

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**FGF-23, SCLEROSİTİN, SOLUBLE A KLOTHO, OSTEOKALSİN,
BETA CROSSLAPS VE PROKOLLAJEN 1 MOLEKÜLLERİNİN
HEMODİYALİZ ve PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDAKİ DÜZEYİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. MEHMET YILDIRIM

KASIM-2017

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**FGF-23, SCLEROSİTİN, SOLUBLE A KLOTHO, OSTEOKALSİN,
BETA CROSSLAPS VE PROKOLLAJEN 1 MOLEKÜLLERİNİN
HEMODİYALİZ ve PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDAKİ DÜZEYİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. MEHMET YILDIRIM

DANIŞMAN

Doç. Dr. SAVAŞ SİPAHİ

KASIM-2017

TEZ ONAYI

'FGF-23, SKLEROSİTİN, SOLUBLE A KLOTHO, OSTEOKALSİN, BETA CROSSLAPS VE PROKOLLAJEN 1 MOLEKÜLLERİNİN HEMODİYALİZ VE PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDAKİ DÜZEYİ' isimli tez konusu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi EAH Etik Kurulu tarafından 18.11.2016 tarih ve 16214662/050.01.04/150 sayılı oturumda görüşülen karar ile etik kurallara uygun görüldü.

Dr. Mehmet YILDIRIM

14.11.2017/ İmza

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 18/11/2016 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

14 / 11 / 2017

Dr. Mehmet Yıldırım

İmza

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim sürem içinde fikir, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tezimin her aşamasında sabırla bana destek olan, varlığı ile bana güç veren tez hocam Doç. Dr. Savaş Sipahi'ye,

Klinik bilgi ve tecrübelerini bizlere özenle aktaran her konuda desteğini esirgemeyen anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Mustafa İhsan Uslan'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca teorik ve klinik bakış açımın gelişimine katkı sağlayan, bana yol gösteren, desteği, hoşgörüsü ve yardımlarını her zaman hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Ali Tamer'e,

Eğitim sürem içinde bilgi ve birikimlerini esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Hakan Cinemre, Doç. Dr. Hamad Dheir, Doç. Dr. Ahmet Tarık Eminler, Yrd. Doç. Dr. Ceyhun Varım ve tüm hocalarıma

Tezimin her aşamasında çaba ve emek harcayarak katkı sağlayan bana yardımcı olan değerli dostlarım Uzm. Dr. Ahmed Bilal Genç, Uzm. Dr. Seyyid Bilal Açıkgöz, Uzm. Dr. Selçuk Yaylacı'ya,

Kliniğimiz tüm çalışanlarına,

Beni, emek ve özveri ile yetiştiren bugünlere gelmemi sağlayan sevgili anneme ve babama, her zaman, her zorlukta yanımda olan ablalarım Fatma Er ve Filiz Toker'e,

Sevgisi ile bana güç veren, bu süreçte büyük fedakarlıkla bana destek olan biricik eşim Çisem Yıldırım'a, mutluluk ve huzur kaynağımız kızımız Çağıl Yıldırım'a sonsuz teşekkür ederim.

Bu tez Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) desteği ile gerçekleştirilmiştir.

Proje no: 2017-40-02-002

Saygılarımla

Dr. Mehmet Yıldırım

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	i
BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMA VE SİMGELER.....	vi
ŞEKİLLER.....	viii
TABLolar.....	ix
ÖZET.....	x
SUMMARY.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Böbrek Anatomisi Ve Fizyolojisi.....	4
2.2. Kronik Böbrek Hastalığı	4
2.2.1 Tanım ve Sınıflaması	4
2.2.2. Etyoloji	8
2.2.3. Patofizyoloji.....	9
2.2.4. Klinik Özellikleri.....	10
2.2.5. KBH Risk Faktörleri.....	12
2.2.5.1. Hipertansiyon.....	12
2.2.5.2. Diyabetes Mellitus.....	12
2.2.5.3. Dislipidemi... ..	12
2.2.5.4.Kardiyovasküler Hastalık.....	13
2.2.5.5. Obezite.....	13
2.2.5.6. Akut Böbrek Hasarı.....	13
2.2.6. KBH Komplikasyonları.....	14
2.2.6.1. Kardiyovasküler Komplikasyonlar	14
2.2.6.2. Sıvı, Elektrolit Ve Asit Baz Bozuklukları.....	14
2.2.6.3. Anemi.....	15
2.2.6.4. Enfeksiyonlar.....	15
2.2.6.5. Koagülopati.....	16
2.2.7. KBH ve RRT.....	16

2.3. Kemik Mineral Bozuklukları Ve Yeni İnflamatuvar Belirteçler.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
4. BULGULAR.....	22
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	34
KAYNAKLAR.....	37
EKLER	



KISALTMA VE SİMGELER

ACR	: Albümin kreatinin oranı
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AER	: Albumin atılım hızı
ALT	: Alanin aminotransferaz
ALP	: Alkalen fosfataz
AST	: Aspartat aminotransferaz
Ca	: Kalsiyum
Cl	: Klor
CRP	: C-reaktif protein
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DM	: Diyabetes mellitus
FENa	: Fraksiyone sodyum atılımı
FGFR1	: Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü 1
FGF-23	: Fibroblast Büyüme Faktörü-23
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
Hb	: Hemoglobin
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
K	: Potasyum
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KDIGO	:The Kidney Disease: Improving Global Outcomes Organization
K/DOQI	: National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein

MKB	: Mineral kemik bozukluğu
Na	: Sodyum
P	: Fosfor
PINP	: Prokollajen tip I- N terminal peptid
PTH	: Parathormon
RAAS	: Renin anjiotensin aldosteron sistemi
ROD	: Renal osteodistrofi
RRT	: Renal replasman tedavisi
SDBH	: Son dönem böbrek hastalığı
SKB	: Sistolik kan basıncı
TGF-Beta	: Transforme edici büyüme faktörü
TRPV	: Transient receptor potential vanilloid 5
1,25 (OH) 2- D	: 1,25 hidroksi vitamin D
25 (OH)-D	: 25 hidroksi vitamin D

ŞEKİLLER

Şekil 2.1: Türkiye’de RRT gerektiren SDBH insidans ve prevalansı.....	6
Şekil 2.2: Parathormon regülatuar faktörler.....	17
Şekil 4.1: Grupların FGF-23, Soluble a Klotho, İndoksil Sülfat, Osteokalsin, Sklerostin, PINP, Beta-Crosslaps düzeylerinin ortalamaları.....	26
Şekil 4.2: Osteokalsin düzeyleri ortalaması.....	27
Şekil 4.3: Beta crosslaps düzeyleri ortalaması.....	28
Şekil 4.4: FGF-23 düzeyleri ortalaması.....	29
Şekil 4.5 İndoksil sülfat düzeyleri ortalaması.....	30
Şekil 4.6 PINP düzeyleri ortalaması.....	31
Şekil 4.7: Soluble a clotho düzeyleri ortalaması.....	32
Şekil 4.8: Sklerostin düzeyleri ortalaması.....	33

TABLolar

Tablo 2.1: KBH kriterleri.....	5
Tablo 2.2: KBH'da GFH sınıflaması.....	7
Tablo 2.3: KBH'da Albuminüri sınıflaması.....	7
Tablo 2.4: KBH prognozu.....	8
Tablo 2.5: Türkiye'de hemodiyaliz hastalarında SDBH etyolojisi.....	9
Tablo 2.6: KBH'da görülen klinik özellikler.....	11
Tablo 4.1: Çalışma gruplarının demografik ve temel biyokimyasal özellikleri.....	23
Tablo 4.2: Grupların FGF-23, Soluble a Klotho, İndoksil Sülfat, Osteokalsin, Sklerostin, PINP, Beta-Crosslaps düzeyleri.....	25

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Bu çalışmada FGF-23, sklerositin, soluble a klotho, indoksil sülfat osteokalsin, beta crosslaps, prokollajen 1 moleküllerinin hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarındaki düzeyi, renal replasman tedavisi (RRT) tipi ile ilişkisini, sağlıklı popülasyon ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya Sakarya Üniversitesi EAH Nefroloji Kliniğinde en az 6 aydır takip ve tedavi edilen 30 hemodiyaliz, 23 periton diyalizi hastası alındı. Kontrol grubu olarak 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Hemodiyaliz hastalarının kanları haftanın ikinci hemodiyaliz seansı (hafta ortası) öncesi alınırken, periton diyaliz hastalarının kanları sabah değişim öncesi alındı, -80°C soğutucuda saklandı. FGF-23, sklerositin, soluble a klotho, indoksil sülfat, osteokalsin, beta crosslaps, prokollajen 1 molekülleri çalışıldı. Sağlıklı gönüllülerin ve hastaların demografik verileri (cinsiyet, doğum tarihi, diyaliz başlangıç tarihi, kronik böbrek yetmezliği nedeni, ek hastalığı olup olmadığı, boyu, kilosu, hepatit serolojisi, almakta olduğu medikal tedavi), laboratuvar verileri (Hemogram, CRP, ferritin, glukoz, üre, kreatinin, Na, K, P, Ca, ürik asit, total protein, albumin, ALT, AST, ALP, bikarbonat, HbA1c, kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol, HDL kolesterol, PTH) de dosyalarından kayıt edildi.

