önler. Temel kalsiyum fosfat nükleasyonu vasküler düz kas hücre kalsifikasyonunda en erken olaylardan birisidir (yüksek ekstraselüler Ca ve P konsantrasyonları ile indüklenir). Bu noktada fetuin-A, temel kalsiyum fosfatın bir bağlayıcısı ve Ca ve P'nin solüsyon içinde çökmesinin spontan bir inhibitörü olarak işlev görür. Nükleasyon oluşursa, Ca ve P yüklü veziküller damar düz kas hücresinden salınır (intraselüller Ca fazlalığını uzaklaştırmak için koruyucu bir mekanizma). Fetuin-A, bu kalsiyum yüklü veziküllerin fagositozunu uyarır. Bu, fetuin-A'nın Ca ve P üzerine olan ikinci bir biyolojik etkisidir (serumda Ca ve P'ü stabilize etmek ve çökmesini önleme etkisine ek olarak). Son dönem böbrek yetmezliği arterlerinde ve aterosklerotik arterlerde fetuin-A'nın in vivo lokalizasyonu, bunun kalsifikasyon bölgelerinde biriktiğini göstermiştir. Bu gözlem inhibisyonun en sık damar duvarı hasarı olan bölgelerde olduğunu veya bu bölgelerde sınırlı olduğuna işaret eder. Bu bölgelerde, damar düz kas hücresi yaralanmaya yanıt olarak fenotipik olarak ayarlanır. Ek olarak, makrofajlar

aracılığıyla apoptotik cisimciklerin fagositozunu düzenleyerek antiinflamatuvar etki gösterir (64,70,71).

Stenvinkel ve arkadaşları yaptıkları çalışmada fetuin-A gen polimorfizmini (Thr256Scr) tanımladılar. Bu gen düşük fetuin-A düzeyleri ve alternatif polimorfizm taşıyan hastalara göre daha iyi prognoz ile ilişkilidir (72).

### **FGF-23 ve Ca-P metabolizması ilişkisi**

Yakın geçmişte fibroblast büyüme faktörlerinin ailesinin bir üyesi, FGF-23 (fibroblast büyüme faktörü 23) hormonu saptanmıştır. Onun bilinen fonksiyonları fosfor (P) metabolizmasında rol alması ve kalsitriol sentezi için sorumlu enzim olan  $1\alpha$  hidroksilazın inhibisyonudur (14).

Hiperfosfatem, KBH'lı hastalarda sık rastlanan bir problemdir. Yapılan çalışmalar serum fosfat düzeylerindeki ve kalsiyum x fosfat çarpımı (Ca x P) sonuçlarındaki yüksekliğin son dönem böbrek hastalarında (SDBH) artmış mortalite riskiyle ilişkilendirmektedir. Bu çalışmalarda özellikle serum fosfat düzeyleri 6.5 mg/dl'nin üzerindeki hastaların, fosfat düzeyleri daha düşük hastalara göre belirgin derecede yüksek mortalite riskine sahip oldukları gözlenmiştir. Mortalite riskindeki artış, bu hastalarda serum fosfat düzeylerinin en önemli ölüm sebeplerinden biri olan aterosklerotik komplikasyonlara katkısının olabileceğini akla getirmektedir. Aynı zamanda yüksek kan fosfat düzeyleri ve Ca x P çarpımı sonuçlarının vasküler kalsifikasyonda belirgin artışa neden olduğu bilinmektedir. Bu artışın SDBY'de hızlanmış aterosklerozun mekanizmalarından biri olduğu düşünülmektedir (73).

25OHD3 serumda bol miktarda mevcut en stabil metabolittir ve vitamin D (VD)'nin serumdaki en iyi göstergesidir. 25OHD3, daha sonra böbrekte mitokondriyal CYP27B1 hidroksilaz ( $1\alpha$  hidroksilaz enzimi) ile aktif hormon olan [1,25 dihidroksi VD3 (1,25(OH)2D3 = Kalsitriol)]'e, gıdalarla alınan VD2 (ergosterol) 1,25 dihidroksi VD2 [1,25(OH)2D2= Kalsidiol]'ye dönüşür. Böbrekteki CYP27B1 hidroksilaz enzim düzeyi, PTH tarafından kontrol edilir, PTH'nin sentezi serumdaki Ca ve P ile regüle edilir, ayrıca hipokalsemi, hipofosfatem, büyüme hormonu (GH), prolaktin (PRL) tarafından da bu enzim uyarılır. Osteositlerden kemikte salgılanan fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23), Ca mobilizasyonunu sağlamak üzere artmış olan PTH ve CYP27B1 hidroksilaz gen ekspresyonunu azaltarak 1,25(OH)2D3 sentezini süprese eder. Bu enzim, vitamin D reseptörüne çok yüksek affiniteli bir ligand olup, hedef dokularda

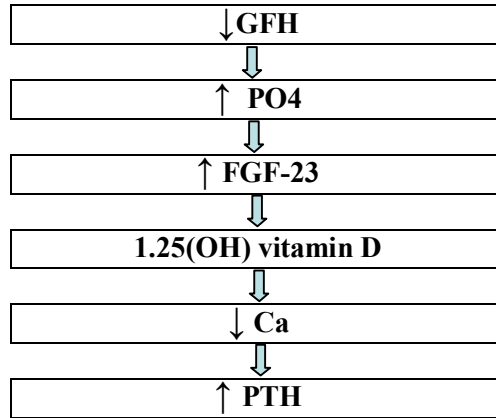
1,25(OH)2D3'ün yönlendirildiği genlerin ekspresyonunu değiştirir. Dolaşımdaki 1,25(OH)2D3 serum konsantrasyonları kaba olarak 25OHD3'ün %0.1'i kadardır. Böbrek ve bağırsaktan, Ca ve P absorpsiyonu 1,25OH2D3 tarafından artırılır. Ayrıca, hem 25OHD3, hem de 1,25(OH)2D3, 25 ve 24 hidroksilaz (CYP 24) enzimiyle, biyolojik olarak inaktif olan 24,25(OH)2D3'e dönüştürülür, suda eriyen kalsitroik asite katabolize edilir. FGF-23, CYP24 ekspresyonunu artırır (74).

Yıllarca P'un KBH olan hastalarda zararlı bir faktör olmadığına inanılmıştır, çünkü KBH olan hastalarda uzun bir süre için referans aralığında kalmaktadır. KBH'ın geç evrelerinde P artışı için olası açıklama böbrek fonksiyon kaybı fosfat retansiyonuna, hipokalsemiye, serum PTH'ında yükselmeye yol açtığı fenomeni bir kapalı teori olarak kaldı. Buna karşı teori ise PTH yükselmesi hiperfosfatemi öncesinde gözlenmekte, bu fenomenin hiperfosfatemi ile tetiklenmemesi gerektiği şeklinde belirtilmiştir.

FGF-23'ün bulunması teorinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamıştır. PTH ve FGF-23'ün etkisi yoluyla P atılımı artmış olmalıdır ve böylece onun serum seviyeleri KBH seyirinde uzun süre referans aralığı içinde sürdürülmektedir. Adaptasyon olarak PTH ve FGF-23'de yükselme, ek olarak kalsitriol seviyelerinde azalma olacaktır. Diyalize girmeyen KBH hastalarında serum FGF-23 ile kreatinin, PTH'nın serum seviyeleri arasında korelasyon olduğunu göstermiştir. Bu hormonun seviyeleri böbrek fonksiyonu azaldıkça artar. Hatta, glomerüler filtrasyon değeri 80 ml/dk'dan fazla olan hastalarda bile FGF-23 düzeyleri 1 $\alpha$ , 25 (OH)2D3 ve P tübüler reabsorpsiyonu ile negatif ilişkilidir (Şekil 2.2) (75,76).

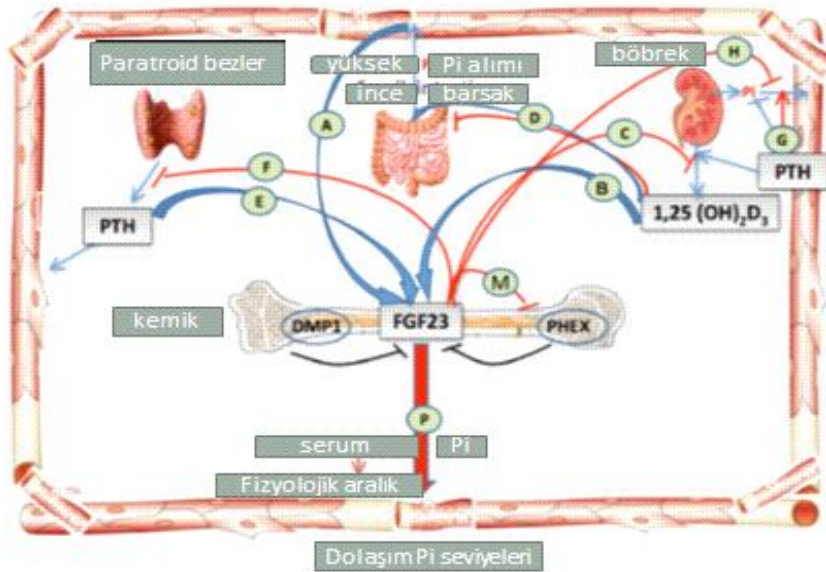
FGF-23 fosfatürik hormonu, baskın olarak osteositler tarafından sentezlenen 32 kDa büyüklüğünde bir proteindir. Temel etkinliği, böbreklerde sodyum bağımlı fosfat geri Emilimini inhibe etmektir. Bunu NaPi-II taşıyıcı proteinlerinin ekspresyon düzeylerini düşürerek sağladığı gösterilmiştir. Bunun yanında FGF-23'ün proksimal tübüllerde meydana gelen 1 $\alpha$ -hidroksilaz aktivitesi üzerine de inhibe edici bir etkisi vardır. FGF-23 hormonunun bu etkinliği sonucunda fosfatüri ve dolaşımdaki 1,25(OH)2 D seviyesinde düşme meydana gelir. 1,25(OH)2 D bileşiğinin dolaşımdaki seviyesinin düşmesi intestinal olarak fosfat Emilimini düşürür. Bu mekanizmalar aracılığıyla FGF-23 hormonu dolaşımdaki fosfat düzeyinin düzenlenmesine katkıda bulunur. FGF-23 hormonunun sentezi ve işlevi üzerinde etkin olmaları nedeniyle PHEX, MEPE ve DMP1 faktörleri de fosfor metabolizması açısından önemlidirler. Ancak bu faktörlerin FGF-23

hormonunun sentezi ve işlevi üzerine olan etkilerinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır.



**Şekil 2.2.** Sekonder hiperparatroidizm gelişimi. GFH, Glomerül filtasyon hızı; FGF-23, fibroblast growth faktör 23; PTH, parathormon (76).

Dolaşımdaki fosfat ve 1.25(OH)2D bileşiklerinin seviyelerinde meydana gelen yükselmelerin FGF-23 hormonunun sentezini arttırdığı saptanmıştır. Dolayısıyla dolaşımdaki fosfat ve 1.25(OH)2 D bileşikleri ile FGF-23 hormonu arasında karşılıklı olarak birbirini düzenleme şeklinde döngüsel bir ilişki vardır (Şekil 2.3) (77-79).



**Şekil 2.3.** FGF-23 tarafından fosfat dengesinin negatif düzenlenmesi. FGF-23 kemik sinyal faktörleri (DMP1 ve PHEX) tarafından negatif olarak ve sistemik faktörler serum Pi (fosfor), 1,25 (OH)2D3, PTH tarafından pozitif olarak regüle edilir. AH: bağırsak-kemik-böbrek-paratiroid bezi döngüleri. (A) Diyetle emilen yüksek Pi FGF-23 salgılanmasını uyarır. (B) 1,25 (OH)2D3 'de FGF-23 salgılanmasını uyarır. (C) Buna karşılık, FGF-23 böbrekten 1,25 (OH)2D3, üretimini baskılar (D) ve olası olarak 1,25 (OH)2 D3 bağımlı bağırsaklardan Pi emiliminin azaması ile sonuçlanır. (E) Ayrıca PTH FGF-23 sentezi ve salgılanmasını uyarmakta, ve (F) FGF-23 ise PTH sentezini azaltmaktadır. Sonuçta olası olarak PTH bağlı inhibisyon ile renal Pi (G) emilimi azalır. (H) Tümünün sonucu yükselen FGF-23 seviyeleri ile böbrekten Pi geri emilimi inhibe olur (fosfaturik etki). (M) Aşırı FGF-23 ile lokal olarak kemik mineralizasyonunu inhibe olur. (P) Tüm FGF-23 etkilerinin sonucu ile fazla serum fosforu fizyolojik aralığa doğru azalır (79).



KBH'lı hastaların kemik biyopsileri KBH Evre 2'li hastalarda FGF-23 ekspresyonunun zaten artmış olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte DMP1 proteini de (FGF-23'ün bir negatif regülatörü) belirgin artmış olup, bunun işleyişi hatalı olabilir ve bu yüzden inaktif olması gerektiği düşünülmektedir. Ayrıca, hafif orta KBH hastalarının prospektif çalışmalarında yüksek plazma FGF-23 düzeylerinin son dönem böbrek yetmezliğine doğru daha hızlı bir ilerlemenin ve benzer şekilde yükselmiş FGF-23 düzeylerinin diyabetik nefropatili hastalarda KBH ilerleyişinin belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (80).

FGF-23, KBH ilerlemesi, hiperparatiroidizm, ventrikül hipertrofisi ve mortalite arasındaki olasılıkla ilişkiye ek olarak yüksek FGF-23 düzeylerinin vasküler kalsifikasyon ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır (51,81).

FGF-23 fosfatürik ve 1,25(OH)2D3 seviyelerini azaltıcı etkisi için FGF reseptörü (FGFH) ailesinin 4 reseptöründen birine bağlanır. Heparin sülfat proteoglikanları ve Klotho proteini kofaktörler gibi bağlanmada etkilidir. Klotho proteini 1014 amino asit içeren tip 1 membran proteini olup, başlıca proksimal tubüllerde, paratroid bez ve beyin koroid pleksusunda eksprese edilir. FGFH'ye bağlanan Klotho proteinin daha sonra, bu reseptörlerin bir dönüşümü ile diğer FGF ailesi üyelerinden ziyade FGF-23'e bağlanma affinitesinin arttığı gözlenir. Bu yüzden Klotho ve FGFH (FGFH 1c, 3c, 4c) arasında etkileşim bu reseptörlerle FGF-23'ün renotropik etkileşimi yoluyla olup, başlıca böbrek dokusunda oluşmaktadır. FGF-23/Klotho/FGFH kompleksi ERK (extracellular signal-regulated protein kinase)'in fosforilasyonuna ve Egr-1 (early growth response factor 1)'in aktivasyonuna yol açar. Bu olaylar Na-P kotransportörlerin ekspresyonunu ve tetiklenmiş olan fosfatüriyi azaltır. FGF-23'ün etkisi siklik AMP'den bağımsız olmaktadır (75,82).

Nasrallah ve ark. 65 hemodiyaliz hastasını nonkontrast BT (bilgisayarlı tomografi) ile değerlendirerek FGF-23'ün aortik kalsifikasyon ile bağımsız ilişkili olduğunu göstermiştir (83). KBH hastalarında plazma FGF-23 düzeyi ile aortik sertlik arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar az olup, çalışmalar arasında çelişkiler mevcuttur (16,84).

### **Arteriyel sertlik**

KV sistemdeki büyük damarların fonksiyonları arteriyel sertlik, komplians ve distensibilite ile değerlendirilebilir. Arteriyel sertlik damar duvarındaki sertlik, ya da genişleme kabiliyetindeki azalma olarak tanımlanmasına rağmen genel olarak bunların

hepsi arter duvarının elastiklik özelliklerini gösteren terimlerdir. Komplians arterin genişleyebilme yeteneğini, distensibilite ise arter duvarının gerilebilirliğini ifade eder (85,86).

Arteriyel yapıda bulunan kollajen ve elastin arasında dengenin bozulması sonucu anormal kollajen yapımında artma ve elastin miktarında azalma gözlenmektedir. Bu da arteriyel sertliğe katkıda bulunur (87).

Diğer bir mekanizma ise endotel ve düz kas etkileşimi sonucu dinamik olarak arteriyel sistemin sertliğini kontrol eder, bu mekanizma musküler arterlerdeki sertliğin temel mekanizmasıdır. Ortalama arteriyel basınç ise pasif olarak bütün arteriyel sistemi etkileyerek sertliği arttırmaktadır (88).

Büyük arter hasarı, hipertansiyonla ilişkili morbidite ve mortalite için önemli bir katkı faktörüdür. Vasküler hastalık, arteriyel sertlik artışı gibi yapısal değişimlere hız vermekte ve bu değişimler nabız basıncında artışa neden olmaktadır. Yüksek nabız basıncı önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür ve esas olarak büyük arterlerde kompliyans azalmasıyla sonuçlanır (89).

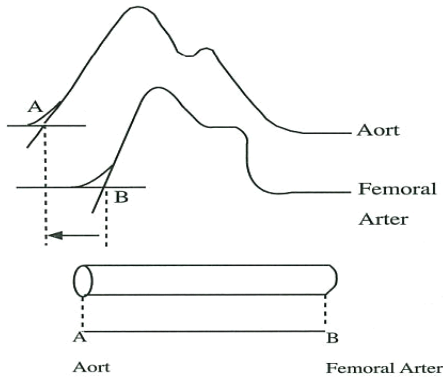
Yaş, kalp hızı ve böbrek fonksiyonu hipertansif bireylerde arteriyel sertliğin değişebilir belirteçleridir. Halbuki bazalde vasküler kalsifikasyonun olması, progresif vasküler kalsifikasyonla ilişkili olup, onun kendisi, KBH popülasyonunda arteriyel sertliğin ilerlemesi ile ilişkilidir (8,9). Anjiyografi gibi invazif yöntemler arter lümeninin kesin değerlendirilmesine ve arter duvarının yapısının analizine izin verir. Fakat oldukça kompleks ve pahalı olan bu yöntemler aynı zamanda teknik ekibe de gereksinim duyarlar. Bu yüzden geniş klinik çalışmalarda kullanılmaları kısıtlıdır. Genelde ultrason tekniklerini temel alan invazif olmayan yöntemler ise (Dupleks Echo Doppler, Echo-Tracking gibi) ultrason ya da video sinyallerinin bilgisayarlı analizi ile bazı arterlerin yapı ve fonksiyonları hakkında bilgi verebilirler. Nispeten daha basit olan bu yöntemler klinik araştırmalarda daha sık kullanılmaktadır. Basınç-çap histerezis eğrileri, arteriyel çap dalga formu, arteriyel basınç dalga formu, arter duvar kalınlığı, viskoelastik parametreler, arteriyel komplians (transmural gerilim) basıncındaki değişiklikten (dP) kaynaklanan volüm değişiklik (dV) oranı (dV/dP) ve nabız dalga hızı noninvazif olarak değerlendirilebilmektedir (90).

### **Nabız dalga hızı**

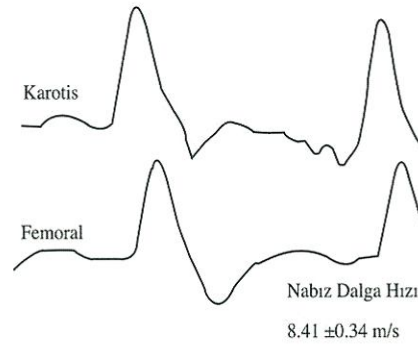
Arteriyel nabız, kalp kontraksiyonunun oluşturduğu bir dalgalandır ve kalp hızı ile aynı sıklıkta oluşur. Kanın sol ventrikülden aort kapağına doğru pompalanması ile aortada oluşan akım arteriyel ağaç boyunca pulsasyonlara sebep olur. Bu pulsasyonların çoğu “nabız” olarak düşünülür, fakat sıklıkla klinisyenler nabızı sadece büyük arterlerde palpe edilebilen arteriyel basınç olarak algırlar. Noninvazif basınç transdüserinin avantajı nabız dalgasını farklı arter bölgelerinde kaydedebilmesidir (91). Arteriyel ve arterioller sistemin özellikleri ve ventriküler kontraksiyonlara bağımlı olan pulsasyonun anlaşılması ile arteriyel hemodinamiklerin ve dalga taşınma modelinin incelenmesi önem kazanmıştır. Böylece santral ve periferik arterlerde sistolik ve diyastolik kan basınçları arasındaki ilişki belirlenmiş olup, nabız basıncının iki ya da üç dalganın süperpozisyonundan ortaya çıktığı anlaşılmıştır; birincisi kalpten perifere taşınan dalga, ikincisi periferden gelen dalganın yansıması, üçüncüsü ise kalbe yansıyan dalgadır (90). Başlangıç dalgası sol ventrikül ejeksiyonu ve arteriyel sertliğe bağlıdır. Oysaki yansıyan dalga arteriyel sertlik ve dalganın yansıdığı potansiyel bölgelerle ilişkilidir. Genç erişkinlerde arterler daha çok esnektir; bu nedenle dalganın taşınma hızı nispeten düşüktür, yansıyan dalga ise sadece diyastolde görülebilir. Daha yaşlı bireylerde arterler daha az esnektir ve nabız dalgasının hızı yüksektir, yansıyan dalga sistolik basıncın yükselen kolunda görülebilir. Nabız dalgasının şeklinde yaşla ortaya çıkan bu karakteristik değişiklikler aortik sertliğin ve nabız dalga hızının artışına bağlanmaktadır (92).

### **Nabız dalga hızı ölçümü**

Sphingomocor cihazıyla ölçülebilen nabız dalga hızı (NDH) arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde kullanılan güvenilir, tekrarlanabilirliği yüksek ve arteriyel sertlik için altın standart olan noninvaziv bir yöntemdir (93). Nabız dalga hızı; nabız dalgasının belirli bir mesafeyi aldığı süre ile tanımlanmakta olup, mesafenin zamana bölünmesiyle hesaplanmaktadır (94). Nabız dalga hızının belirlenmesi arterlerin elastik özelliklerini değerlendirmedeki en önemli metotlardan biridir. Nabız dalga hızı, belli mesafeye kadar ayrılmış bir çift arterin (karotis-femoral, brakial-radyal arterler gibi) trasesi üzerine transkutanöz olarak fikse edilmiş iki ultrason ya da basınca duyarlı transdüser kullanarak ölçülebilir (90) (Şekil 2.4a ve 2.4b).



**Şekil 2.4a.** Nabız dalga hızı ölçümü.



**Şekil 2.4b.** Bir hemodiyaliz hastasına ait karotis- femoral arter nabız dalga hızı.

Ölçülen nabız dalga hızı arteriyel duvar sertliğinin bir indeksidir Arteriyel duvarın kalınlığı ve lümen çapı değişiklikleri nabız dalga hızı ölçümünde ana unsurlardır (90,95).

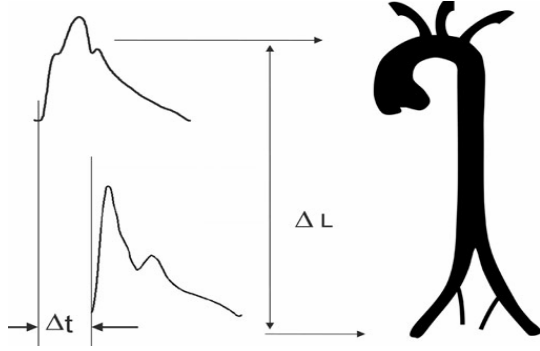
Karotis-femoral NDH, oluşan nabız dalgasının cilt üzerinden karotis ve femoral arter traselerine yerleştirilen iki adet sensör arası mesafeyi kat ettiği zaman ölçülerek hesaplanır. Nabız dalga hızı ölçümü damar yapısına göre değişmektedir. Aorta ve aortanın ilk dallarının arteriyel sertliğin patofizyolojik etkilerini en iyi yansıtmaları nedeniyle, bu noktalardan yapılan ölçümlerin, klinik olarak en değerli oldukları düşünülmektedir. Gerçekten de, değişik hasta grupları üzerinde yapılan çalışmalarda artmış NDH'nin, KVH ilişkili mortaliteyi arttırdığı ve kardiyovasküler olay gelişimini öngörebildiği gösterilmiştir (93,94).

NDH'nin en sık kullanılan SphygmoCor Pulse Wave Velocity System Cihazı kullanılarak belirlenen prognostik öneme sahip 2 parametresi; NDH (Pulse wave velocity) ve Augmentation Index (AI)'tir. Son dönemde NDH kullanımının daha iyi bir gösterge olacağı belirtilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda NDH ölçümü değerlendirmeye alınmıştır. Karotis-femoral NDH'nin ölçümü direkt bir ölçüm olup model olarak propagative (yayımcı) modele uymaktadır. Karotis-femoral NDH'nin epidemiyolojik çalışmalarda kardiyovasküler olayların bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (93). Karotis-femoral NDH'nin 24-62 yaşlar arası sağlıklı bireyler için belirlenmiş normal değerleri 6-10 m/sn arasındadır (95).

Karotis- femoral NDH ölçülürken genellikle sağ kommon karotis ve sağ femoral arter kullanılır. Basınç, doppler ya da farklı dalgalar kullanılabilir. Dalgalar arasındaki mesafe (D) yüzeyel alana uyarlanmış olup kayıt alınan noktalar arasındaki mesafe

ölçülerek hesaplanır. Böylece  $NDH = D$  (metre) /  $\Delta t$  (saniye) olarak hesaplanır (Şekil 2.5) (90,93,96).

Karotid arter



Femoral arter

**Şekil 2.5.** Nabız dalga hızı (NDH)'nın hesaplanması.  $\Delta t$  (sn),  $\Delta L$ (m).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hastalar

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı Polikliniklerinde gerçekleştirilmiştir. Nefroloji Bilim Dalı Polikliniğinde kronik böbrek hastalığı tanısı alıp düzenli takipte olan kronik böbrek hastalığının farklı evrelerindeki hastalar ve sağlıklı kontrol gurubu dahil edilmiştir. Kronik böbrek hastalığı GFH göz önüne alınmaksızın, en az 3 aydır olan böbrek hasarının, patolojik, biyokimyasal veya radyolojik olarak gösterilmesi veya böbrek hasarı göz önüne alınmaksızın, GFH'nin 3 aydan daha uzun süreli olarak  $60 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ 'den az olması olarak (17) tanımlandı. Kontrol grubundaki sağlıklı bireylerin fizik muayeneleri tamamen normal olup, herhangi bilinen bir sağlık problemi bulunmamaktadır. Hastaların kreatinin klirensleri MDRD formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Hastalar GFH'ye göre 5 evreye ayrılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Hasta grubu için kronik böbrek hastalığı olması,
- Sağlıklı grup için herhangi bilinen bir hastalığı olmaması.