BULGULAR: Her üç grup da yaş, cinsiyet, BMI açılarından benzer özellikteydi. FGF-23, sklerositin, soluble a klotho, indoksil sülfat, beta-crosslaps ve PINP düzeyleri hasta gruplarında sağlıklılara kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı. Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastaları arasında ise anlamlı fark yoktu. Osteokalsin düzeyleri ortalamaları ise hasta grubunda sağlıklı gönüllülere kıyasla daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlam ifade etmemiştir.

SONUÇ: Literatürde SDBH’de soluble a klotho dışındaki belirteçlerin artışı, soluble a klothonun ise azalması yönünde çalışmalar daha yoğun olarak yer almaktadır. Çalışmamızda FGF-23, sklerostin, indoksil sülfat, beta crosslaps ve PINP inflamasyonun bir göstergesi olarak sağlıklı gruba kıyasla yüksek saptandı. Bu beklenen bir çıktıydı. Soluble a klothonun da hasta grubunda daha yüksek saptanması bu molekülün diğer başka değişkenlerden de etkilendiği (yaş, etyoloji vs.) veya renal klotho ekspresyonunu kesin olarak yansıtmayabileceğini destekler niteliktedir. Hasta grubunda daha yüksek olan osteokalsin düzeyinin istatistiksel olarak anlam kazanmaması da çalışmamızın diğer önemli çıktısı olarak yer almıştır.

Anahtar kelimeler: kronik böbrek hastalığı, son dönem böbrek hastalığı, inflamatuvar belirteçler

SUMMARY

INTRODUCTION AND OBJECTIVES: In this study we aimed to determine FGF-23, sclerositin, soluble a klotho, indoxyl sulphate, osteocalcin, beta crosslaps, procollagen 1 levels in hemodialysis and periton dialysis patients, relation between type of renal replacement therapy (RRT) and comparing with healthy volunteers.

MATERIALS AND METHOD: 30 hemodialysis, 23 periton dialysis patients whose followed up at least 6 months in Sakarya University Hospital Nephrology Clinic took part in the study. 30 healthy volunteers included. The blood samples of hemodialysis patients were gotten before second hemodialysis of the week and morning before changing of periton dialysis patients. The samples were hidden in -80°C refrigerator. FGF-23, sclerositin, soluble a klotho, indoxyl sulphate, osteocalcin, beta crosslaps, procollagen 1 levels were measured. Demographic data (sex, birth date, time of start hemodialysis, CKD etiology, comorbidities, height and weight, hepatitis serology, medication), laboratory data (CBC, CRP, ferritin, glucose, blood urea, creatinine, Na, K, P, Ca, uric acid, total protein, albumin, ALT, AST, ALP, bicarbonate, HbA1c, total cholesterol, triglycerid, LDL cholesterol, HDL cholesterol, PTH) were recorded.

RESULTS: Three group had similar characteristics in terms of age, sex and BMI. FGF-23, soluble a klotho, indoxyl sulphate, beta crosslaps and PINP levels were higher in patients stastically significant. There were no difference of levels of these molecules between hemodialysis and periton dialysis patient. Osteocalcin levels were higher in patients than healthy volunteers but not statistically significant.

CONCLUSION: In the literature there are many studies show the increase of these markers except soluble a klotho in ESRD. In our study FGF-23, sclerostin, indoxyl sulphate, beta crosslaps and PINP levels are higher in patient group as a inflammatory markers. This was a predicted data. In our study we found higher soluble a klotho levels in patients than in healthy volunteers. It supports that soluble a klotho levels can be affected by another factors such as age, etiology esc. or these levels may not show expression of renal klotho exactly. Other important data is that osteocalcin levels are higher in patients but it is not statistically significant.

Key words: cronic kidney disease, end stage renal disease, inflammatory markers

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), farklı patofizyolojik nedenlerle oluşan, anormal böbrek fonksiyonu ile birliktelik gösteren ve glomerüler filtrasyon hızında (GFH) ilerleyici azalma ile karakterize bir durumdur (Fogo 2007). Artan sıklığı, ilerleyici olması, yüksek kardiyovasküler hastalık birlikteliği ve erken ölümlere yol açması nedeniyle dünya genelinde giderek daha önemli bir sağlık problemi haline gelmiştir (Eknoyan et al, 2004). KBH’da artan serum fosfor, azalan serum iyonize kalsiyum ve kalsitriol seviyeleri neticesinde sekonder hiperparatiroidi gelişir ve mineral kemik bozukluğu (MKB) süreci başlamış olur. Renal osteodistrofi (ROD) ise böbrek fonksiyonlarının azalmasına eşlik eden sistemik bir kemik mineral bozukluğu olarak tanımlanır ve mineral metabolizmasında biyokimyasal anormallikler ile kemik ve kemik dışı dokuların anormal kalsifikasyonu ile karakterizedir (Moe et al, 2009). Yapılan son çalışmalar ile ROD sürecinin kardiyovasküler hastalık, patolojik kemik kırıkları ve mortalite riskinde belirgin artışa yol açtığı gösterilmiştir (Go et al, 2004). Ancak altta yatan mekanizma tam olarak anlaşılammakla birlikte artan vasküler kalsifikasyon suçlanmaktadır (London et al, 2005). Öte yandan bu kemik mineral bozuklukları üremik kardiyomyopati, üremik ensefalopati, nöropati, karbonhidrat entoleransı, empotans, hipertansiyon ve kontrolsüz aneminin gelişimine de neden olmaktadır (Gonzalez et al, 2003). KBH olanlarda kalsiyum-fosfor metabolizması bozuklukları ve ROD sık olarak izlenmektedir. Bu nedenle KBH izleminde renal osteodistrofiyi erken ortaya koyan, süreçte özgü moleküllerin belirlenmesi gereksinimi doğmuştur (Delanaye et al, 2014). Fosfat retansiyonu ve düşük aktif D vitamini düzeyi bu hastalarda mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olan sekonder hiperparatiroidiye sebep olarak ROD sürecini başlatmaktadır (Levey et al, 2009). Paratiroid bezi hiperplazisi ve kanda parathormon yüksekliği KBH nın erken evrelerinde görülmeye başlanır (Reiss et al, 1969). Nefron kaybına ikincil olarak başlayan fosfat retansiyonu ile kemikte osteositler tarafından FGF-23 sentezi artar (Delanaye et al, 2014). FGF-23 renal proksimal tübülün apikal membranında bulunan NaPi-2a ve NaPi-2c kotransporterlerini baskılayarak üriner fosfat atılımını artırır (Larsson et al, 2004). Klotho bu yolda FGF-23 ün koreseptörü olarak görev alır, yani FGF-23 böbrekte hem kendi reseptörleri hem de klotho üzerinden etkisini göstermektedir (Andrukhova et al, 2012). FGF-23 ün ikinci

bir etkisi ile 25 (OH)-D üzerindedir. 25 (OH)-D nin, 1,25 (OH) 2- D ye dönüşümünü sağlayan enzim olan CYP-27B1'i inhibe ederek fosfatürik etkisini gösterir (Haussler et al, 2012). Bu fosfatürik etkilere ek olarak FGF-23 yine klotho bağımlı reseptör olan TRPV-5 kanalı ile böbrekte kalsiyum absorpsiyonunu artırır (Andrukhova et al, 2014). Sonuç olarak KBH'da özellikle evre-2'den başlayarak FGF-23 yüksek bulunmuştur ve ileri evre böbrek yetmezliklerinde normalin 1000 katına kadar yükselebilmektedir (Shimada et al. 2010, Isakova et al. 2011). Yapılan bir çalışmada FGF-23 düzeyinin kardiyovasküler komplikasyonlar ile doğrudan ilişkili olabileceği de gösterilmiştir (Gutierrez et al, 2008)

Klotho ise başta böbrekler olmak üzere bir çok doku ve organdan sentezlenir, anti-apoptotik, anti-oksidan, anjiogenetik ve anti-fibrojenik etkileri mevcuttur (Kuro-o et al. 1997, Fukino et al. 2002). Bunlara ek olarak klotho fosfat reabsorpsiyonunu inhibisyonu ve fosfat atılımının artırılmasını sağlayarak KBH'da renoprotektif etki gösterdiği düşünülmektedir (Hu et al, 2010). Soluble a klotho seviyesi ise fosfatürik, hiperkalsemik etkiyi nötralize etmek adına serum düzeyi azalma eğilimindedir (Hu et al, 2012).

Indoksil sülfat, diyetle alınan triptofan metabolizması sonucu ortaya çıkan bir üremik toksindir. Proksimal tübülllerden sekrete edilir. KBH olanlarda bu sekresyon bozulur ve kanda indoksil sülfat düzeyleri artar (Niwa et al, 1988). Ayrıca endotelde oksidatif stresi artışına yol açarak ateroskleroz gelişim ve vasküler inflamasyonda önemli rol oynar (Yamamoto et al,2006).

Renal osteodistrofi mekanizmasında önemli rolü olan bir diğer molekül osteokalsin de kemiklerden salınmaktadır ve fosfor, D vitamini regülasyonu ve seksüel fonksiyonlarla ilişkilidir (Ferron et al, 2010). Osteokalsin bir osteoblast özgü protein olup KBH'da kesin olmamakla beraber kemik rezorpsiyonuna ikincil olarak arttığı düşünülmektedir (Quarles 2013). Ayrıca bu molekülün koroner arter hastalığı olan bireylerde düşük mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir (Parker et al, 2010).

Sklerostin, osteositlerden salınan ve kemikte anabolik rol oynayan Wnt yolağını inhibe eden bir glikopeptittir (Bonewald 2011). Hemodiyaliz hastalarında sklerostinin serum düzeyleri parathormon (PTH) düzeyi ile ters orantılı olarak artmaktadır (Cejka et al, 2011). Bu sebeple kemiklerde PTH direnci olmasında rol oynadığı düşünülmektedir (Sabbagh et al, 2012). Bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında düzeyinin arttığı ve uzamış sağkalımla ilişkisi olabileceği gösterilmiştir (Goncalves et al, 2014).

Prokollajen tip I- N terminal peptidler (PINP) ise kollajen sentezi yan ürünü olup bir kemik oluşum belirleyicisidir. Bazı çalışmalarda renal osteodistrofi gelişen kronik böbrek hastalarında PICP'lerin kemik histolojisi ile yakın ilişkisi saptanmasına rağmen, korelasyon saptanmayan çalışmalar da mevcuttur (Delanaye et al, 2014). Kemik yıkımı sürecinde osteoklastlar, asit ve

nötral proteazlar sentezleyerek C-terminal telopeptid içeren fragmanlar ortaya çıkarırlar. Zaman geçtikçe bu telopeptidlere aspartik asit eklenerek beta-crosslaps molekülüne dönüşür. Beta-crosslaps kana geçer, kemik resorpsiyonunun ve matür tip 1 kollajen yıkımının bir belirteci olarak saptanabilir ve hemodiyaliz hastalarında normal popülasyona göre 5 kat artmış olarak saptanabilir(Okabe et al. 2001, Reichel et al. 2004)

KBH'da ROD sık olarak görülmekte olup birçok komplikasyonla ilişkilendirilmiştir. Dolayısıyla bu süreci erken dönemde belirgin olarak ortaya koyan moleküllerin gereksinimi doğmuştur. FGF-23, sclerositin, klotho, indoksil sülfat, osteokalsin, beta-crosslaps ve PINP bu süreçte yer alan belirteçler olup son günlerde araştırmalar bu moleküller üzerinde yoğunlaşmıştır. Ancak hala bu moleküllerin rutin kullanımı konusunda kesin bir konsensus sağlanmamıştır.

Çalışma bu belirteçlerin kronik böbrek hastalarındaki düzeyini, renal replasman tedavisi (RRT) tipi ile ilişkisini, sağlıklı popülasyon ile karşılaştırmayı amaçlanmıştır. Belirteçlerin RRT tipi ve birbirleriyle olan ilişkilerinin tanımlanması da hedeflenmiştir. Bu tanımlamalar bundan sonra yapılacak çalışmalara da ışık tutacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. BÖBREK ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Böbrekler retroperitoneal boşlukta, abdomenin posterior duvarında yerleşmişlerdir ve her biri yaklaşık 120-170 g ağırlığında, 11 cm uzunluğunda, 6 cm genişliğinde olup yaklaşık 1 milyon nefron içerirler. Yaklaşık %30unun glomerülleri korteksin derinlerine yerleşiktir ve jukstamedüller nefron olarak isimlendirilir; kalanı süperfisiyal nefron olarak adlandırılır ve glomerülleri korteksin dış kısmındadır. Her bir nefron tübül tarafından takip edilen bir glomerüldür. Böbreğin boşaltım fonksiyonu filtrasyon, geri emilim ve salgılamadır. Bu fonksiyonları ile böbrek organizmanın ihtiyacına bağlı olarak idrar yoğunluğunu oldukça geniş bir yelpazede ayarlama gücüne sahiptir. Öte yandan böbrek aynı zamanda endokrin bir organdır ve renin, vitamin D, eritropoietin üretiminden sorumludur (Cecil Essentials of Medicine, 2016).

2.2. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

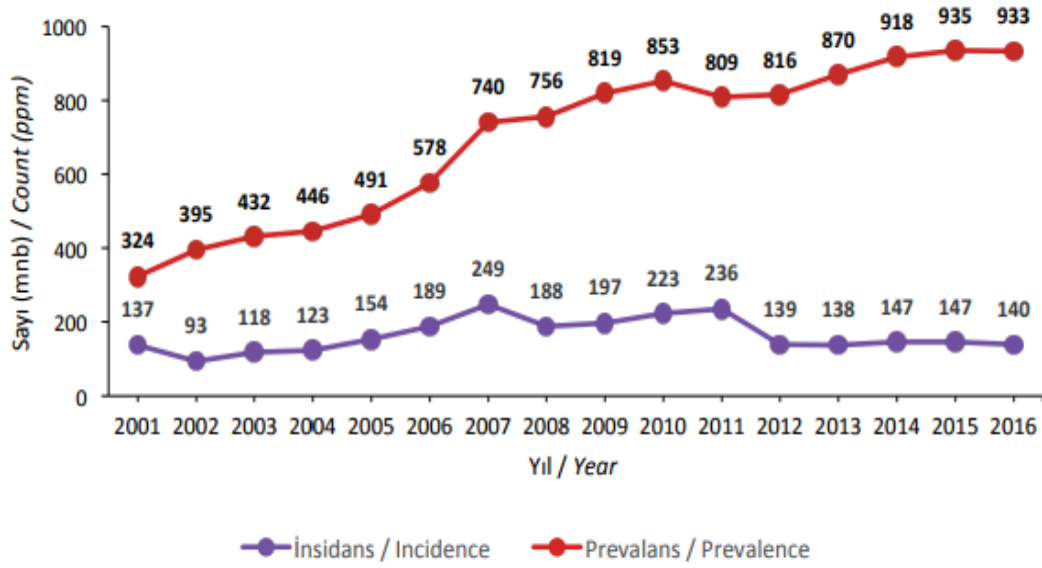
2.2.1. Tanım ve Sınıflaması

KBH, artan insidans ve prevalansı, yüksek maliyeti, yüksek morbidite mortalitesi nedeni ile tüm dünyada giderek daha ciddi bir sağlık problemi haline gelmiştir (Eknoyan et al, 2004). KBH, en az 3 ay süren 60 ml/dk/1.73m² altında GFH ile birlikte böbrek yapı ya da fonksiyonunda 3 ay veya daha uzun süren bir ya da daha fazla anormallikler olarak tanımlanır. Bu anormallikler; albuminüri, idrar sediment bozukluğu, histolojik bozukluklar, görüntüleme ile elde edilen yapısal bozukluklar, tubuler hasara bağlı elektrolit bozuklukları, histolojik bozukluklar ve böbrek nakli öyküleridir (tablo 2.1) (Stevens et al, 2013).

Tablo 2.1: KBH kriterleri (Stevens et al, 2013)

KBH kriterleri (en az birisi >3 aydır var olmalı)	
Böbrek hasarının belirteçleri	Albuminüri (AER \geq 30mg/gün; ACR \geq 30 mg) İdrar sediment bozuklukları Tubuler bozukluklara bağlı anormallikler Histolojik olarak saptanmış anormallikler Görüntülemeyle saptanmış yapısal anormallikler Böbrek nakli öyküsü
GFH azalması	GFH<60 ml/dk/1.73 m ²

KBH, tüm dünyada sıklığı giderek artan bir sağlık sorunudur. Birleşik Devletler’de yaklaşık 20 milyon insanı etkilediği tahmin edilmektedir. KBH, tüm dünyada sıklığı giderek artan bir sağlık sorunudur. Birleşik Devletler’de yaklaşık 20 milyon insanı etkilediği tahmin edilmektedir. Türk Nefroloji Derneği’nin 2015 yılı Registry raporlarına göre ülkemizde 2016 yılında 11.169 hasta, son dönem böbrek hastalığı (SDBH) tanı almış olup, bunların 8967 tanesi hemodiyaliz, 1020 tanesi periton diyalizi tedavisi görmektedir. 1182 hastaya ise renal transplantasyon yapılmıştır. 2015 yılı itibari ile son dönem kronik böbrek hastalığı insidansı milyon nüfus başına 139.9 olarak saptanmıştır. Ülkemizde 2016 yılı itibariyle toplam 56.687 hemodiyaliz, 3508 periton diyalizi hastası olup, toplam 14280 hastaya renal transplantasyon uygulanmıştır. Genel prevalans (çocuk hastalar dahil) milyon nüfus başına 933.1 olarak saptanmıştır (şekil 2.1)



Şekil 2.1: Türk Nefroloji Derneği verilerine göre Türkiye’de RRT gerektiren SDBH insidans ve prevalansı

2012 yılında The Kidney Disease: Improving Global Outcomes Organization (KDIGO), KBH’yi GFH ve albuminüri düzeylerine göre sınıflamış ve bu iki belirtecin KBH’nın en iyi göstergeleri olarak belirlemiştir (tablo 2.2, tablo 2.3) (Stevens et al, 2013). GFH’yi ölçmekte kullanılabilir en iyi belirtecin inülin olarak gösterilmesine rağmen klinik pratikte kullanımının yoktur (Delanaye et al, 2016). Klinik pratikte GFH’nın hesaplanması daha yaygın olarak pratik bir yöntem olan MDRD yöntemiyle yapılmaktadır (Levey et al. 1999, Levey et al. 2006, Dou et al. 2017). Albuminüri daha sensitif ve spesifik olması nedeniyle proteinüri düzeyinin belirlenmesinde total proteinüri yerine tercih edilmelidir (Newman et al. 1995, Lamb et al.2009).