Her 2 grup için;

- 18 yaş üstünü doldurmuş olmak,
- Yaş ve cinsiyet uyumlu olması,
- Çalışmaya katılma onam formu alınmış olan bireyler.

Aşağıdaki durumlardaki hastalar hariç tutuldu:

- İmplant edilmiş donanımı olan atrio-ventriküler blok, 2. yada 3. derece blok,
- Kalp pilleri,
- Dakikada  $< 40$  ya da  $> 160$  atım, sinoatriyal depolarizasyon,
- Atriyal fibrilasyon yada flutter,
- Talimatlara uyumayan bilinçsiz yada ruh sağlığı bozuk hastalar,
- Kanseri olması,
- Son üç ay içinde herhangi bir nedenle hospitalize edilen hastalar,
- Son bir ay içinde cerrahi operasyon ve travma öyküsü olması,
- Semptomatik ve dekompanse karaciğer hastalığının olması,
- Aktif enfeksiyonun bulunması.

Çalışmaya 52 kronik böbrek hastası (26 erkek ve 26 kadın) ve 31 (15 erkek; 16 kadın) sağlıklı birey kontrol grubu olarak; toplam 83 birey dahil edilmiştir.

Araştırmaya katılan tüm hastalar ve sağlıklı gönüllüler bilgilendirilerek, onay formları alındı. Tüm hastalar ve sağlıklı bireylerin biyokimyasal parametreleri, çalışmaları, demografik özellikleri kendilerinden ve hasta dosyalarından alınarak kaydedildi. Fizik muayeneleri yapıldı. Beden kitle indeksi [vücut ağırlığı (kg)<sup>2</sup> x boy(cm)<sup>2</sup>] formülü kullanılarak hesaplandı. Hastaların sistolik ve diastolik kan basınçları 5 dakikalık dinlenme periyodundan sonra sağ brakiyal arterden civalı manometre ile ölçülmüştür.

### **3.2. Etik Kurul Onayı**

Çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na sunulmuş olup; 19.03.2012 tarih ve 40 karar numarası ile onaylandı.

### **3.3. Yöntem**

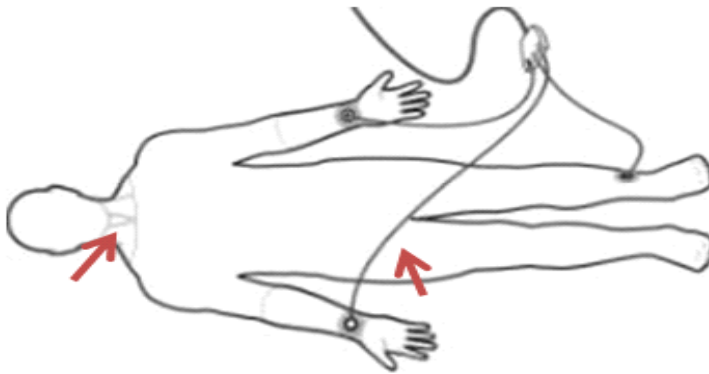
Serum fetuin A ve plazma FGF23 düzeyleri, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kitleler kullanılarak ölçülmüştür. Kitleler 2-8°C'de muhafaza edilmiştir. Kan örnekleri santrifüj edildikten sonra analiz yapılana kadar -80°C'de saklanmıştır.

Fetuin-A ve FGF-23 analizi için hastalardan etilendiamin tetraasetat (EDTA)'lı santrifüj tüplerine 5 ml hacminde tam kan alındı. Oda ısısında 20-30 dk içinde kanın pıhtılaşmasını takiben soğutmalı santrifüjde 4±2°C'de 2500-3000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek serum ve plazma elde edildi. Serum ve plazma örnekleri -80°C'da saklandı. Fetuin-A düzeyi için "Human Fetuin-A ELISA (Adipo Bioscience, Inc. ABD)" kiti kullanıldı (97). Testin yapılacağı gün "fetuin-A ELISA" testi için serum örnekleri toplamda 1/400.000 oranında sulandırılarak çalışıldı. "ELISA" okuyucusunda 450 nm'de değerlendirildi. Örneklerin konsantrasyonları insan Anti Human Serum Globulin (AHSG) / Fetuin-A'nın standart eğrisinden okunmuştur. Takiben gerçek konsantrasyonlar hesaplanmış ve konsantrasyonlar standart eğri kullanılarak µg/ml olarak ölçülmüştür.

Örneklerde plazma FGF-23 düzeyleri Human FGF-23 ELISA kit (Millipore Corp, ABD) ile (98) ölçüldü. “ELISA” okuyucusunda 450 nm’de değerlendirildi. Örneklerin konsantrasyonları standart eğrisinden okundu ve gerçek konsantrasyonlar hesaplandı. Konsantrasyonlar standart eğri kullanılarak pg/ml olarak hesaplanmıştır.

Ölçüm için SphygmoCor (Atcor, Sydney; Avustralya) marka arteriyograf cihazı kullanıldı (99). Gönüllüler en az 5 dakika dinlenme sonrası ve son 30 dakika içerisinde sigara ya da kafeinli içecek almamış olacak şekilde, ölçüm için ayrılmış sessiz bir odada dış uyaranlardan uzak duracak şekilde bir sedyeye yatırıldı. Karotis ve femoral ölçüm yerleri arası mesafe elastik bir metre yardımı ile saptandı ve cihazın program kısmına kaydedildi.

Küçük, zayıf basınç değişikliklerini arteriyografin yüksek çözünürlükteki basınç sensörleri sezebilecek güçtedir ve bunu takiben de özel bir tonometre ile bunlar güçlendirilip taranmaktadır. Tonometre aracılığıyla elde edilen sinyaller kızıl ötesi, kablosuz iletişim ağı ile bilgisayara aktarılmaktadır. Önce karotis hemen sonrasında da femoral alanlardan EKG eşliğinde ardışık nabız dalgası kaydı yapıldı Cihaz tarafından 10 kardiyak siklusun ortalaması alındı, her iki ölçüm alanında EKG’deki R dalgası ile nabız ayağı arası zaman ölçüldü, zaman gecikmesi (transit zamanı) hesaplandı ve total mesafeye bölünerek NDH hesaplanarak sonuçlar m/sn  $\pm$  standart sapma şeklinde sunuldu. Tanometre ilk ölçüm için karotid, ikinci ölçüm için femoral arterin üstüne yerleştirildi (Şekil 3.1) (100).



**Şekil 3.1. Nabız dalga hızı (NDH) ölçümü.**



### 3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 18,0 programıyla yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde ile ifade edildi. Dağılım örneğine uygun olacak şekilde sürekli değişkenlerin analizi için Mann-Whitney U, iki grup ortalamasının karşılaştırılmasında bağımsız örneklerde t testi (independent samples t test) kullanıldı. Üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında ANOVA testi, gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılıma uygun olmayan verilerin analizinde nonparametrik testlerden yararlandı. İki grup ortalamasının karşılaştırılmasında bağımsız örneklerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için Chi-Square Testi yapıldı. Sürekli değişkenler arası ilişki Spearman Korelasyon analizi ile incelendi. Korelasyon saptanan parametreler için lineer regresyon analizi ile model oluşturuldu. İstatistiksel analizler yapılırken sonuçlar %95 güven aralığında, p değeri  $<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya hasta grubunda kronik böbrek hastalığının farklı evrelerinde 26 erkek, 26 kadın; 52 kronik böbrek hastası ve kontrol grubuna 16'sı erkek 15'i kadın olmak üzere 31 sağlıklı birey olarak toplam 83 birey dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Çalışmaya dahil edilen bireylerine demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Çalışmaya dahil edilen bireylerin demografik ve klinik özellikleri.

Değişken	Hasta grubu	Kontrol grubu	P değeri
Cinsiyet, Erkek Sayı	26/52	15/31	> 0.05
Yaş, yıl	48±16 (18-75)	46±13 (23-73)	> 0.05
GFH ml/dk/1.73 m <sup>2</sup>	50,81±5,58	104±19	< 0.05
VKİ (kg/m <sup>2</sup> ) ort. ± SD (Min-Max)	26,7±4, (16,9-42,2)	26,6±4,7 (17,537,1)	> 0.05
SKB (mmHg) (ort. ± SD)	127±16 (90-170)	116±11 (80-130)	< 0.005
DKB (mmHg) (ort. ± SD)	82±9 (60-100)	76±7 (60-90)	< 0.005

GFH:Glomerül filtrasyon hızı, VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, ort. ± SD; ortalama ± standart sapma, Min-Max:Minimum- Maksimum)

Hasta grubunda Evre 1'den 9 (%10,8), Evre 2' den 11 (%13,3), Evre 3'den 9 (%10,8), Evre 4'den 12 (%14,5) ve Evre 5'den 11 (%13,5) kronik böbrek hastası mevcuttu. Hasta grubunun yaş ortalaması 48±16 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 46±13 yıl idi.

Evre 1 hastalarının yaş ortalaması 37,2; Evre 2 hastalarının 53,9; Evre 3'ün 60,6; Evre 4'ün 46,5 olup, Evre 5 hastalarının yaş ortalaması ise 43,1 idi. Tüm evrelerde cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu ( $p < 0,05$ ). Hasta ve kontrol grubunun sırasıyla ortalama sistolik kan basınçları 127±16 mmHg ve 116±11 mmHg; diyastolik kan basınçları 82±9 mmHg ve 76±7 mmHg olarak saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.1).

Hasta grubunun ortalama GFH'si 50,8±5,6 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olup, kontrol grubu normal böbrek fonksiyonuna (GFH>90 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>) sahipti. Hasta grubunun 11 (%22)'inde diyabet, 41 (%80)'inde hipertansiyon (%80), 25 (%49)'inde hiperlipidemi, 27 (%52)'sinde sigara öyküsü mevcuttu.

Hasta grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında vücut kitle indeksi (VKİ) açısından istatistiksel olarak fark yoktu ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.2.** Çalışmaya dahil edilen bireylerin laboratuvar özellikleri.

Değişken	Hasta grubu	Kontrol grubu	P değeri
Glikoz mg/dL	101±32	91±8.7	>0.05
Kreatinin (mg/dL)	2.8±2.7	0.8±0.16	< 0.05
Ürik asit (mg/dl)	6.29±1.36	4.6±1.2	< 0.001
GFH (ml/dk)	50.8±40.2	104±19	< 0.05
Total protein(g/dl)	6,8±0,9	7.2±0.5	< 0.05
Albümin (g/dl)	4.35±0.55	4.5±0.3	>0.05
İdrar protein/kreatinin (mg/mg)	0.967±1.473	89±39	< 0.05
Hb g/dl	12.5±1.93	13±1.3	> 0.05
Htc (%)	38.3±6.07	38±4.3	> 0.05
CRP (mg/L)	0.48±0.64	0.3±0.4	>0.05

Çalışmaya dahil edilen bireylerin laboratuvar verileri Tablo 4.2. ve Tablo 4.3’de verilmiştir. Her iki grupta glukoz, total kolesterol, total protein, albumin, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol parametreleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlemlendi ( $p>0,05$ ).

Trigliserid, VLDL-kolesterol, ürik asit parametreleri hasta grubunda daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p$  değerleri sırasıyla; =0,004; =0,005 ve <0,001). Ca düzeyleri açısından her 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Fosfor, Ca x P ve PTH değerlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında; hasta grubunda bu değerler daha yüksek saptanmış ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p$  değerleri sırasıyla: <0,001; <0,001 ve <0,005). Ayrıca, hasta grubunda idrarda protein miktarı ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ( $p<0,001$ ).

**Tablo 4.3.** Çalışmaya dahil edilen bireylerin laboratuvar özellikleri.

Değişken	Hasta grubu	Kontrol grubu	p değeri
Kolesterol (mg/dl)	204±57.9	190±41	> 0.05
Trigliserid (mg/dl)	160±83.7	125±89	< 0.05
VLDL (mg/dl)	31.7±16.8	25±18	< 0.05
LDL (mg/dl)	124±52.9	118±31	> 0.05
HDL(mg/dl)	48.8±12.4	49±15	> 0.05
Kalsiyum (mg/dl)	9.48±0.59	9.7±0.4	> 0.05
Fosfor (mg/dl)	4.32±1.45	3.3±0.6	< 0.05
Ca x fosfor (mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> )	41±14.6	32±5.9	< 0.05
PTH (pg/ml)	168±362	48±19	<0.05

Hasta ve kontrol grupları arasında hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc) ve CRP düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Hasta ve kontrol gruplarında FGF-23, fetuin-A ve nabız dalga hızı (NDH) sonuçları Tablo 4.4’de gösterilmiştir.

Hasta ve kontrol gruplarının fetuin-A düzeyleri ortalaması  $227,6\pm 82$  ng/mL ve  $291\pm 128$  ng/mL idi ( $p<0,001$ ). Hasta grubunun FGF-23 düzeyleri ortalaması  $485,7\pm 806,5$  pg/mL iken, kontrol grubunun  $181,8\pm 29,28$  pg/mL idi ( $p<0,001$ ).

Hasta grubunun NDH ölçümleri ortalaması  $7.9\pm 2.1$  m/sn bulunmuşken, kontrol grubunun  $6.1\pm 1.1$  m/sn olarak tespit edildi ( $p<0.001$ ), (Tablo 4.5).

**Tablo 4.4.** Hasta ve kontrol gruplarının FGF-23, fetuin-A ve NDH sonuçları.

Parametre	Hasta Grubu ort. $\pm$ SD	Kontrol Grubu ort. $\pm$ SD	P değeri
FGF-23 (pg/mL)	$485,7\pm 806,5$	$181,8\pm 29,2$	$p<0.001$
Fetuin-A (ng/mL)	$227,6 \pm 82$	$291\pm 128$	$p<0.001$
NDH (m/sn)	$7.9\pm 2.1$	$6.1\pm 1.1$	$p<0.001$

FGF-23, NDH ve fetuin-A parametreleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark mevcuttu ( $p<0.001$ ), (Tablo 4.4).

Evre 1 ( $n=9$ ) hastalar ile Evre 5 ( $n=11$ ) hastalar karşılaştırıldığında VKİ, yaş ve kan basınçları açısından istatistiksel olarak fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.5). Biyokimyasal özelliklere bakıldığında her iki grupta glukoz, total protein, albumin total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, VLDL-kolesterol, ürik asit parametreleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). HDL-kolesterol değerleri Evre 5 hastalarda daha düşük saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,01$ ).

**Tablo 4.5.** Evre 1 ile Evre 5 hastaların klinik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.

Değişken	Evre 1	Evre 5	Evre 5 P değeri
Yaş, yıl	37,2±15,3	43,2±16,1	>0.05
VKİ (kg/m <sup>2</sup> ) (ort. ± SD)	26,1±2,9	24±5,1	> 0.05
SKB (mmHg) (ort. ±SD)	116,1±6	124,5±16,4	> 0.05
DKB (mmHg) (ort. ±SD)	81,7±5	77,3±6	> 0.05
Glikoz (mg/dL)	116±59	92,4±16,1	> 0.05
Kreatinin (mg/dL)	0,7±0,2	7,3±2,4	< 0.001
GFH (ml/dk)	119±23	8,7±3,2	< 0.001
Ürik asit (mg/dl)	5,3±1,1	6,1±1,1	> 0.05
Total protein (g/dl)	6,7±0,6	7±1,1	> 0.05
Albümin (g/dl)	4,4±0,4	4,5±0,6	> 0.05

Ca düzeyleri düzeyleri açısından her 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ( $p>0,05$ ); fosfor ,  $Ca \times P$  ve PTH değerleri karşılaştırıldığında Evre 5 hasta grubunda bu değerler daha yüksek saptanmış olup, Evre 1 hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (sırasıyla p değerleri  $<0.001$ ;  $<0.003$  ve  $<0.001$ ).

**Tablo 4.6.** Evre 1 ile Evre 5 hastaların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.

Değişken	Evre 1	Evre5	P değeri
Kolesterol (mg/dl)	217,1±38	198,5±47	> 0.05
Trigliserid (mg/dl)	129,9±78,8	185±96,3	> 0.05
VLDL (mg/dl)	25,8±15,8	36,7±19,1	> 0.05
LDL (mg/dl)	126,3±39,5	119,2±45,4	> 0.05
HDL (mg/dl)	59,8±12,1	42,3±12,1	< 0.01
Kalsiyum (mg/dl)	9,6±0,4	9,5±0,7	> 0.05
Fosfor (mg/dl)	3,9± 0,6	6,1±1,7	< 0.001
Ca x fosfor (mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> )	37,1±5,3	58,8±18,3	< 0.003
PTH (pg/ml)	43,7±15,1	503,9±704,7	< 0.001
Hb g/dl	13,8±1,9	10,6±1,8	< 0.003
Htc (%)	42,2±5,5	31,9±5,9	<0.003
CRP (mg/L)	0,24±0,3	0,56±0,6	>0.05

Evre 5 hasta grubunda Hb ve Htc deęerleri daha dūřuk saptanmıřken, Evre 1 grubundan istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıřtı (p deęerleri <0.003). Fakat CRP dūzeyleri açısından her 2 grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.6).

Evre 1 hastalar ile Evre 5 hastalarının FGF-23 konsantrasyonları ortalamaları açısından (sırasıyla 181,2±16.82 ve 1519.273±1343.66 pg/mL) aralarında anlamlı fark saptanmışken (p<0.001), NDH (6,8±1,8 ve 7,4±2,7) ve fetuin-A konsantrasyonları (264,4±95,6 ve 272,82±102.2 ng/mL) için anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 4.7).

Evre1-4 prediyaliz hastalar (n=41) ile Evre 5 (n=11) hemodiyaliz hastaları karşılaştırıldığında FGF-23 seviyeleri ortalaması Evre 5 hastalarda daha yūsek saptanırken istatistiksel olarak ilişki anlamlı bulunmuştur (p<0.001). Fakat bu 2 grup arasında, Fetuin-A ve NDH açısından istatistiksel olarak ilişki gōzlenmemiřtir (p=0.071 ve p= 0.209).

**Tablo 4.7.** Evre 1 ve Evre 5 hasta gruplarında FGF-23, fetuin-A ve NDH sonuçları.

Parametre	Evre 1 Grubu ort. ± SD	Evre 5 Grubu ort. ± SD	P değeri
FGF-23 (pg/mL)	181,2±16.82	1519,273±1343.66	< 0.001
Fetuin-A (ng/mL)	264,4±95,6	272,8±102,2	> 0.05
NDH (m/sn)	6,8.±1,8	7,4±2,7	> 0.05

Tūm hasta grubunda univariate analizde NDH ile (yař r=0.7, p< 0.001) serum albūmini ile negatif korelasyon (r=-0.26, p<0.05) gōzlenirken, total kolesterol (r=0.38, p< 0.005) ve LDL-kolesterol (r=0.37, p< 0.005) dūzeyleri ile anlamlı pozitif korelasyon gōzlendi. Hasta grubunda NDH ile fetuin-A, FGF-23 ve dięer parametreler açısından aralarında anlamlı iliřki saptanmadı.

Univariate analizde NDH ile anlamlı korelasyonu bulunan parametreler multipl regresyon analize tabi tutulduęunda NDH ile yař, serum albūmini, total kolesterol ve LDL-kolesterol arasındaki iliřki anlamlılıęını korudu (Multipl R= 0.767, dūzeltiimiř R2= 0.589, F= 22.90, p<0.001).

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Kronik böbrek hastalarında kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm riski renal replasman tedavisi gerektirme riskinden daha fazladır. Kronik böbrek hastalığı (KBH)'nın evresi arttıkça mortalite oranı da artmaktadır (16). Aterosklerozun derecesi ile kardiyovasküler mortalite ve morbidite riski arasında pozitif bir ilişki vardır (101).

Artmış arteryel sertliğin; kardiyak pulsasyonların aortaya yansımaları gösteren fonksiyonlarında azalma ve/veya kronik olarak arteryel kan basıncında yükselmeleri içeren farklı mekanizmalar yoluyla böbrek fonksiyonlarında bozulmayı hızlandırdığı düşünülmektedir (102). Arteryel sertlik, kardiyovasküler olayların ve mortalitenin bağımsız bir göstergesidir. Aterosklerozun erken belirleyicisi olan ve kardiyovasküler risk faktörleri ile sıkı korelasyon gösteren aortik arteryel sertlik, nabız dalga hızı (NDH) ile değerlendirilebilmektedir. Bu yöntem büyük arterlerin yapısal özelliklerinin ve işlevlerinin non-invaziv olarak değerlendirilmesini sağlayabilmektedir (101). Sphygmocor cihazıyla ölçülebilen nabız dalga hızı arteryel sertliğin değerlendirilmesinde kullanılan güvenilir, tekrarlanabilir ve arteryel sertlik için altın standart olan bir yöntemdir (91). Karotis-femoral NDH ile ölçülebilen aortik NDH'nin arteryel sertliği direkt ölçtüğü düşünüldüğü (94) son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ve KBH'lı hastalarda tüm nedenli kardiyovasküler mortalite ve olayların bağımsız bir belirleyicisi olduğu düşünülmektedir (103-105).

Zoungas ve arkadaşlarınınca (106) yapılan 207 erişkin KBH'lı hastayı kapsayan bir çalışmada yüksek NDH değeri kardiyovasküler sonuçları belirleyen tek bağımsız değişken olarak tespit edilmiştir. Makita ve ark.'nın yaptığı diğer bir çalışmada arteryel duvarın intimal duvar hastalığı olmaksızın ve geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak erken evrelerde KBH hastalarında bile arteryel sertliğin arttığı gösterilmişti (107). Wang ve ark. tarafından yapılan çalışmada yaş uyumlu kontrollerle ve Evre 1-2 KBH hastaları karşılaştırıldığında daha ileri evreye (KBH Evre 3-5) ilerlemeyle NDH'nin giderek artış göstermesi önemliydi ve çok değişkenli analizde de NDH ve glomerul filtrasyon hızı (GFH) arasında bağımsız ilişki desteklenmişti (108). Mourad ve ark. hafif böbrek yetmezliğinde kreatinin klirensi ve karotis-femoral NDH arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (109). Yakın zamanda Sengstock ve ark. geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ile karşılaştırıldığı zaman arteryel sertliğe eGFH'nin katkısının klinik olarak anlamlı olmadığını yayınladılar (110). Framingham

sonucu kohortuyla bağlantılı longitudinal bir çalışmada kesitsel analizde eGFH ile hafif-orta şiddette böbrek hastalığı olan ve olmayan bireyler arasında arteriyel sertlik açısından bir fark olmadığını bildirmişlerdir (111).

Bizim de, çalışmalardakilere benzer olarak kronik böbrek hastaları grubumuzda; sağlıklı kontrol grubuna göre Sphingomocor cihazıyla ölçtüğümüz karotis-femoral NDH anlamlı olarak yüksekti. Bu durum kronik böbrek hastaları olgularımızda aterosklerozun ve arteriyel sertleşmenin varlığını göstermektedir. Çalışmalarda bazı çelişkiler olup, biz çalışmamızda NDH ile kronik böbrek hastalarında GFH arasında önemli bir ilişki bulmadık. Ayrıca, Evre 1 ve Evre 5 hastalarımız arasında NDH açısından anlamlı bir fark yoktu. Bunun nedeni; belki de hasta sayısının az olması ve eşlik eden komorbitelerin katkılarından dolayı olabilir.

Antihipertansif ilaçlar; özellikle anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri, beta-blokerlerin arteriyel esnekliği değiştirebildiği bildirilmektedir (112-114). Bundan dolayı antihipertansif ilaç alan hastaların NDH seviyeleri düşük bulunmuş olabilir.

Çalışma grupları kan basıncı parametreleri yönünden incelendiğinde Evre 1 ve 5 hasta gruplarının ortalama değerlerinin arasında fark olmadığı bulunmuştur. Hasta grubunun kan basıncı ortalamaları ile NDH arasında bir ilişki saptayamadık. Bununla beraber, KBH grubunda kan basıncı yüksekliği için hastalar almakta oldukları tedavilerini almaya devam etmiştir. Bu sonuçlara antihipertansif tedavilerin katkısı olmuş olabilir.

Yaşlılık arteriyel sertlik için önemli bir faktördür. Yaşlı insanlar arteriyel elastik lamina kaybına ve vasküler duvarda kollajen birikimine yatkındırlar. KBH hastaları yaş ve kan basıncı uyumlu normal renal fonksiyona sahip hastalarla karşılaştırıldığında arteriyel sertliğe daha yatkındır. Hipertansiyon ve hiperlipidemi, üremi gibi geleneksel risk faktörlerinin bu bulguda rol oynadığı gözlenmiş olup mineral metabolizması değişiklikleri ve arteriyel kalsifikasyon olası olan ilişkili mekanizmalar arasındadır (115-117).

Arteriyel sertlik arteriyel duvarın bileşimi ile parsiyel olarak saptanmaktadır. Böbrek yetmezliğinde medyada ve aterosklerotik plaklarda aşırı kalsifikasyon olmaktadır. Damar duvarında kalsifikasyon olayı böbrek yetmezliğinde görülen sadece kalsiyum ve fosfor konsantrasyonlarında değişimin pasif sonucu olmayıp ayrıca hücrel olayların kompleks değişimi ve fetuin-A gibi dolaşımdaki proteinler ile kontrol edilmektedir (10,11).



Fetuin-A bir kalsifikasyon inhibitörü olup, hem dolaşım da sistemik hem de damar duvarında lokal olarak Ca-PO<sub>4</sub> apatit çöküntüsü oluşmasını engellediği gösterilmiştir (118).

FGF-23 osteoblastlardan sentezlenen fosfatürük etkiye sahip bir hormondur. Çeşitli çalışmalarda FGF-23'ün KBH'da anormal kemik metabolizması ile ilişkili olduğu ve SDBY'li ve kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda, yüksek FGF-23 konsantrasyonlarının artmış vasküler kalsifikasyon, sol ventrikül hipertrofisi ve artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkisi olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiş bulunmaktadır (119-123).

Kronik böbrek hastalarında GFH düştükçe, fosfor yükseldikçe ve PTH arttıkça FGF-23 düzeyi de artmaktadır (15).

Kronik böbrek hastalarında özellikle Sphingomocor cihazıyla ölçülebilen altın standart olan karotis-femoral NDH ölçümü ile değerlendirilen arteriyel sertlik ile FGF-23 ve fetuin-A düzeyleri arasındaki ilişki ile ilgili yapılmış çalışmalar sınırlıdır.