KBH, GFH ve albuminüri düzeyleri kullanılarak iki şekilde sınıflandırılır ve bu sınıflamalar sonucunda hastaların prognozu belirlenmiş olur. GFH’na göre G1(normal veya yüksek), G2(hafif azalmış), G3a(hafif-orta azalmış), G3b(orta-şiddetli azalmış), G4(şiddetli azalmış) ve G5(son dönem böbrek hastalığı); albuminüri düzeyine göre ise A1(normal), A2(orta şiddette artmış), A3(şiddetli artmış) olarak sınıflandırılır (tablo 2.2 ve tablo 2.3).

Tablo 2.2: KBH'da GFH sınıflaması (Stevens et al, 2013)

KBH'da GFH sınıflaması		
GFH kategorisi	GFH (ml/dk/1.73 m²)	Tanım
G1	≥90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta azalmış
G3b	30-44	Orta-şiddetli azalmış
G4	15-29	Şiddetli azalmış
G5	<15	Son dönem böbrek hastalığı

Tablo 2.3: KBH'da Albuminüri sınıflaması (Stevens et al, 2013)

KBH'nda Albuminüri sınıflaması			
Albuminüri kategorisi	AER(mg/gün)	ACR (mg/g)	Tanım
A1	<30	<30	Normal
A2	30-300	30-300	Orta şiddette artmış
A3	>300	>300	Şiddetli artmış

KBH'da prognoz ile bu kategoriler direk ilişkilidir. Hastaların GFH azaldıkça ve albuminüri seviyesi arttıkça kötü prognoz riski artmaktadır ve bu hastaların daha yakından izlemi gerekmektedir. (tablo 2.4) (Stevens et al, 2013)

Tablo 2.4: KBH prognozu (Stevens et al, 2013)

	A1	A2	A3
G1	Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk
G2	Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk
G3a	Orta risk	Yüksek risk	Çok yüksek risk
G3b	Yüksek risk	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk
G4	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk
G5	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk

2.2.2. Etyoloji

KBH etyolojisi coğrafik bölgeler, etnik köken, yaş ve cinsiyete göre farklılıklar göstermekle birlikte 50 civarında KBH sebebi belirlenmiştir. Günümüzde KBH'nın dünya genelinde en sık nedenleri diyabet ve hipertansiyondur (Saran et al, 2017). TND 2016 verilerine göre ise ülkemizde hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda SDBH'nin en sık nedeni %35.36 ile diyabettir. Onu %25.51 ile hipertansiyon, %6.84 ile glomerülonefritler, %4.91 ile polikistik böbrek hastalığı ve sırasıyla amiloidoz, tübülointerstisyel nefrit, renal vasküler hastalık, obstrüktif üropati izlemektedir. Hastaların %13.42 sinde ise etyoloji bilinmemektedir.(Süleymanlar ve ark. 2016).

Tablo 2.5: TND verilerine göre Türkiye’de hemodiyaliz hastalarında SDBH etyolojisi

Etyoloji	Yüzde
Diyabet	35.36
Hipertansiyon	25.51
Glomerülonefritler	6.84
Polikistik böbrek hastalığı	4.91
Amiloidoz	2.19
Tübülointertisyel nefrit	1.39
Obstrüktif üropati	1.33
Renal vasküler hastalık	1.04
Diğer	8.01
Etyolojisi bilinmeyen	13.42

2.2.3. Patofizyoloji

Çeşitli nedenler sonucu oluşan böbrek hasarının ardından canlı kalan nefronlar yeterli solüt, su, asit-baz dengelerini sağlamak için filtrasyon ve atılım oranlarını artırmak yolu ile kendilerini ayarlar. Başlangıçta sodyum (Na) dengesi nefronlarda fraksiyone Na atılımı artırılarak sürdürülür. Asit atılımı KBH’nın geç evrelerine kadar tübüler amonyak sentezini arttırılarak muhafaza edilir. Daha sonra distal bikarbonat rejenerasyonundaki anlamlı azalma hiperkloremik metabolik asidoza yol açar. Ayrıca daha fazla nefronun kaybedilmesi sülfatlar gibi organik iyonların retansiyonuna yol açar, bu da anyon açığına bağlı metabolik asidoza neden olur (Cecil Essentials of Medicine, 2016). GFH kritik düzeyin altına düşükten sonra, başlangıçtaki nedenden bağımsız olarak KBH, SDBH’ye ilerleme eğilimi gösterir. Hipertansiyon, diyabet, obezite, anemi, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, yaşlanma gibi faktörler bu eğilimi artırıp hızlandırmaktadır. RAAS aktivasyonu, TGF-beta üretiminin artması

nefron kaybına hemodinamik ve proinflamatuvar yanıt olarak gerçekleşir ve renal fibrozis gelişimine katkıda bulunur. Tüm bu süreç sonunda KBH tanılı hastalar ödem gelişimine, ciddi volüm yüküne, hiperkalemiye, hiponatremiye ve üremiye yatkın hale gelir ve SDBH'ye gidiş kaçınılmaz olur (Cecil Essentials of Medicine, 2016).

2.2.4. Klinik Özellikleri

KBH'da klinik nitröz ve nitröz olmayan toksinlerin birikimleri neticesinde oluşur. Nitröz toksinlerin en önemlisi olan üre, bulantı, kusma, iştahsızlık ve baş ağrısı semptomlarına sebep olur. Diğer nitröz toksinler guanido bileşikleri, ürik asit, hippurat, fenol ve indoldür. KBH'da görülen klinik özellikler sıvı ve elektrolit anormallikleri, endokrin ve metabolik, kardiyovasküler, nöromuskuler, hematolojik, gastrointestinal, pulmoner ve dermatolojik anormallikler olarak sınıflandırılır (tablo2.6). (Harrison's Principles of Internal Medicine, 2015).

Tablo 2.6: KBH’da görülen klinik özellikler (Harrison’s Principles of Internal Medicine, 2015).

<p>Sıvı ve elektrolit anormallikleri</p> <p>Volüm yüklenmesi</p> <p>Hipernatremi,hiponatremi</p> <p>Hiperkalemi,hipokalemi</p> <p>Hiperfosfatemi</p> <p>Metabolik asidoz</p> <p>Hipokalsemi</p>	<p>Endokrin ve metabolik anormallikler</p> <p>Renal osteodistrofi</p> <p>Adinamik kemik hastalığı</p> <p>Osteomalazi</p> <p>Osteoporoz</p> <p>Bozulmuş glukoz toleransı</p> <p>Hipoglisemi</p> <p>Hiperürisemi</p> <p>Hiperlipidemi</p> <p>Büyüme ve gelişmede gerileme</p> <p>İnfertilite, seksüel bozukluklar</p> <p>Amiloidozis</p>
<p>Kardiyovasküler anormallikler</p> <p>Hipertansiyon</p> <p>Konjestif kalp yetmezliği</p> <p>Perikardit</p> <p>Kardiyomiyopati</p> <p>Ateroskleroz</p> <p>Vasküler kalsifikasyon</p>	<p>Nöromuskuler anormallikler</p> <p>Baş ağrısı</p> <p>Yorgunluk ve güçsüzlük</p> <p>Uyku bozuklukları</p> <p>Nöropati</p> <p>Huzursuz bacak sendromu</p> <p>Myoklonus</p> <p>Kas krampları</p> <p>Miyopati</p>
<p>Hematolojik anormallikler</p> <p>Anemi</p> <p>Lökopeni</p> <p>Trombositopeni</p> <p>Enfeksiyonlar</p>	<p>Gastrointestinal anormallikler</p> <p>Bulantı</p> <p>Kusma</p> <p>İştahsızlık ve anoreksia</p> <p>Gastrointestinal kanamalar</p>
<p>Pulmoner anormallikler</p> <p>Pulmoner ödem ve plevral efüzyon</p> <p>Üremik akciğer</p>	<p>Dermatolojik anormallikleri</p> <p>Kaşıntı ve hiperpigmentasyon</p> <p>Üremik frost</p>

2.2.5. KBH Risk Faktörleri

2.2.5.1. Hipertansiyon

Hipertansif nefropatide altta yatan patoloji artan afferent arteriyoldeki akıma bağlı makula densadan alınan sinyallerle oluşan afferent arteriyoldeki vazokonstriksiyondur. Bu vazokonstriksiyon neticesinde glomerüler iskemi gelişir ve kronik hasar başlamış olur (Luke 1999). Böbrek histolojisinde ise klasik olarak nefroanjioskleroz ve hyalinizasyon görülür. Ancak son dönemde yapılan bazı çalışmalarda, tübüler hücrelerde mezenşimal dönüşümün de arttığı ve bunun neticesinde tubulointerisyel fibrozis geliştiği gösterilmiştir (Seccia et al, 2017).