Biz de çalışmamızda kronik böbrek hastalığı olan hastalarda arteriyel sertlik ile FGF-23 ve fetuin-A düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemeyi hedefledik.

Düşük serum fetuin-A'nın KBH ve SDBY'de artmış vasküler kalsifikasyonun hızlanması ve artmış kardiyovasküler olaylar ile ilişkili olduğu daha önceden gösterilmiştir. Buna rağmen bu ilişki klinik ve biyokimyasal anormalliklerin daha şiddetli olduğu ve kardiyovasküler hastalık (KVH) prevalansının daha yüksek olduğu SDBY hastalarının kohortlarında daha tutarlı görülmüştür (118). Hermans ve ark.'nın yaptıkları çalışmada serum fetuin-A düzeyi yönünden SDBY hastaları ile kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır. Ayrıca bu grup hastalardaki aort sertliği ile serum fetuin-A düzeyleri arasında da ilişki bulunmamıştır (124). Ix ve ark.'nın kreatinin klirensine göre evrelendirdikleri, orta ve ılımlı kronik böbrek hastalığı olan hastalarda yapmış oldukları çalışmalarında, hastaların serum fetuin-A düzeylerine bakılmış ve gruplar arasında serum fetuin-A düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (125).

Kuz'niar ve ark.'nın erişkin diyaliz öncesi ve diyaliz tedavisi alan KBH hastalarında yaptıkları çalışmada, serum fetuin-A düzeyinin kontrolle karşılaştırıldığında tüm gruplarda anlamlı şekilde düşük olduğunu saptanmış ve bunu üremik ortama bağlı kronik inflamasyonla ilişkilendirmişlerdir (126). Smith ve ark.'nın Evre 3-4 KBH hastalarında yaptıkları çalışmada total serum fetuin-A konsantrasyonları ile aortik NDH ölçümleri arasında önemli bir ilişki saptayamamışlar; fakat yüksek CPP (calciprotein

particles) ve fetuin-A seviyeleri ile aortik NDH artışı arasında bağımsız ilişki gözlemlenmiştir (127).

Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada; 124 hastada fetuin-A'nın da aralarında olduğu yeni biyomarkırlarla yapılan çalışmada 102'si diyaliz hastası olmak üzere Evre 3-5 KBH hastalarında fetuin- A ve NDH ölçümleri arasında önemli bir ilişki saptayamamışlar, fakat fetuin-A mortalite ile ilişkili bulunmuştur (118). Ford ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada diyabetik olmayan Evre 3-4 KBH hastalarında fetuin A'nın arteriyel sertliğin ilerlemesi için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (13). Roos ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada normal böbrek fonksiyonuna sahip erkeklerde NDH artışı ile fetuin-A arasında ters ilişki olup; artmış arteriyel sertlik için fetuin-A'nın bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiş, fakat bayanlarda gösterilememiştir (128).

Talib ve ark.'nın yakın zamanda 63 hemodiyaliz hastasında yaptıkları çalışmada fetuin-A seviyelerinin ankle-brachial pulse wave velosite (baNDH), aortik kalsifikasyon skoru (AOCS), sol atrial volüm indeksi (LAVI), sol ventrikül kitle indeksi (LVMI) ile anlamlı şekilde negatif korelasyonu gözlenmişti. Bu yüzden fetuin-A'nın hemodiyaliz hastalarında sol ventrikül diastolik disfonksiyonuna aracılık edebileceği belirtilmişti (129).

Renal replasman tedavisi başlanan 258 hastalık bir çalışmada düşük fetuin-A seviyelerinde kardiyovasküler ve tüm nedenlerle mortalitenin artmış olduğu görülmüştür (72). Yakın zamanda yapılan çeşitli çalışmalarda SDBY'li hastalarda arteriyel sertlik ve kardiyovasküler mortaliteye karşı fetuin-A'nın koruyucu rolü olduğu yayınlanmıştır (50,72,130,131).

Yapılan çalışmaların çoğunda KBH'nın tüm evrelerinden hastalar bulunmamaktaydı. Fakat, bizim çalışmamızda KBH grubunda tüm evrelerden hastalar mevcuttu. Fetuin-A ile arteriyel sertlik arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalardaki değişik sonuçlar olmakla birlikte biz de çalışmamızda birçok çalışmada olduğu gibi, kronik böbrek hastalarında arteriyel sertliği gösteren nabız dalga hızı ile fetuin-A arasında ilişki saptayamadık. Ama çeşitli çalışmalarda gösterildiği gibi KBH hastalarında fetuin-A düzeylerini düşük bulduk ve bu da düşük fetuin-A konsantrasyonları olan kronik böbrek hastalarımızın sağlıklı kontrollere göre kardiyovasküler mortalite riskinin artmış olduğunun belirleyicisi olabilir. Biz, Evre 1 ve 5 hastaları arasında fetuin-A konsantrasyonları açısından anlamlı bir fark tespit etmedik.

FGF-23 hormonunun seviyeleri böbrek fonksiyonu azaldıkça artmakta olup (75) biz de KBH hastalarında sağlıklı kontrollere göre FGF-23 konsantrasyonlarını yüksek bulduk. Bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında ortalama FGF-23 düzeyi normal üst limitin 24 kat üstünde saptanmıştır (132). Diyaliz hastalarında FGF-23 düzeylerinin yüksek olduğunu belirten başka çalışmalar da mevcuttur (51). Biz de, prediyaliz grubu ile karşılaştırdığımızda diyaliz grubunda oldukça yüksek FGF-23 düzeyleri bulduk.

Manghat ve ark.'nın yapmış oldukları 145 (74 E,71 K) Evre 1-4 prediyaliz hastasında digital volüme pulse (DVP) ölçümü analizi ile değerlendirdikleri arteryel sertlik ile MGP (matriks Gla protein), fetuin-A ve FGF-23 arasında ilişki bulamamışlardır (84).

Önceden yapılan çalışmalarda diyaliz hastaları arasında yüksek FGF-23 seviyeleri ile mortalite artışı arasında ilişki ile beraber KBH hastalarında FGF-23'ün kötü olayların yeni bir prediktörü olabileceği belirtilmiştir. 10.044 hemodiyaliz uygulanan hastanın prospektif kohort çalışmasında serum fosfor seviyeleri ve diğer bilinen risk faktörlerinden bağımsız olarak diyalizin başlangıcında FGF-23 seviyelerinde artış daha yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Serum fosfor seviyelerinin katkıda bulunduğu risk ile karşılaştırıldığında FGF-23 ile ilişkili mortalite riski daha büyük olduğu belirtilmiştir (51,133).

Yakın zamanda 3879 Evre 2-4 KBH hastasında yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmada yüksek FGF-23 seviyesinin mortalitenin artmış riski ile ilişkisinin olduğunu saptamışlar, GFH 30 – 44 ve  $\geq 45$  olanlarda SDBY riskinin artışı ile FGF-23 arasında bağımsız bir ilişki saptanmış, fakat GFH 30'un altında bu ilişki görülmemiştir (134).

Mirza MA ve ark.'nın yapmış oldukları yaşlı popülasyonda, GFH  $< 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> olan bireylerde (n=208) yüksek FGF-23 ile artmış arteryel sertlik arasında ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Bu ilişkinin önceden KVH olmayanlarda önemli olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmada arteryel sertlik ölçümü için nabız dalga hızı analizi (pulse wave analiz) ve radial arteri kullanmışlardı (135).

Mirza MA ve ark.'nın yayınlamış olduğu toplum bazlı PIVUS kohortunun alt örnekleminde başka bir çalışmada GFH  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> olan bireylerin alt grubunda yüksek FGF-23 ile düşük FGF-23'lüler karşılaştırıldığında MR anjiyografi ile saptanmış olan ateroskleroz oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (136). Yine başka bir çalışmada Evre 3-4 KBH olan 200 hastada FGF-23 ile arteryel sertlik arasında ilişki bulunmamıştır (137).

FGF-23'ün vasküler kalsifikasyonla ilişkisi değişiklik göstermekte olup, tanı tekniklerindeki ve kalsifikasyon skorlarındaki farklılıklarla bu ilişkinin gizlenme olasılığı vardır (75). FGF-23 ile arteriyel sertlik arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların bir kısmında farklı evrelerdeki KBH hastalarında FGF- 23 ile aortik sertlik arasında ilişki bulunmamıştır (16-84).

FGF-23 ile arteriyel sertlik arasındaki ilişki ile ilgili yapılmış olan az sayıda çalışmada çelişkili sonuçlar yayınlanmış olup, biz de ilişki olmadığıyla ilgili çalışmalara benzer şekilde FGF-23 ve arteriyel sertlik arasında anlamlı ilişki saptayamadık.

Çalışmalar arasındaki bu çelişki için hasta sayılarının az, arteriyel sertlik ölçüm yöntemlerindeki farklılıklardan ve eşlik eden komorbit durumlardaki dağılım açısından farklılıklardan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

KBH hasta grubumuzda sağlıklı kontrol grubuna göre fetüin-A düzeylerini düşük, FGF-23 düzeylerini yüksek ve NDH'yi yüksek bulduk ve bunların tümü kardiyovasküler riskin KBH grubumuzda artmış olduğunu düşündürmektedir.

Böbrek fonksiyonlarının bozulması ile beraber fosfor ve PTH artmaya, kalsiyum düşmeye başlar. Hiperfosfatemi ve artmış  $Ca \times P$  çarpımı vasküler kalsifikasyonu hızlandırmakla kalmayıp, SDBY'li bireylerde bütün nedenlere ve kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite ile yakından ilişkilidir (76,138).

Bazı kanıtlar genel popülasyonda ve Evre 3-5 KBH'da fosfat seviyeleri ile damar sertliği ölçümlerinin arasında ilişki olmadığını göstermektedir (139,140). Diğer verilerde hiperfosfatemi arteriyel sertlik vasküler bozukluk ve olumsuz sonuçlarla ilişkili görülmüştür (141-145).

Singrist ve ark. vasküler kalsifikasyon ilerleme hızını inceledikleri bir çalışmada vasküler kalsifikasyon ve PTH arasında ilişki bulunmamıştır (9). Sumida ve ark. yaptıkları çalışmada karotis arterlerinde izlenen plakların erkek cinsiyet, diyabet varlığı, PTH ve vasküler kalsifikasyonla anlamlı korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Vasküler kalsifikasyonu ise kalsiyum fosfor çarpımıyla ilişkili bulmuşlardır (145).

Hermans ve ark.'nın diyaliz hastalarında yaptığı çalışmada yaş, log-hsCRP, log-iPTH, Ca, P ve  $Ca \times P$  ile NDH arasında ilişki bulunamamıştır (124). Biz de KBH hastalarımızda sağlıklı kontrol grubuna göre ve SDBY hastalarımızda Evre 1 hastalara göre fosfor,  $Ca \times P$  ve PTH değerlerini genel verilere uygun yüksek olarak bulduk. Fakat bu grupların arasında kalsiyum değerleri arasında herhangi bir anlamlı fark saptamadık.

Bu sonuç, hasta sayılarının az olmasının ve almakta oldukları medikal tedavilerin katkısının olabileceğini düşündürmektedir.

Ni ve ark. Çin'de 3136 hastada yaptıkları çalışmada NDH yaş ile pozitif ilişki olduğunu yayınlamış olup, ayrıca El Feghali ve ark. 14 ülkeden 46 merkezde yaptıkları çalışmada NDH ve yaş arasında önemli pozitif korelasyon olduğunu yayınladılar (146-147). Sengstock ve ark. glomerüler filtrasyon hızı ve NDH arasındaki ilişkiyi araştırdıkları bir çalışmada, NDH ile yaş arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (110).

Biz de çalışmamızda benzer olarak kronik böbrek hastalarında NDH ile yaş arasında çalışmalara benzer olarak pozitif korelasyon saptadık.

KBH hastalarında CRP ile arteriyel sertlik arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar az sayıda olup, çalışmalarda farklı sonuçlar mevcuttur (148). Çeşitli çalışmalarda yüksek duyarlıklı (high-sensitive) hsCRP ile arteriyel sertlik arasında önemli ilişki saptamışlardır. Bu çalışmalar da hipertansiyonlu veya genel popülasyonda yapılmıştı (149-151).

Matsuda ve ark. diyabeti olmayan 50 KBH hastasında yüksek brakial-ankle NDH ile değerlendirdikleri NDH'ye serum CRP seviyelerinin bağımsız bir katkısı olduğunu yayınlamışlardır (152).

Normal renal fonksiyona sahip 2053 Japon hastasını 5-6 yıl izlem öncesi ve sonrasında değerlendirdikleri çalışmada; izlem sırasında NDH (baPWV) ve GFH'deki değişikliklerle sistemik inflamasyon markırı olan serum CRP seviyeleri arasında bağımsız ilişki olmadığını yayınladılar. Bundan dolayı böbrek fonksiyonu ve arteriyel sertlik arasındaki ilişkiyi düzenlemede inflamasyonun önemli bir rolü olmayabileceğini açıklamışlardır (153).

Roma ve ark.'nın, farklı evrelerdeki kronik böbrek hastalarında akut faz belirteçleri düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, glomerüler filtrasyon hızı ile CRP arasında negatif korelasyon saptamışlardır. Hemodiyaliz grubu ile diyaliz öncesi grup CRP değeri bakımından karşılaştırıldığında, iki grup arasında anlamlı fark saptamamışlardır (154).

Biz de KBH hastalarında NDH ile serum CRP düzeyleri arasında ilişki ve Evre 1 ile SDBY hastaları arasında CRP düzeyleri açısından bir fark saptamadık.

Kronik renal hastalıklarda hiperlipidemi sıklığı genel nüfustan daha yüksektir. Glomerüler filtrasyon hızı 50 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'nin altına indiğinde lipit metabolizmasında anormallikler ortaya çıkmaya başlar (155) total veya LDL-kolesterol yüksekliği, kronik

renal hastalık, nefrotik sendrom, periton diyalizi hastaları ve renal transplant hastalarında en fazla iken (%70-100); kronik böbrek ve SDBY hastalarında hipertrigliseridemi ile birlikte düşük HDL düzeyi en sık görülen lipit anormalliğidir (155).

Biz KBH hastalarında arteriyel sertlik göstergesi olan NDH'nin yaş ve total kolesterol, LDL-kolesterol değerleriyle anlamlı ilişkili olduğunu literatüre benzer olarak gözlemledik (156). Bu faktörlerin KBH grubumuzda arteriyel sertliğin göstergesi olan NDH'nin artmasına kronik böbrek hastalığının kendi riskine ek olarak katkıda bulunan faktörler olduğunu düşündürmektedir.

Evre 5 hastalarında plazma HDL seviyelerinin azalmış olduğu çeşitli çalışmalara benzer olarak biz de bu hasta grubumuzda Evre 1 hastalara göre HDL kolesterol seviyeleri ortalamasını düşük olarak bulduk. Bu da Evre 5 hastalarımızda ateroskleroz riskinin artmasına katkıda bulunan bir faktör olabilir (157,158).

LDL kolesterol seviyeleri genellikle SDBY hastalarında yükselmez (159). Biz Evre 1 hastaları ile karşılaştırıldığında SDBY hastalarında LDL kolesterol seviyeleri ve trigliserid değerlerinin ortalamaları arasında anlamlı fark saptamadık. Bizim gruplarımızdaki hasta sayılarının az olması ve almakta oldukları antihiperlipidemik tedavilerin etkisiyle lipit değerlerindeki değişikliğin değerlendirmesinin net bilgi vermeyeceğini düşünmekteyiz.

Daha önce yapılan birçok çalışmada KBH'lılarda hipoalbumineminin, başta kardiyovasküler olaylar olmak üzere mortalite ve morbidite ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (160-162). Arteriyel sertleşme ile albumin arasında ilişki olduğu da gösterilmiş bulunmaktadır. Albumin aterogenez işleyişinde nutrisyonel durumun bir göstergesi olup, biz de KBH hastalarında serum albumini ile NDH arasında negatif ilişki olduğunu yapılmış çalışmalara benzer olarak bulduk (163,164). Bu da KBH hastalarımızda kontrole göre albumin düşüklüğü başta kardiyovasküler olaylar olmak üzere mortalite ve morbidite riskinin artışı için ek faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Vasküler disfonksiyonun gösterilmiş bir markırı olan albuminuri ile arteriyel sertlik ilişkisini gösteren veriler az sayıdadır. Liu ve ark. 2180 hasta üzerinde yaptıkları büyük bir gözlemsel çalışmada albuminüri ile artmış brakiyal-ankle NDH (baPWV) ilişkisini bildirmişlerdi (165). Framingham sonucu kohortuyla bağlantılı çalışmada, karotis-femoral NDH ile değerlendirilen arteriyel sertlik ile üriner albumin atılımının arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (111). Biz çalışmamızda proteinuri ile NDH arasında ilişki saptayamadık. Burada medikal tedavilerin etkisi olabilir.

Anemi, kronik böbrek hastalığının erken ve sık görülen bir komplikasyonudur. Genel olarak aneminin görülme sıklığı renal fonksiyondaki azalmayla birlikte giderek artar ve diyaliz hastalarının neredeyse tamamında saptanır (166).

Çalışmalarda anemi ile mortalite arasında ilişki olduğu ve Htc'nin %33'ün üzerinde olduğu zaman mortalitenin en düşük riske sahip olduğunu, Hb konsantrasyonları 8 g/dl'den az olan hastaların mortalite riski Hb konsantrasyonu 10-11 g/dl olan hastalarinkinden 2 kat fazla olduğu bildirilmiştir (167,168).

Biz de Evre 5 KBH hastalarımızda Hb ve Htc değerlerini Evre 1 hastalarımıza göre anlamlı olarak daha düşük saptadık. Hb ve Htc değerleri ile NDH arasında bir ilişki bulamadık.

Sonuç olarak KBH hastalarında arteriyel sertlik ile FGF-23 ve fetuin-A düzeyleri arasında ki ilişkiyi incelediğimiz bu çalışmada;

- 1- KBH grubumuzda sağlıklı kontrol grubuna göre karotis-femoral NDH anlamlı olarak yüksekti ( $p<0.001$ ).
- 2- KBH hastalarında fetuin-A düzeylerini düşük ve FGF-23 düzeylerini yüksek bulduk ( $p<0.001$ ).
- 3- KBH hastalarında NDH ile FGF-23 ve fetuin-A arasında ilişki saptayamadık.
- 4- NDH ile kronik böbrek hastalarında GFH arasında önemli bir ilişki bulamadık. Evre1 ve Evre 5 hastalarımız arasında NDH açısından anlamlı bir fark yoktu.
- 5- Evre 1 ve 5 KBH hastaları arasında fetuin-A konsantrasyonları açısından anlamlı bir fark tespit etmedik. Prediyaliz grubu ile karşılaştırdığımızda diyaliz grubunda FGF-23 düzeyleri anlamlı olarak yüksekti ( $p<0.001$ ).
- 6- KBH hastalarında NDH ile yaş arasında pozitif korelasyon saptadık ( $p<0.001$ ).
- 7- KBH hastalarında NDH'nin total kolesterol, LDL-kolesterol değerleriyle anlamlı ilişkili olduğunu gözlemledik ( $p<0.005$ ).
- 8- Evre 5 hastalarında Evre1 hastalara göre HDL kolesterol seviyeleri ortalamasını düşük olarak bulduk ( $p<0.01$ ).
- 9- KBH hastalarında serum albumini ile NDH arasında negatif ilişki olduğunu bulduk ( $p<0.05$ ).

KBH hasta grubumuzda sağlıklı kontrol grubuna göre fetuin-A düzeylerini düşük, FGF-23 düzeylerini yüksek ve NDH'nin yüksek olarak bulduk ve tüm bu faktörler kardiyovasküler riskin KBH grubumuzda artmış olduğuna işaret etmektedir.

Bu çalışmada kronik böbrek hastalarında NDH ile fetuin A ve FGF-23 seviyeleri arasında korelasyon bulunmaması arteryel sertlikte bu faktörlerin dışında başka faktörlerinde rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Bilinenlere göre vasküler hastalık esasen patolojik değerlendirme olmaksızın iyi ve net olarak değerlendirilememektedir. NDH vasküler hastalığa tamamen eř olmayıp NDH arteryel sertliği ölçer ve o damar hastalığını gösteren bir parametrik göstergedir. FGF-23, fetuin-A ve NDH gibi kardiyovasküler (KV) mortaliteyle ilişkisi gösterilmiş olan markırların kullanımı vasküler durum hakkında bilgi verebildiği (118) gibi onların kullanımı gelecekte olacak KV olayların belirlenmesine yardımcı olabilir ve gelecekte bunlara etki eden medikal tedavilerin bulunması için yapılabilecek çalışmaların KV hastalıkların azaltılmasına yardımcı olacağı görüşünde yiz. Bunun için fetuin-A ve FGF-23'n KBH'lı hastalarda arteryel sertlikle ilişkisinin tam olarak aydınlatacak toplum bazlı büyük ölçekli çalışmalar gereklidir.



## 6. ÖZET

### KRONİK BÖBREK HASTALARINDA ARTERYEL SERTLİK İLE FETUİN-A VE FGF-23 DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışmada kronik böbrek hastalarında, arteriyel sertlik ile serum fetuin-A ve plazma FGF-23 düzeyleri arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya nefroloji ünitemizde takip edilmekte olan 52 kronik böbrek hastası (26 erkek ve 26 kadın) ve 31 (15 erkek; 16 kadın) sağlıklı birey kontrol grubu olarak; toplam 83 birey dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerde alınan kan örneklerinde serum fetuin-A ve plazma FGF-23 (fibroblast büyüme faktörü 23) düzeyleriyle birlikte arteriyel sertlik ölçümü için Sphygmocor cihazıyla karotis-femoral nabız dalga hızı (NDH) ölçümü yapıldı.

KBH hasta grubumuzda fetuin-A düzeyleri ortalaması  $227,6 \pm 82$  ng/mL olup, sağlıklı kontrol grubunun  $291 \pm 128$  ng/mL olarak anlamlı olarak düşüktü ( $p < 0.001$ ). Hasta grubunun FGF-23 düzeyleri ortalaması  $485.7 \pm 806.5$  pg/mL iken, kontrol grubunun  $181.8 \pm 29.28$  pg/mL idi ( $p < 0.001$ ). Hasta grubunun NDH ölçümleri ortalaması  $7.9 \pm 2.1$  m/sn olup, kontrol grubunun  $6.1 \pm 1.1$  m/sn idi ( $p < 0.001$ ). Hasta grubunda univariate analizde NDH ile serum albümini ile negatif korelasyon ( $r = -0.26$ ,  $p < 0.05$ ) gözlenirken, yaş ( $r = 0.7$ ,  $p < 0.001$ ), total kolesterol ( $r = 0.38$ ,  $p < 0.005$ ) ve LDL-kolesterol ( $r = 0.37$ ,  $p < 0.005$ ) düzeyleri ile anlamlı pozitif korelasyon gözlemlendi. Hasta grubunda NDH ile fetuin-A, FGF-23 ve diğer parametreler açısından aralarında anlamlı ilişki saptanmadı. Univariate analizde NDH ile anlamlı korelasyonu bulunan parametreler multipl regresyon analize tabi tutulduğunda tüm parametreler arasındaki ilişki anlamlılığını korudu (Multipl R=0.767, düzeltilmiş R<sup>2</sup>=0.589, F=22.90,  $p < 0.001$ ).

Kronik böbrek hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak fetuin-A düzeylerinin düşük, FGF-23 düzeylerinin yüksek ve NDH'nin yüksek bulunması kardiyovasküler riskin KBH hastalarında artmış olduğuna işaret etmektedir. Bu çalışmada kronik böbrek hastalarında NDH ile fetuin A ve FGF-23 seviyeleri arasında korelasyon bulunmaması arteriyel sertlikte bu faktörlerin dışında başka faktörlerin de rolü olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Kronik böbrek hastalığı, arteriyel sertlik, nabız dalga hızı, fetuin A, FGF-23.

## 7. ABSTRACT

### THE EVALUATION OF RELATIONSHIP BETWEEN FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23, FETUIN-A LEVELS AND ARTERIAL STIFFNESS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Aim of this study was to evaluate if there is relation between fetuin A, FGF-23 levels and arterial stiffness in chronic kidney disease (CKD).

52 chronic kidney disease (CKD) patients (mean age  $48 \pm 16$  years, male/female; 26/26) and 31 healthy subjects (mean age  $46 \pm 13$  years, male/female; 15/16) as a control group, a total of 83 individuals were included in this study. Serum fetuin-A levels and plasma FGF-23 (fibroblast growth factor-23) levels measured in the blood samples obtained from individuals participating in the study and their pulse wave velocity (PWV) was measured by Sphygmocor for the assessment of arterial stiffness.

The mean Fetuin-A level in chronic kidney disease group were significantly lower than healthy control group ( $227.6 \pm 82$  ng/mL vs.  $291 \pm 128$  ng/mL, respectively,  $p < 0.001$ ). The mean FGF-23 level in the patient group were higher than the control group ( $485.7 \pm 806.5$  pg/mL vs.  $181.8 \pm 29.28$  pg/mL, respectively,  $p < 0.001$ ). Mean PWV in the patient group was also significantly higher than those of the control group ( $7.9 \pm 2.1$  m / s vs.  $6.1 \pm 1.1$  m/s, respectively,  $p < 0.001$ ). There was not a significant correlation between Fetuin-A and FGF-23 levels with PWV in chronic kidney disease group. In univariate analysis, PWV was shown that negatively correlated with serum albumin ( $r = -0.26$ ,  $p < 0.05$ ) in patient group. It was shown that positively correlated with age ( $r = 0.7$ ,  $p < 0.001$ ), total cholesterol ( $r = 0.38$ ,  $p < 0.005$ ) and LDL-cholesterol ( $r = 0.37$ ,  $p < 0.005$ ) in the patient group. These parameters were correlated with PWV in univariate analysis. Multiple regression analysis of these parameters were still significantly correlated (Multipl R=0. 767, corrected R<sup>2</sup>=0.589, F=22.90,  $p < 0.001$ ).

Because of the higher FGF-23 and PWV and low fetuin A levels in CKD patients compared to the control group may indicate increased cardiovascular risk in these patients.

In CKD patients, the finding that fetuin A and FGF-23 levels was not correlated with PWV, show us other factors may play a role in arterial stiffness.