2.2.5.2. Diyabetes mellitus

KBH diyabetin en ciddi komplikasyonudur ve diyabetli hastaların %30-40'ı tanıdan ortalama 10 yıl sonra diyabetik nefropati ile karşı karşıya kalır (Bolignana et al, 2014). Diyabetik nefropati gelişimi hiperglisemini yanında obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar gibi bir çok faktörün etkisiyle olur (Lachin et al, 2000). Yüksek glukoz düzeylerinde glomerüler bazal membran nonenzimatik olarak glikozillenmektedir. Bu durumun daha yüksek derecede kollajen çapraz bağlanmasını içeren yapısal değişimlere yol açarak bazal membran kalınlaşmasından ve permeabilite artışından sorumlu olduğu öne sürülmüştür. Matriks proteoglikanlarının glikozilasyonu negatif yüklerini azaltır ve bu nedenle plazmadan negatif yüklü protein kaçışını artırır. Glukozun metabolizması esnasında dokularda oksidatif potansiyel oluşumu söz konusudur. Bu yolla oluşan LDL oksidasyonu ateroskleroz gelişimini kolaylaştırabilir, ayrıca okside olmuş LDL, kültür ortamında mezengial hücreler tarafından prostaglandin sentezlenmesini de uyarmaktadır (Atasoy ve ark. 2014). Bu sürecin sonunda proteinüri artmış kan basıncı ve kronik böbrek hastalığı gelişmiş olur. Diyabetik nefropatide görülen histolojik değişiklikler glomerüllerde noduler ve diffüz mezengiyal skleroz, arteriyolar hyalinizasyon, mikroanevrizmalar ve eksudatif lezyonlardır (Fiorentino et al, 2017).

2.2.5.3. Dislipidemi

Düşük HDL, yüksek LDL ve trigliserit düzeyleri nedeniyle lipoproteinde artış meydana gelir. Artan lipoproteinler glomerüllerde inflamasyon ve fibrojenez uyaran faktörleri aktive eder. Aynı zamanda ateroskleroz süreci de buna katkıda bulunur. Neticede glomerül, tübüler ve intertisyel hasarlar gelişerek KBH'ye eğilim olur (Scarpioni et al, 2012).

2.2.5.4. Kardiyovasküler hastalıklar

Atrial fibrilasyon, ateroskleroz, geçirilmiş inme öyküsü olması gibi pek çok kardiyovasküler risk faktörlerinin aynı zamanda KBH'nın da gelişimi açısından risk faktörü olduğu son dönemde yapılan bir çok çalışmada gösterilmiştir (Thajudeen, www.esciencecentral.org erişim tarihi: 10.03.2017). Koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, ani kardiyak ölüm gibi öyküleri olan hastalarda son dönem böbrek hastalığına gidiş daha sık olmaktadır. Son yıllarda KBH ve kardiyovasküler hastalık arasındaki bu sıkı etkileşimi vurgulamak için kardiyorenal sendrom tanımlanmıştır. Bu tanımlamaya göre bu iki organdan birinde meydana gelen akut veya kronik işlev bozukluğu direk olarak diğer organı da etkilemekte ve işlev bozukluğuna yol açmaktadır (Suresh et al, 2017).

2.2.5.5. Obezite

Obezite, tüm dünyada epidemik hale gelmiş sıklığı giderek artan bir sağlık problemidir. Diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve kronik böbrek yetmezliği için kesinleşmiş bir risk faktörüdür. Yüksek vücut kitle indeksi, yeni başlayan KBH için en güçlü risk faktörlerinden biridir. Obez bireylerde artan vücut ağırlığının metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için glomerüller hiperfiltrasyon artar. Artan intraglomerüler basınca bağlı olarak renal hasar başlamış olur ve KBH için risk artar. Öte yandan obezite nefrolitiazis ve böbrek maligniteleri için de bağımsız bir risk faktörüdür (Kovesdy et al, 2017).

2.2.5.6. Akut böbrek hasarı

Akut böbrek hasarı, herhangi bir nedenle hospitalize edilen her yedi hastanın birinde görülmektedir (Bedford et al, 2014). Akut böbrek hasarı öyküsü olan hastalarda 1 yıl içinde KBH gelişme riski %18 civarındadır (Heung et al, 2016).

KBH gelişiminde rol oynayan diğer risk faktörleri arasında düşük sosyoekonomik düzey, Afrika kökenli olmak, erkek cinsiyet, sigara, hiperürisemi yer alır (Thajudeen, www.esciencecentral.org erişim tarihi: 10.03.2017).

2.2.6. KBH Komplikasyonları

2.2.6.1. Kardiyovasküler komplikasyonlar

KBH'nın tüm evrelerinde kardiyovasküler hastalık en sık morbidite ve mortalite nedenidir. Kardiyovasküler hastalık görülme sıklığı aynı yaş ve cinsiyette KBH olmayan popülasyona göre KBH olan popülasyonda 10-200 kat daha fazladır (Nagesh et al, 2004). KBH'de su ve tuz retansiyonu ile birlikte miyokardiyal iskemi, sol ventrikül hipertrofisi, kardiyomyopati gibi anormal kardiyak fonksiyonlar sıklıkla kalp yetmezliği ve pulmoner ödem tablolarına yol açar. Kalp yetmezliği sistolik ya da diyastolik disfonksiyon veya her ikisi neticesinde gelişebilir. Üremik durum neticesinde artmış alveolar kapiller membran geçirgenliği ile düşük basınçlı pulmoner ödem tablosu izlenir ve diyalize yanıt verir. Öte yandan KBH ile ilişkili risk faktörleri olan anemi ve uyku apnesi de kalp yetmezliğine katkıda bulunur (Harrison's Principles of Internal Medicine, 2015).

KBH'de görülen bir diğer kardiyovasküler anormallik hipertansiyondur. KBH, sekonder hipertansiyonun en sık nedeni olmakla birlikte, tüm hipertansiyonların %2-5'ini oluşturur. KBH'de hipertansiyonun en önemli nedeni böbreğin Na ve su atma yeteneğinin azalmasına bağlı olarak gelişen volüm genişlemesidir. Aynı zamanda RAAS de aktive olmuş ve sempatik sinir sistemi tonüsü artmıştır (Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip Kılavuzu, 2014)

KBH, hangi evre olursa olsun iskemik kardiyovasküler hastalıklar için majör risk faktörüdür. KBH'de vasküler hastalık prevalansının artışı anemi, hiperfosfatemi, hipertansiyon, hipervolemi, artmış sempatik aktivite, dislipidemi, hiperfosfatemi, hiperparatiroidizm, uyku apnesi ve yaygın inflamasyon ile ilişkilidir. Artan inflamasyon vasküler tıkaçıcı hastalığın hızlanmasına, vasküler kalsifikasyonun artmasına neden olur. KBH'de gözlenen diğer anormallikler miyokardiyal iskemiye, sol ventrikül hipertrofisini ve mikrovasküler hastalığı artırır, bunların neticesinde koroner rezerv azalır. Ek olarak hemodiyaliz tedavisi ile hipotansiyon ve hipovolemi atakları koroner iskemiye daha çok artırmaktadır (Harrison's Principles of Internal Medicine, 2015).

2.2.6.2. Sıvı, elektrolit ve asit baz bozuklukları

KBH'de görülen majör elektrolit anomalileri Na ve K ile ilişkilidir. Normal fizyolojide Na'nın hemen hepsi böbreklerle filtre edilir ve filtre edilenin %99 u reabsorbe edilir. Böbrek fonksiyonlarının ilerleyici bozulmasıyla, böbrekler fraksiyone sodyum atılımını (FENa)

artırarak sodyum dengesini sağlamaya çalışır. Ancak ilerlemiş böbrek hastalığında bu kompanzasyon bozulur, Na vücutta kalır ve ekstraselüler volüm genişlemiş olur. Zamanla hipertansiyon gelişir ve daha fazla nefron hasara uğrar. Öte yandan KBH olan bazı hastalarda bulantı, kusma, diyare, diüretik kullanımı neticesinde su ve Na kaybı ile ekstraselüler volüm kaybı gelişir. Bu kayıp renal fonksiyonları daha da kötüleştirir (Thajudeen, www.esciencecentral.org erişim tarihi: 10.03.2017).

KBH'de GFH'deki azalma potasyum atılımındaki azalma ile doğrudan ilişkili değildir. Çünkü potasyum atılımı daha çok distal nefrondaki aldosteron bağımlı sekresyon mekanizması ile düzenlenmektedir. Potasyum retansiyonuna bir diğer defans mekanizması ise gastrointestinal sistemde potasyum atılımının artışıdır. Bu iki mekanizmaya rağmen bazı durumlarda hiperkalemi gelişebilmektedir. Bunlar protein katabolizması, metabolik asidoz, ve diyetle yüksek potasyum alımıdır. Ek olarak potasyumun hücre içine girişini engelleyen ilaçlar da hiperkalemi oluşturabilirler (Harrison's Principles of Internal Medicine, 2015).

KBH'de metabolik asidoz GFH 25 ml/dk/1.73 m² nin altına indiğinde aşikar hale gelir. Patogenezde nötralizasyonu sağlayan tübüler bikarbonat üretiminde eksiklik vardır (Gaggl et al, 2013).