**Key words:** Chronic kidney disease, arterial stiffness, pulse wave velocity, FGF-23.

## 8. KAYNAKLAR

1. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164: 659.
2. Mizobuchi M, Tpwler D, Slatopolsky E. Vascular calcification: The killer of patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1453–64.
3. Meema HE, Oreopoulos DG, DeVeber GA. Arterial calcifications in severe chronic renal disease and their relationship to dialysis treatment, renal transplant and parathyroidectomy. *Radiology* 1976; 121: 315-21.
4. Kundhal K, Lok CE. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in CKD. *Nephron Clin Pract* 2005; 101: 47–52.
5. Çavdar C. Kidney Disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3(38): 19-25.
6. Lee H.Y, Oh B-H. Aging and Arterial Stiffness. *Circ J* 2010; 74(11): 2257– 62.
7. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Arterial stiffness in renal patients: An update. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(6): 965-77.
8. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, Temmar M, Labat C, Bean K, et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation* 2002; 105: 1202–7.
9. Sigrist MK, Taal MW, Bungay P, McIntyre CW. Progressive vascular calcification over 2 years is associated with arterial stiffening and increased mortality in patients with stages 4 and 5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1241–8.
10. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, Stein G, Raabe G, Wiest G, et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 218–23.
11. Moe SM, Chen NX. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 213–16.
12. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, et al. The serum protein  $\alpha$ 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 2003; 112: 357–66.
13. Ford ML, Tomlinson LA, Smith ER, Rajkumar C, Holt SG. Fetuin-A is an independent determinant of change of aortic stiffness over 1 year in non-diabetic patients with CKD stages 3 and 4. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(6): 1853-8.
14. Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1637-47.
15. Westerberg PA, Linde T, Wikstrom B, Ljunggren O, Stridsberg M, Larsson TE. Regulation of fibroblast growth factor-23 in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(11), 3202-7.
16. Desjardins L, Liabeuf S, Renard C, Lenglet A, Lemke HD, Choukroun GL, et al. FGF23 is independently associated with vascular calcification but not bone mineral density in patients at various CKD stages. *Osteoporos Int* 2011 Nov 23.

17. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *American Journal of Kidney Diseases* 2002; 39(2, Suppl.1): 1-246.
18. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 139(2): 137-47.
19. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, Levey, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089 -100.
20. Bölke E, Schieren G, Gripp S, Steinbach G, Peiper M, Orth K. Cystatin C - a fast and reliable biomarker for glomerular filtration rate in head and neck cancer patients. *Strahlenther Onkol* 2011; 187(3): 191-201.
21. Öztürk G, Sırmalı R, Giniş Z, Yalçındağ A, Delibaş N. Tip 2 diabetes mellitus'lu hastalarda üç farklı formülle hesaplanan glomeruler filtrasyon hızının karşılaştırılması. *Bozok Tıp Derg* 2011; 3: 1-6.
22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD–MBD). *Kidney International* 2009; 76 (Suppl 113): 1–130.
23. United States Renal Data System, *USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2010.
24. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)*. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604.
25. Süleymanlar G, Seyahi N, Altıparmak MR, Serdengeçti K. Türkiye’de Renal Replasman Tedavilerinin Güncel Durumu:Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2009 Yılı Rapor Özeti. *Turk Neph Dial Transpl* 2011; 20 (1): 1-6.
26. Türk Nefroloji Derneği – 2004. Registry of The Nephrology, Dialysis And Transplantation in Turkey. İstanbul 2005; 1-85.
27. Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA. *Current Medical Diagnosis and Treatment* 46th Edition. McGraw-Hill Professional 2007; 929-33.
28. Berl T, Henrich W. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 8-18.
29. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003; 42: 1050-65.
30. Schiffrin, EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: Effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007; 116: 85-97.
31. Chobanian, AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.

32. Ulusal Kalp Sağlığı Politikası Metni, 5-22, Türk Kardiyoloji Derneği. [http://www.tkd-online.org/UKSP/UKSP\\_Bölüm01.pdf](http://www.tkd-online.org/UKSP/UKSP_Bölüm01.pdf)
33. Tomson CRV. Cardiovascular disease in chronic renal failure. In: Comprehensive Clinical Nephrology. Johnson RJ, Feehally J (Eds). Mosby, Philadelphia 2003; 887-904.
34. Boztaş H, Küçük MA, Yıldırım A, Ulus T, Eldem HO, Atar İ, et al. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda koroner arter lezyonlarının sıklığı, dağılım ve risk faktörleri. The prevalence of coronary artery disease, distribution of lesions and associated risk factors in patients with chronic renal failure. Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2005; 33: 90-5.
35. Bakris LG. Kronik Böbrek Hastalığı. In: Crawford HM, Di Marco PJ, editors. Crawford Kardiyoloji. İnci baskı, Cilt 3, Ankara 2004; 8.1.1-12
36. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary artery calcification in young adults with endstage renal disease who are undergoing dialysis. N Engl J Med 2000; 342: 1478-83.
37. Perneger T, Whelton P, Klag MJ. History of hypertension in patients treated for end stage renal disease. Journal of Hypertension 1997; 15: 451.
38. Landray M, Wheeler D, Lip GY, Newman DJ, Blann AD, McGlynn FJ. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: The Chronic Renal Impairment in Birmingham (CRIB) Study. Am J Kidney Dis 2004; 43: 244-53.
39. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 16-23.
40. Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M, Hutten J, Lilien MR, Van De Kar NJ. Mortality and causes of death of end-stage renal disease: A Dutch cohort study. Kidney Int 2002; 61: 621-9.
41. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. The distribution of 10-Year risk for coronary heart disease among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1791-96.
42. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349: 1436-42.
43. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, D'Amico M, Del Vecchio L, Limido A, et al. Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues. Registro Lombardo Dialisi e Trapianto. Nephrol Dial Transplant 2000;15(5): 69-80.
44. Ma KW, Greene EL, Raj L. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure and hemodialysis populations. Am J Kidney Dis 1992; 19(6): 505-13.
45. Shioi A, Nishizawa Y. Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis and Clinical Implications. Journal of Renal Nutrition 2009; 19: 78-81.
46. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002; 106: 3143-421.
47. Keough-Ryan T, Hutchinson T, MacGibbon B, Senecal M. Studies of prognostic factors in end-stage renal disease: an epidemiological statistical critique. Am J Kidney Dis 2002; 39: 1196-205.

48. Jaradad MI, Molitoris BA. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2002; 22(6): 459-73.
49. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(4 Suppl 1): 117-31.
50. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnken AH, Bohm R. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003; 361(9360): 827-33.
51. Jean G, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, et al. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(9): 2792-6.
52. Goldsmith D, Covic A, Sambrook P, Ackrill P. Vascular calcification in long-term haemodialysis patients in a single unit: a retrospective analysis. *Nephron* 1997; 77: 37-43.
53. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, McNair R, Schurgers LJ, Proudfoot D, et al. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2857-67.
54. Farzaneh-Far A, Shanahan CM. Biology of Vascular Calcification in Renal Disease. *Nephron Exp Nephrol* 2005; 101: 134-8.
55. Schoppet M, Shroff RC, Hofbauer LC, Shanahan CM. Exploring the biology of vascular calcification in chronic kidney disease: what's circulating?. *Kidney Int* 2008; 73(4): 384-90.
56. Kosaku Nitta. Vascular Calcification in Patients With Chronic Kidney Disease. *Ther Apher Dial* 2011; 15(6): 513-21.
57. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arteriyel media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(9): 1731.
58. Mejía N, Roman-García P, Miar AB, Tavira B, Cannata-Andía JB. Chronic kidney disease--mineral and bone disorder: a complex scenario. *Nefrologia* 2011; 31(5): 514-9.
59. DelleGrottaglie S, Sanz J, Rajagopalan S. Molecular determinants of vascular calcification: a bench to bedside view. *Curr Mol Med* 2006; 6(5): 515-24.
60. Torres PU, Prie D, Molina-Bletry V, Beck L, Silve C, Friedlander G. Klotho: an antiaging protein involved in mineral and vitamin D metabolism. *Kidney Int* 2007; 71: 730-7.
61. Wang Y, Sun Z. Current understanding of klotho. *Ageing Res Rev* 2009; 8: 43-51.
62. Ketteler M. Fetuin-A and extraosseous calcification in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14(4): 337-42.
63. Denecke B, Graber S, Heiss A, Woltje M, Jahnke - Dechent W. Tissue distribution and activity testing suggest a similar but not identical function of fetuin-B and fetuin-A. *Biochem J* 2003; 376: 135-45.
64. Heiss A, DuChesne A, Denecke B, Grötzinger J, Yamamoto K, Renné T, et al. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem* 2003; 278: 13333-41.
65. Demetriou M, Binkert C, Sukhu B, Tenenbaum H.C, Dennis J.W. Fetuin/alpha2-HS glycoprotein is a transforming growth factor-beta type II receptor mimic and cytokine antagonist. *Journal of Biological Chemistry* 1996; 271(22): 12755-61.

66. Szweras M, Liu D, Partridge E.A, Pawling J, Sukhu B, Clokie C, et al. Alpha 2-HS glycoprotein/fetuin, a transforming growth factor-beta/bone morphogenetic protein antagonist, regulates postnatal bone growth and remodelling. *Journal of Biological Chemistry* 2002; 277: 19991–7.
67. Moe SM, Duan D, Doehle BP, O'Neill KD, Chen NX. Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. *Kidney Int* 2003; 63: 1003–11.
68. Yang F, Chen ZI, Bergeron JM, Cupples RL, Friedrichs E. Human alpha 2 HS glycoprotein/bovine fetuin homologue in mice: identification and developmental regulation of the gene. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1130(2): 149-56.
69. Ishikawa Y, Wu LN, Valhmu WB, Wuthier R.E. Fetuin and alpha 2-HS-glycoprotein induce alkaline phosphatase in epiphyseal growth plate chondrocytes. *J Cell Physiol* 1991; 149(2): 222-34.
70. Reynolds JL, Skepper JN, McNair R. Multifunctional Roles for Serum Protein Fetuin-A in Inhibition of Human Vascular Smooth Muscle Cell Calcification. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2920–30.
71. Jersmann HP, Dransfield I, Hart SP. Fetuin/alpha2-HS glycoprotein enhances phagocytosis of apoptotic cells and macropinocytosis by human macrophages. *Clin Sci* 2003; 105: 273-8.
72. Stenvinkel P, Wang K, Qureshi AR, Axelsson J, Pecoits-Filho R, Gao P, et al. Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: Impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney Int* 2005; 67(6): 2383-92.
73. Şentürk BA, Uzun R, Üstüner F, Cirit M, İnce S. Kronik Böbrek Hastalarında Serum Fosfat Düzeyleri ve Kalsiyum X Fosfat Sonuçlarının Karotis İntima-Media Kalınlığı ile İlişkisi. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2006; 4(1): 31-7.
74. Trang H, Cole DE, Rubin LA, Pierrtos A, Siu S, Vieth R. Evidence that VD3 increases serum 25 hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 854-8.
75. Oliveria RB, Moyses RM. Fgf-23:State of art. *J Bras Nefrol* 2010; 32(3): 316-23.
76. Damasiewicz MJ, Toussaint ND, Polkinghorne KR. Fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease: New insights and clinical implications. *Nephrology (Carlton)* 2011; 16(3): 261-8.
77. Goodman WG. Calcium and Phosphorus Metabolism in Patients Who Have Chronic Kidney Disease. *Med Clin North Am* 2005; 89: 631–47.
78. Liu S, Gupta A, Quarles LD. Emerging role of fibroblast growth factor 23 in a bone–kidney axis regulating systemic phosphate homeostasis and extracellular matrix mineralization. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16(4): 329–35.
79. Rony Sapir-Koren R , Livshits G. Bone mineralization and regulation of phosphate homeostasis. *IBMS Bone Key* 2011; 8: 286–300.
80. Jüppner H. Phosphate and FGF-23. *Kidney Int Suppl* 2011; 121: 24-7.
81. Jean G, Bresson E, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, et al. Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(3): 948-55.
82. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF-23. *Nature* 2006; 444: 770-4.

83. Nasrallah MM, El-Shehaby AR, Salem MM, Osman NA, El Sheikh E, Sharaf El Din UA. Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) is independently correlated to aortic calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2679–85.
84. Manghat P, Souleimanova I, Cheung J, Wierzbicki AS, Harrington DJ, Shearer MJ, et al. (Association of bone turnover markers and arteriyel stiffness in pre-dialysis chronic kidney disease (CKD). *Bone* 2011; 48: 1127–32.
85. Peterson LN, Jensen RE, Parnell R. Mechanical properties of arteries in vivo. *Circ Res* 1960; 8: 622–39.
86. Nichols WW, O'Rourke MF. Properties of the arteriyel wall. McDonald's blood flow in arteries. Vol. 77. Philadelphia: Lea&Ferbiger 1988; 947-54.
87. Johnson CP, Baugh R, Wilson CA, Burns J. Age related changes in the tunica media of the vertebral artery: implications for the assessment of vessels injured by trauma. *J Clin Pathol* 2001; 54: 139–45.
88. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Bernini G, Magagna A, et al: Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension* 2001; 38: 274 –9.
89. Dart A, Silagy C, Dewar E, Jennings G, McNeil J. Aortic distensibility and left ventricular structure and function in isolated systolic hypertension. *Eur Heart J* 1993; 14: 1465-70.
90. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995; 26(3): 485-90.
91. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arteriyel stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27(21): 2588-605.
92. Asmar R. Pulse wave velocity, principles and measurement. Arterial stiffness and pulse wave velocity, clinical applications. France, Elsevier 1999; 25-55.
93. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function. *Circulation* 2002; 106: 2085-90.
94. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39(1): 10-5.
95. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical Applications of arteriyel Stiffness; Definitions and Reference Values. *Hypertension* 2002, 15: 426–44.
96. Van der Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, Hoeks AP, Boudier HA, VanBortel LM. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hypertension* 2000; 35: 637–64.