2.2.6.3. Anemi

Anemi KBH'de oldukça sık görülen bir komplikasyondur. ABD'de yapılan bir çalışmada erken evre KBH'de (1-2) hastaların dörtte birinde, ileri evre KBH'da ise hastaların yarısında anemi saptanmıştır (McClellan et al, 2004). KBH'de aneminin en önemli nedeni böbreklerden sentezlenen eritropoietin eksikliğidir. KBH'da inflamasyona sekonder olarak artan hepsidin nedeniyle gastrointestinal sistemden demir emilimi azalması nedeniyle demir eksikliği de sık olur ve aneminin bir diğer sebebidir (Macdougall et al, 2014).

2.2.6.4. Enfeksiyonlar

KBH olan hastalarda hem humoral hem hücrel immun sistemde defektler oluşur. Lökosit sayımı tipik olarak normal ve uygun şekilde tepkisel olsa da hastalarda immun baskılanma vardır ve enfeksiyonlara yatkındır. Bu lökositlerdeki ve diğer hücrel konakçı savunmasındaki fonksiyonel defekt nedeniyledir (Cecil Essentials of Medicine, 2016). KBH'de pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonlarının sıklığının 3, septisemi sıklığının ise normal popülasyona göre 4 kat artmaktadır (Collins et al, 2015).

2.2.6.5. Koagülopati

İleri evre KBH olanlarda azalmış platelet faktör 3, anormal platelet agregasyonu ve adezyonu, bozulmuş protrombin tüketimi neticesinde uzamış kanama zamanı gözlenebilir. Klinik olarak kolay ve uzamış kanama, ekimoz, menoraji, spontan gastrointestinal kanamalar oluşabilir. Bu durumun tersine özellikle nefrotik düzeyde proteinürisi olan KBH olanlarda hipoalbuminemi ve antikoagülan faktörlerin renal kaybı neticesinde tromboembolizm için artan risk bulunur (Harrison's Principles of Internal Medicine, 2015).

Bunların dışında kemik mineral bozuklukları, kognitif fonksiyonlarda azalma, nutrisyon bozuklukları KBH'de görülen diğer önemli komplikasyonlardır.

2.2.7 KBH ve RRT

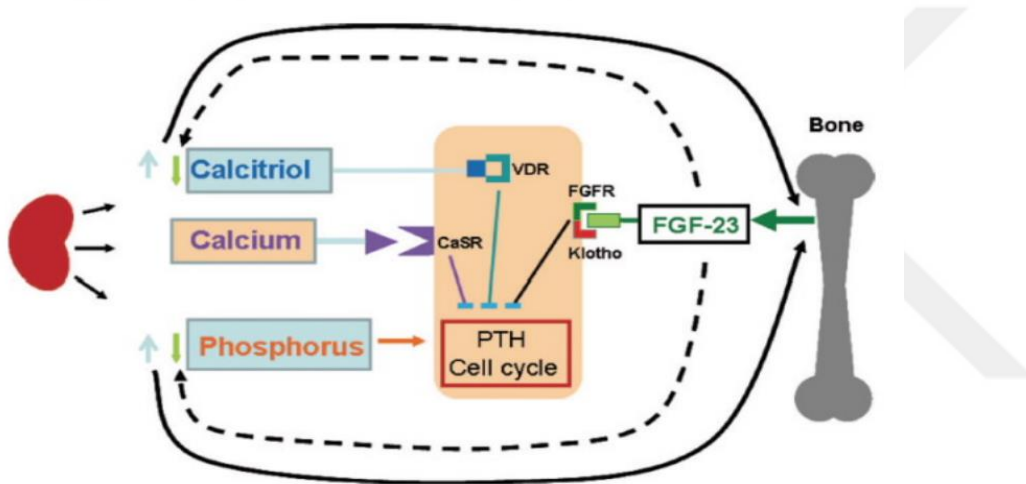
KBH tanısı ile izlenen hastaların yaklaşık %1 kadar kısmının RRT ihtiyacı olmaktadır. KDIGO 2012 KBH kılavuzunda RRT endikasyonları; üremiye bağlı serözit, kaşıntı, dirençli asit-baz, elektrolit bozuklukları, kontrolsüz hipertansiyon ve hipervolemi, kognitif bozukluk, ciddi nutrisyon bozuklukları olarak belirtilmiştir. Bu klinik bozukluklar çoğunlukla GFH 5-10 ml/dk/1.73 m² seviyelerinde iken görülür (KDIGO, 2012).

SDBH'ye ilerleyen vakalarda RRT opsiyonları hakkında değerlendirme erken dönemde başlanmalı ve hasta için en uygun yöntem seçilmelidir. Opsiyonlar arasında böbrek nakli, diyaliz ve bazen konservatif bakım da denen diyalizsiz tedavi bulunur. Yaşam kalitesi ve hayatta kalma oranlarının daha iyi olması nedeniyle uygun vakalar böbrek nakline cesaretlendirilmelidir. Diyaliz seçenekleri arasında hemodiyaliz ve periton diyalizi vardır (Cecil Essentials of Medicine, 2016).

2.3. KEMİK MİNERAL BOZUKLUKLARI VE YENİ İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER

KBH'de artan serum fosfor, azalan serum iyonize kalsiyum ve kalsitriol seviyeleri neticesinde sekonder hiperparatiroidi gelişir. Aynı zamanda kemikten yüksek oranda salgılanan FGF-23, renal 1-25 hidroksilazı inhibe ederek kalsitriol eksikliğini derinleştirir ve sekonder hiperparatiroidizmi hızlandırarak paratiroid hiperpalazisi süreci başlar.

FGF-23, plazmada fosfor artışına cevap olarak osteosit ve osteoblastlardan salınan bir hormondur. FGF-23, paratiroid bezinde FGFR1'e bağlanır ve aktifleştirir. FGFR1, klotho transmembran proteini ile kompleks hale geldiğinde fonksiyonel olur ve bu kompleks Klotho-FGF reseptör kompleksi olarak adlandırılır (şekil 2.1). FGF-23 proksimal tübülde NaPi-2a ve NaPi-2c ekspresyonunu azaltarak fosfor reabsorbsiyonunu inhibe eder. Böylece, KBH olanlarda GFH 20 ml/dk altına inene dek, serum FGF-23 ve PTH tarafından fosforun proksimal tübülden reabsorbsiyonu azaltılarak normofosfateminin devam ettirilmesi sağlanır. Kaçınılmaz olarak hastalık ilerlediğinde bu negatif geri bildirim mekanizması giderek bozulur ve fosfor homeostazisi sağlanamaz hale gelir (Cunningham et al, 2011).



Şekil 2.2: Parathormon regülatuar faktörler (Cunningham et al, 2011)

FGF-23, 25 (OH)-D 'yi, 1,25 (OH) 2- D'ye çeviren enzim olan CYP 27B1 sentezini inhibe eder. 1,25 (OH) 2- D'nin serum konsantrasyonunun azalmasıyla FGF-23 yine fosfatürik etki göstermiş olur (Kuczera et al, 2016).

FGF-23'ün böbreklerdeki diğer önemli etkisi ise Na emiliminin artışıdır. Bu nedenle hipertansiyon ve hipervolemi gelişiminde rolü olabileceği düşünülmektedir. Distal renal tübüllerde Na-Cl kanalını regüle ederek bu etkisini göstermektedir (Andrukhova et al, 2014).

KBH olanlarda, henüz serum fosfat ve PTH düzeyleri yükselmeden serum FGF-23 düzeyi hastalığın erken evrelerinde yükselmeye başlar. Hastalığın ilerlemesi ve GFH'nin azalmasıyla FGF-23 düzeyleri daha da artar. Ayrıca klotho'nun renal ekspresyonunun azalması da

dolaşımdaki FGF-23'e direnci oluşturur ve cevap olarak daha fazla FGF-23 sentezlenir (Kuczera et al, 2016). Erken evre KBH'da FGF-23 düzeyi normalin 2-5 katına kadar yükselebileceği gibi, SDBH'da 1000 katına kadar yükselebilmektedir (Shimada et al, 2010).

Indoksil sülfat, diyetle alınan triptofan metabolizması sonucu ortaya çıkan bir üremik toksindir. Triptofan intestinal bakteriler tarafından indole çevrilir, intestinal emilim sonrası karaciğerde indoksil sülfata dönüştürülür ve böbreklerde proksimal tübülllerden sekrete edilir. KBH olanlarda bu sekresyon bozulur ve kanda indoksil sülfat düzeyleri artar, ayrıca yüksek oranda albümine bağlanması nedeniyle diyaliz ile vücuttan uzaklaştırılmaz (Niwa et al, 1988). Ayrıca endotelde oksidatif stres artışına yol açarak ateroskleroz gelişim ve vasküler inflamasyonda önemli rol oynar (Yamamoto et al,2006). 1997 yılında yapılan bir çalışmada KBH olan 25 prediyalitik hasta incelenmiş ve daha düşük indoksil sülfat düzeyi olan hastalarda kreatinin progresyonunun daha az olduğu gösterilmiştir (Niwa et al, 1997). 2009 yılında 139 hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada indoksil sülfat düzeylerinin KBH olanlarda GFH ile ters orantılı olarak arttığı gösterilmiş ve yine aynı hasta grubunda aortik kalsifikasyon ve mortalite ile direkt ilişkili bulunmuştur. (Fellype et al,2009).

Osteokalsin, osteoblastlardan sentezlenen 46-50 amino asitten oluşan nonkollajen bir peptittir. Osteoklastların adezyon ve kemotaksisini uyararak kemik rezorpsiyonunu indükler. Ayrıca insülin ve adiponektin seviyelerini de artırarak glukoz toleransında rol oynadığı bilinmektedir (Bacchetta et al, 2009). KBH'de kemik rezorpsiyonuna sekonder olarak serum osteokalsin düzeyi artar ve GFH ile negatif korelasyonu gösterilmiştir (Yamada et al. 2008, Wu et al.2016). KBH olanlarda mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olan vasküler kalsifikasyonda osteokalsin doğrudan rol oynar (Cianciolo et al, 2016). Ayrıca bu molekülün koroner arter hastalığı olan bireylerde düşük mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir (Parker et al, 2010). Wu ve ark. (2016) hemodiyaliz tedavisi almayan KBH olanlarda osteokalsin düzeylerinin myokardiyal hipertrofi ile pozitif korelasyonu, ejeksiyon fraksiyonu ve diyastolik fonksiyon ile negatif korelasyonu olduğunu göstermişlerdir.

Sklerostin, kemikte osteositlerden sentezlenen wnt sinyal yolunu inhibe ederek osteoblast aktivitesini azaltan eden bir glikopeptittir (Bonewald 2011). Kemik ve kırıkardan sentezlenir ve sistin-knot protein ailesinin bir üyesidir. Preklinik çalışmalarda sklerostin nötralize edici antikör tedavisinin osteoanabolik etkilerle kemik formasyonunu ve yoğunluğunu artırdığı gösterilmiştir (Ominsky et al, 2010). SDBH olanlarda sklerostin, osteoblast sayısı ve artmış kemik döngüsünün güçlü bir prediktörüdür (Cejka et al, 2011). KBH'da MKB sürecinde

sklerostinin, PTH'a kemik direncinin oluşmasında rol oynadığı düşünülmektedir ve SDBH olanlarda PTH seviyesi ile ters orantı içinde serum düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Aynı zamanda MKB sürecinde erken olarak düzeyi yükselen belirteçlerden biridir (Sabbagh et al, 2012). Sklerostin kemik oluşumu ve mineralizasyonu değiştirmek dışında kalsitriol ve FGF-23 de dahil olmak üzere mineral birikimini düzenleyen hormonların serum konsantrasyonlarını etkiler. Sklerostin sentezlenmesini kalsitonin artırırken, PTH ve östrojen baskılamaktadır (Kramer et al. 2010, Fujita et al. 2014). Yapılan bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında yüksek serum sklerostin seviyesinin kardiyovasküler mortaliteyle anlamlı ilişkisi ortaya koyulmuştur (Goncalves et al, 2014).

PINP, birbirine nonkovalent bağ ile bağlı iki adet pro-a1 ve bir adet pro-a2 zincir içeren alt ünitelerden oluşmuştur ve kollajen içeren dokulardan sentezlenir (Koivula et al, 2012). Serumdaki PINP düzeyi az da olsa dürmal ve mevsimsel varyasyon gösterebilir ancak erkek ve kadınlarda fark yoktur. Çocuk ve adölesanlarda ise büyümeye bağlı olarak daha yüksektir. Sonuç olarak, PINP ise kollajen sentezi yan ürünü olup bir kemik oluşum belirleyicisidir Tüm bu özellikler ümit vaat edici görünmekle birlikte, KBH'da kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır Bazı çalışmalarda renal osteodistrofi gelişen kronik böbrek hastalarında PINP'nin kemik histolojisi ile yakın ilişkisi saptanmasına rağmen, korelasyon saptanmayan çalışmalar da mevcuttur (Delanaye et al, 2014).

Beta-crosslaps bir kollajen yıkım ürünüdür. Kemik yıkımı sürecinde osteoklastlar, asit ve nötral proteazlar sentezleyerek C-terminal telopeptid içeren fragmanlar ortaya çıkarırlar. Zaman geçtikçe bu telopeptidlere aspartik asit eklenerek beta-crosslaps molekülüne dönüşür. Beta-crosslaps kana geçer, kemik resorpsiyonunun ve matür tip 1 kollajen yıkımının bir belirteci olarak saptanabilir ve hemodiyaliz hastalarında normal popülasyona göre 5 kat artmış olarak saptanabilir (Okabe et al. 2001, Reichel et al. 2004). Bir çalışmada periton diyalizi hastalarında da düzeyinin arttığı gösterilmiştir (Graf et al, 2013)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, 30 hemodiyaliz hastası, 25 periton diyalizi hastası ve 30 sağlıklı gönüllü alınması hedeflendi. Hasta grubu olarak Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyaliz Ünitesi'nde en az 6 aydır hemodiyaliz tedavisi ve periton diyalizi tedavisi gören 18-80 yaş arası hastalar çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak ise benzer yaş grubundan olup herhangi bir kronik hastalığı olmayan son 3 ay içerisinde infeksiyöz hastalık geçirmemiş olan sağlıklı erişkinlerden oluşturuldu. Böbrek işlev bozukluğu geçici olanlar, son 3 ay içerisinde aktif infeksiyöz-inflamatuvar olay veya akut iskemik vasküler hastalık öyküsü olanlar, kronik inflamasyona neden herhangi bir ek hastalığı olanlar, kronik karaciğer hastalığı olanlar, hepatit serolojisi pozitif olan hastalar ve yazılı onam vermeyenler çalışma dışında tutuldu.

Periton diyalizi hastalarından bir tanesi yeni malignite tanısı nedeniyle, bir tanesi ise yazılı onam vermemesi nedeniyle çalışma dışında tutuldu. Bu nedenle çalışma 23 periton diyalizi, 30 hemodiyaliz hastası, 30 sağlıklı gönüllü ile gerçekleştirildi.

Sağlıklı gönüllülerin ve hastaların demografik verileri (cinsiyet, doğum tarihi, diyaliz başlangıç tarihi, kronik böbrek yetmezliği nedeni, ek hastalığı olup olmadığı, boyu, kilosu, hepatit serolojisi, almakta olduğu medikal tedavi), laboratuvar verileri (Hemogram, CRP, ferritin, glukoz, üre, kreatinin, Na, K, P, Ca, ürik asit, total protein, albumin, ALT, AST, ALP, bikarbonat, HbA1c, kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol, HDL kolesterol, PTH) klinik ve/veya hastane dosyasından alındı. Tüm hastaların kullandıkları ilaçlar dosyalarından kayıt edildi. Hemodiyaliz hastaların kanları haftanın ikinci hemodiyaliz seansı (hafta ortası) öncesi alınırken, periton diyaliz hastalarının kanları sabah değişim öncesi alındı. Kanlar alınırken FGF-23, sklerostin, osteokalsin, indoksil sülfat, prokollajen N-1 terminal peptit, soluble a klotho, beta ceosslaps düzeylerinin çalışılması için ekstra bir tüp kan alınarak -80°C soğutucuda saklandı. Sağlıklı gönüllülerin ise sabah açlık kanları alınarak - 80°C soğutucuda saklandı. Moleküllerin düzeylerinin belirlenmesinde; Human FGF-23 ELISA kiti (Hangzhou Eastbiopharm Co. Ltd. PCR, China), Human Sclerostin ELISA kiti (Hangzhou Eastbiopharm

Co. Ltd. PCR, China), Human Osteocalcin ELISA kiti (Hangzhou Eastbiopharm Co. Ltd. PCR, China), Human Indoxyl Sulfate ELISA kiti (Hangzhou Eastbiopharm Co. Ltd. PCR, China), Human Procollagen 1 N-terminal Propeptide ELISA kiti (Hangzhou Eastbiopharm Co. Ltd. PCR, China), Human Soluble A Klotho ELISA kiti (Hangzhou Eastbiopharm Co. Ltd. PCR, China) ve Human Beta Crosslaps ELISA kiti (Hangzhou Eastbiopharm Co. Ltd. PCR, China) kullanıldı. Üretici talimatları doğrultusunda hasta ve sağlıklı gönüllülere ait 40 ul serum örneği kullanılarak mikroELISA yöntemi ile testin çalışması gerçekleştirildi. Test sonuçları Triturus (Grifols) ELISA okuyucuda 450 nm dalga boyunda okutularak moleküllerin düzeyleri belirlendi.

Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 22.0 programı kullanıldı. Veriler frekans (yüzde), sayı ve ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Numerik değişkenlerin normallik dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerde gruplar arası farklılıkların karşılaştırılmasında Student-t test ve ANOVA testi, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin gruplar arası farklılıklarının karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. P değerinin 0,05 ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi EAH Etik Kurulu tarafından 18.11.2016 tarih ve 16214662/050.01.04/150 sayılı oturumda görüşülen karar ile etik kural onayı alınmıştır.

Bu tez Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) desteği ile gerçekleştirilmiştir.

Proje no: 2017-40-02-002

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan 30 hemodiyaliz, 23 periton diyalizi ve 30 sağlıklı gönüllüye ait demografik özellikler ve biyokimyasal parametreler tablo 4.1’de gösterilmiştir. Hemodiyaliz hastalarının yaş ortalaması 52,50 , periton diyalizi hastalarının yaş ortalaması 52,35 , sağlıklı gönüllülerin ise yaş ortalaması 50,1 olup aralarında istatistiki fark yoktu. Cinsiyet ve BMI açılarından her üç grup da benzer özellikteydi. Hemodiyaliz hastalarının diyaliz süresi 75,13 ±43,18 ay iken periton diyalizi grubunda ise bu süre 42,13 ±29,46 ay olup aralarında anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Hemodiyaliz hastalarının 8 tanesinde (%26,7), periton diyalizi hastalarının ise 6 tanesinde (%26,1) DM tanısı mevcut olup bu açıdan iki grup benzerdi.