97. Chen HY, Lin CC, Chiu YL, Hsu SP, Pai MF, Yang JY, et al. Serum Fetuin A and Chemerin Levels Correlate with Hepatic Steatosis and Regional Adiposity in Maintenance Hemodialysis Patients. *PLoS One* 2012; 7(7): e38415.
98. Han SY, Hwang EA, Park SB, Kim HC, Kim HT. Elevated Fibroblast Growth Factor 23 Levels As a Cause of Early Post-Renal Transplantation Hypophosphatemia. *Transplant Proc* 2012; 44(3): 657-60.
99. Yasmin, Brown MJ. Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness. *QJ Med* 1999; 92(10): 595-600.
100. SphygmoCor System Klinik yazılım operatörleri kılavuzu. AtCor Medical Pty. Ltd. Avustralya 2010; 8-33.
101. Blacher J, Safar ME, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, London GM. Prognostic significance of arterial stiffness measurements in end-stage renal disease patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11(6): 629-34.
102. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension* 2005; 46: 200-4.
103. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434-39.
104. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005; 45: 592-6.
105. Covic A, Haydar AA, Bhamra-Ariza P, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Aortic pulse wave velocity and arterial wave reflections predict the extent and severity of coronary artery disease in chronic kidney disease patients. *J Nephrol* 2005; 18: 388-96.
106. Zoungas S, McGrath BP, Branley P, Kerr PG, Muske C, Wolfe R, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Atherosclerosis and Folic Acid Supplementation Trial (ASFAST) in chronic renal failure: a multicenter, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1108-16.
107. Makita S, Abiko A, Naganuma Y, Nagai M, Nakamura M. Chronic kidney disease is associated with increased carotid artery stiffness without morphological changes in participants of health check-up programs. *Atherosclerosis* 2010; 213(1): 306-10.
108. Wang MC, Tsai WC, Chen JY, Huang JJ. Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 494-501.
109. Mourad JJ, Pannier B, Blacher J, Rudnichi A, Benetos A, London GM, et al. Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension. *Kidney Int* 2001; 59: 1834-41.
110. Sengstock D, Sands RL, Gillespie BW, Zhang X, Kiser M, Eisele G, et al. Dominance of traditional cardiovascular risk factors over renal function in predicting arterial stiffness in subjects with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 25: 853-61.
111. Upadhyay A, Hwang SJ, Mitchell GF, Vasani RS, Vita JA, Stantchev PI, et al. Arterial Stiffness in Mild-to-Moderate CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20(9): 2044-53.

112. Kosch M, Levers A, Barenbrock M, Matzkies F, Schaefer RM, Kisters K, et al. Acute effects of haemodialysis on endothelial function and large artery elasticity. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1663–8.
113. Lin YP, Chen CH, Yu WC, Hsu TL, Ding PY, Yang WC. Left ventricular mass and hemodynamic overload in normotensive hemodialysis patients. *Kidney International* 2002; 62: 1828-38.
114. Çelik G, Tumuklu M, Başcı A, Ok E. Kronik Hemodiyaliz Hastalarında Arteriyel Sertlik. *Selçuk Tıp Derg* 2009; 25 (3): 150-7.
115. Guerin AP, Pannier B, Metivier F, Marchaisand SJ, London GM. Assessment and significance of arterial stiffness in patients with chronic kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2008; 17(6): 635–41.
116. Verbeke FH, Agharazii M, Boutouyrie P, Pannier B, Guérin AP, London GM. Local shear stress and brachial artery functions in end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2007; 18(2): 621–8.
117. London GM, Guérin AP, Verbeke FH, Pannier B, Boutouyrie P, Marchais SJ, et al. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007; 18(2): 613–20.
118. Weber C, Sigrist M, Romann A, Chiarelli G, Levin A. Novel Biomarkers Do Not Correlate with Severity of Vascular Stiffness in CKD Patients with Severe Co-Morbid Disease. *Nephron Clin Pract* 2011; 119: c261–8.
119. Manghat P, Fraser WD, Wierzbicki AS, Fogelman I, Goldsmith DJ, Hampson G. Fibroblast growth factor-23 is associated with C-reactive protein, serum phosphate and bone mineral density in chronic kidney disease. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1853–61.
120. Pereira PC, Juppner H, Azucena-Serrano CE, Yadin O, Salusky IB, Wesseling-Perry K. Patterns of FGF-23, DMP1, and MEPE expression in patients with chronic kidney disease. *Bone* 2009; 45: 1161–8.
121. Juppner H, Wolf M, Salusky IB. FGF-23: More than a regulator of renal phosphate handling? *J Bone Miner Res* 2010; 25(10): 2091–7.
122. Kirkpantur A, Balci M, Gurbuz OA, Afsar B, Canbakan B, Akdemir R, et al. Serum fibroblast growth factor-23 (FGF-23) levels are independently associated with left ventricular mass and myocardial performance index in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 26: 1346–54.
123. Parker BD, Schurgers LJ, Brandenburg VM, Christenson RH, Vermeer C, Ketteler M, et al. The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix gla protein with mortality in coronary artery disease: the heart and soul study. *Ann Intern Med* 2010; 152: 640–8.
124. Hermans MM, Ketteler M, Kooman JP, Gladziwa U, Rensma PL, Bartolet K, et al. Study on the relationship of serum fetuin-A concentration with aortic stiffness in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(5): 1293-9.
125. Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ketteler M, Whooley MA. Fetuin-A and kidney function in persons with coronary artery disease-data from the Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(8): 2144-51.

126. Kuz'niar J, Porazko T, Klinger M. Relationship Between Fetuin-A Concentration, Elevated Levels of Inflammatory Markers, and arteriyel Wall Stiffness in End-Stage Kidney Disease *Journal of Renal Nutrition* 2008; 18(1): 83–6.
127. Smith ER, Ford ML, Tomlinson LA, Rajkumar C, McMahon LP, Holt SG. Phosphorylated fetuin-A-containing calciprotein particles are associated with aortic stiffness and a procalcific milieu in patients with pre-dialysis CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1957–66.
128. Roos M, Richart T, Kouznetsova T, von Eynatten M, Lutz J, Heemann U, et al. Fetuin-A and arteriyel stiffness in patients with normal kidney function. *Regul Pept* 2009; 154(1-3): 39-43.
129. Talib A, Nakagawa N, Saito E, Matsuki M, Kobayashi M, Akasaka K, et al. The balance of fetuin-A and osteoprotegerin is independently associated with diastolic dysfunction in hemodialysis patients. *Hypertens Res* 2012; 35(4): 426-33.
130. Shroff RC, Shah V, Hiorns MP, Schoppet M, Hofbauer LC, Hawa G, et al. The circulating calcification inhibitors, fetuin-A and osteoprotegerin, but not matrix Gla protein, are associated with vascular stiffness and calcification in children on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3263–71.
131. Mori K, Emoto M, Araki T, Yokoyama H, Teramura M, Lee E, et al. Association of serum fetuin-A with carotid arteriyel stiffness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 246–50.
132. Imanishi Y, Inaba M, Nakatsuka K, Nagasue K, Okuno S, Yoshihara A, et al. FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Kidney Int* 2004; 65 (5): 1943-6.
133. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359(6): 584–92.
134. Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Risks of Mortality and End- Stage Renal Disease in Patients with Chronic Kidney Disease. *JAMA* 2011; 305(23): 2432–9.
135. Mirza MA, Larsson A, Lind L, Larsson TE. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis* 2009; 205: 385–90.
136. Mirza MA, Hansen T, Johansson L, Ahlström H, Larsson A, Lind L, et al. Relationship between circulating FGF23 and total body atherosclerosis in the community. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(10): 3125-31.
137. Ford ML, Smith ER, Tomlinson LA, Chatterjee PK, Rajkumar C, Holt SG. Original Article FGF-23 and osteoprotegerin are independently associated with myocardial damage in chronic kidney disease stages 3 and 4. Another link between chronic kidney disease–mineral bone disorder and the heart. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 1–7.
138. Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Classifying kidney problems: can we avoid framing risks as diseases? *BMJ* 2004; 329(7471): 912-5.
139. Eddington H, Sinha S, Li E, Hegarty J, Ting J, Lane B, et al. Factors associated with vascular stiffness: cross-sectional analysis from the chronic renal insufficiency standards implementation study. *Nephron Clin Pract* 2009; 112: 190–8.
140. Ix JH, De Boer IH, Peralta CA, Adeney KL, Duprez DA, Jenny NS, et al. Serum phosphorus concentrations and arterial stiffness among individuals with normal kidney function to moderate kidney disease in mesa. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 609–15.

141. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2208–18.
142. Chertow GM, Raggi P, Chasan-Taber S, Bommer J, Holzer H, Burke SK. Determinants of progressive vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1489–96.
143. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 520–8.
144. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F. Arteriosclerosis, vascular calcifications and cardiovascular disease in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 525–31.
145. Sumida Y, Nakayama M, Nagata M, Nakashita S, Suehiro T, Kaizu Y, et al. Carotid artery calcification and atherosclerosis at the initiation of hemodialysis in patients with endstage renal disease. *Clin Nephrol* 2010; 73(5): 360-9.
146. Ni Y, Wang H, Hu D, Zhang W. The relationship between pulse wave velocity and pulse pressure in Chinese patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 2003; 26: 871-4.
147. El Feghali R, Topouchian J, Pannier B, Asmar R. Ageing and blood pressure modulate the relationship between metabolic syndrome and aortic stiffness in never-treated essential hypertensive patients. A comparative study. *Diabetes Metab* 2007; 33: 183-8.
148. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998; 97(5): 425-8.
149. Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension* 2005; 46: 1118-22.
150. Nagano M, Nakamura M, Sato K, Tanaka F, Segawa T, Hiramori K. Association between serum C-reactive protein levels and pulse wave velocity: a population-based cross-sectional study in a general population. *Atherosclerosis* 2005; 180: 189-95.
151. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, van der Meer IM, Schalekamp MA, Asmar R, Hofman A, et al. C-reactive protein and arterial stiffness in older adults: the Rotterdam Study. *Atherosclerosis* 2004; 176: 111-6.
152. Matsuda N, Takei T, Fujiu A, Ogawa T, Nitta K. Arterial stiffness in patients with non-diabetic chronic kidney disease (CKD). *J Atheroscler Thromb* 2009; 16(1): 57-62.
153. Tomiyama H, Tanaka H, Hashimoto H, Matsumoto C, Odaira M, Yamada J, et al. Arterial stiffness and declines in individuals with normal renal function/early chronic kidney disease. *Atherosclerosis* 2010; 212: 345–50.
154. Romão JE Jr, Haiashi AR, Elias RM, Luders C, Ferraboli R, Castro MC, et al. Positive acute-phase inflammatory markers in different stages of chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2006; 26(1): 59-66.
155. Wanner C. Importance of hyperlipidaemia and therapy in renal patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 Suppl 5: 92-6.
156. Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(5 Suppl 3): 142-56.

157. Shoji T, Nishizawa Y, Kawagishi T, Kawasaki K, Taniwaki H, Tabata T, et al. Intermediate-density lipoprotein as an independent risk factor for aortic atherosclerosis in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1277–84.
158. Samuelsson O, Mulec H, Gibson-Knight C, Attaman PO, Kron B, Larsson R, et al. Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1908–15.
159. Shoji T, Nishizawa Y, Kawagishi T, Tanaka M, Kawasaki K, Tabata T, et al. Atherogenic lipoprotein changes in the absence of hyperlipidemia in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis. *Cardio Source* 1997; 131(2): 229–36.
160. Don BR, Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial* 2004; 17(6): 432-7.
161. Bergström J. Nutrition and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6(5): 1329-41.
162. Cohen SD, Kimmel PL. Nutritional status, psychological issues and survival in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol* 2007; 155: 1-17.
163. Matsumae T, Abe Y, Murakami G, Ishihara M, Ueda K, Saito T. Determinants of arterial wall stiffness and peripheral artery occlusive disease in nondiabetic hemodialysis patients. *Hypertens Res* 2007; 30: 377-85.
164. Shinohara K, Shoji T, Tsujimoto Y, Kimoto E, Tahara H, Koyama H, et al. Arterial stiffness in predialysis patients with uremia. *Kidney Int* 2004; 65(3): 936-43.
165. Liu CS, Pi-Sunyer FX, Li CI, Davidson LE, Li TC, Chen W, et al. Albuminuria is strongly associated with arterial stiffness, especially in diabetic or hypertensive subjects -a population-based study (Taichung Community Health Study, TCHS). *Atherosclerosis* 2010; 211(1): 315-21.
166. Şengül Ş, Ertürk Ş. Kronik Böbrek Hastalığı Anemisi: Tanım, Sıklık ve Oluşum Mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri* 2008; 1: 3, *J Nephrol-Special Topics* 2008; 1(3): 1-5.
167. Foley RN, Parfrey PS. Cardiovascular disease and mortality in ESRD. *J Nephrol* 1998; 11(5): 239-45.
168. O' Riordan E, Foley RN. Effects of anemia on cardiovascular status. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 Suppl 3: 19-22.