Tablo 4.1 : Çalışma gruplarının demografik ve temel biyokimyasal özellikleri

	Hemodiyaliz	Periton diyalizi	Kontrol	P değeri
	n:30	n:23	n:30	
Yaş (yıl)	52,50 ±16,03	52,35±14,15	50,07±15,51	,743*
Erkek/kadın	20(%66,7)/10(%3,3)	13(%56,5)/10(%43,5)	15(%50)/15(%50)	,421**
Diyaliz süresi (ay)	75,13 ±43,18	42,13±29,46	-	,003***
DM	8 (%26,7)	6 (%26,1)	-	,962**
SKB(mmHg)	140,59 ±27,04	129,45±27,57	117,47±17,65	,002*
DKB	89,56 ±23,01	85,77±19,88	76,50±15,52	,040*
BMI	24,23 ±4,32	25,38±5,08	25,86±4,38	,381*
Kreatinin	9,94 ±2,30	8,51±3,00	0,86±0,22	<,001*
CRP	12,67 ±12,55	28,61±44,68	5,37±5,57	,004****
Albumin	4,03 ±0,30	3,19±0,57	4,10±0,23	<,001****
Ca	8,56 ±0,69	9,16±0,94	9,40±0,28	<,001*
P	5,44 ±1,16	5,34±1,59	2,99±0,59	<,001*
CaxP	46,48 ±9,78	48,42±13,37	28,30±6,10	<,001*
PTH	804,19 ±741,25	461,81±332,20	60,48±16,46	<,001****
Kolesterol	163,97 ±35,81	204,78±62,84	219,08±41,12	<,001****
LDL	97,63 ±30,95	124,30±43,79	156,04±34,42	<,001****
Hb	11,08 ±1,47	10,33±1,40	13,65±1,57	<,001*
Ürik asit	6,34 ±1,12	6,13±1,24	5,34±1,67	0,097****

* One-Way Anova Testi

** Ki-Kare Testi

*** Mann Whitney U Testi

**** Kruskal Wallis Testi

Beta-crosslaps, FGF-23, indoksil sülfat, osteokalsin, PINP, soluble a klotho, sklerostinin hemodiyaliz, periton diyalizi ve sağlıklı gönüllü gruplarındaki düzeyi tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Belirteçlerin düzeyleri ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Osteokalsin dışındaki 5 molekülün seviyeleri hemodiyaliz ve periton diyalizi grubunda sağlıklı gönüllülere kıyasla anlamlı olarak yüksekti. Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastaları kıyaslandığında tüm moleküllerin düzeyler hemodiyaliz grubunda daha yüksek olmakla beraber bu yükseklik istatistiki olarak anlam kazanmamıştır (şekil 4.1).

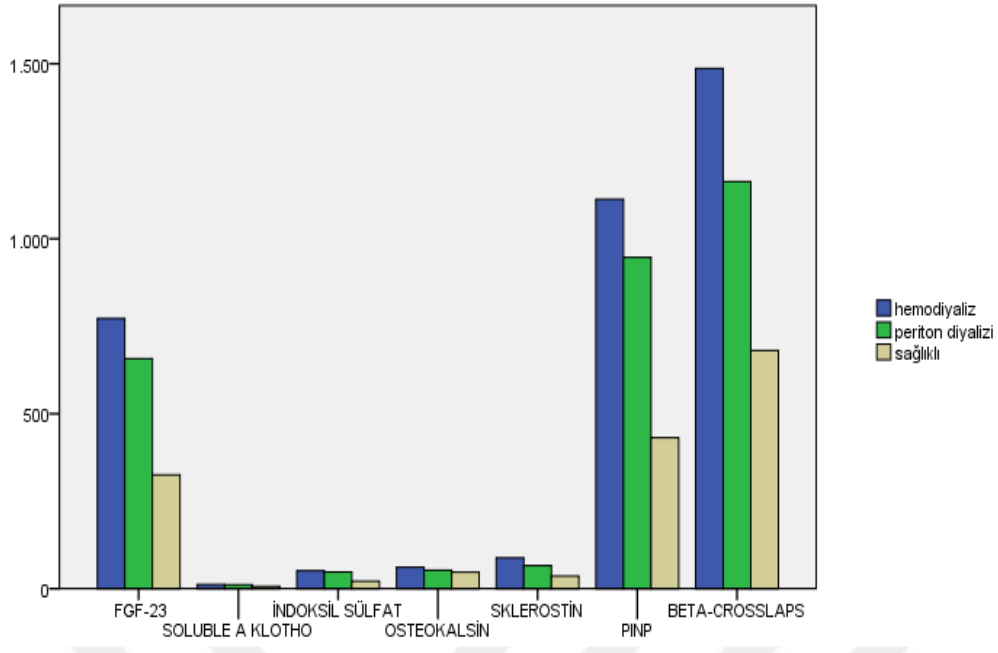


Tablo 4.2: Grupların FGF-23, Soluble a Klotho, İndoksil Sülfat, Osteokalsin, Sklerostin, PINP, Beta-Crosslaps düzeyleri

	Hemodiyaliz	Periton diyalizi	Kontrol	P değeri
	n:30	n:23	n:30	
FGF-23 (pg/ml)	772,33±369,74	657,13±339,30	325,40±232,44	<,001*
SOLUBLE A KLOTHO (ng/ml)	12,06±3,72	11,65±4,42	6,79±3,02	<,001**
İNDOXYL SULFATE (mcg/ml)	51,09±13,18	47,83±14,96	21,52±5,55	<,001*
OSTEOKALSİN (ng/ml)	61,38±31,12	52,90±19,52	46,89±28,47	,134*
SKLEROSTİN (ng/ml)	1,073±0,590	0,825±0,445	0,452±0,219	<,001*
PINP (ng/ml)	1113,03±511,10	946,96±528,03	431,37±254,16	<,001*
BETA-CROSSLAPS (ng/L)	1486,90±821,48	1163,35±627,86	680,83±508,52	<,001*

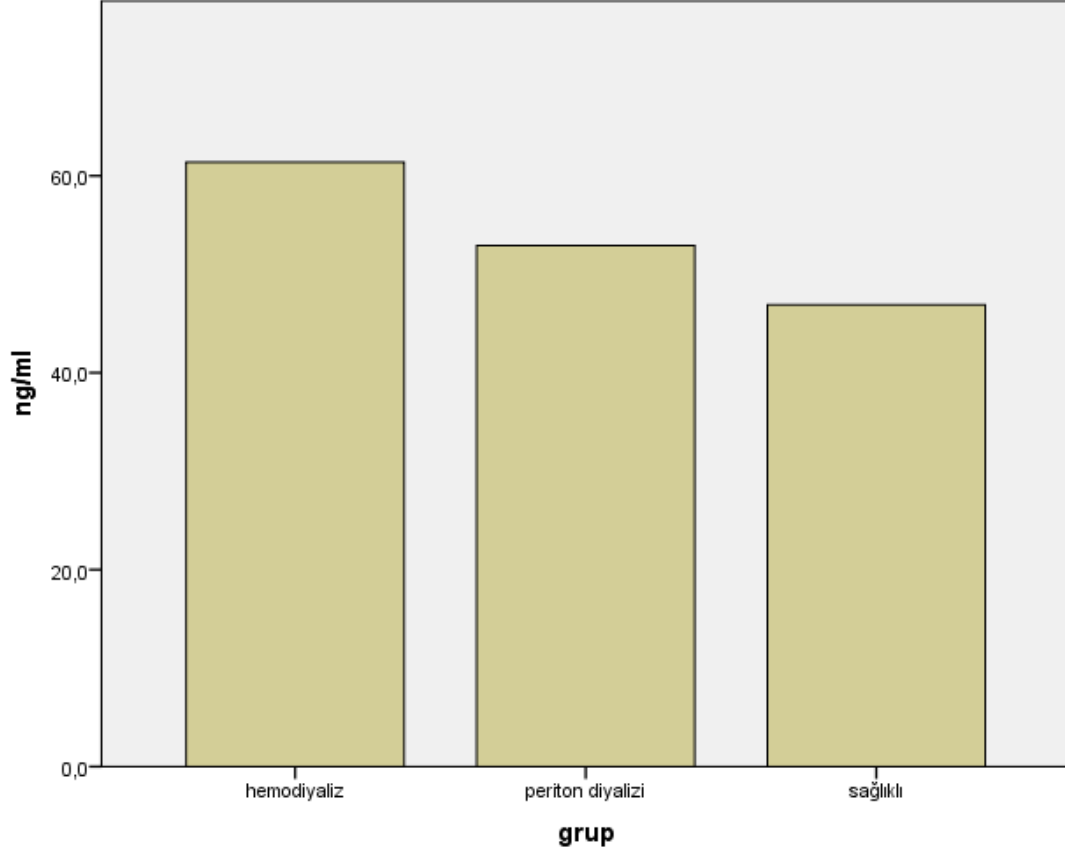
* Kruskal Wallis Testi

** One-Way Anova Test



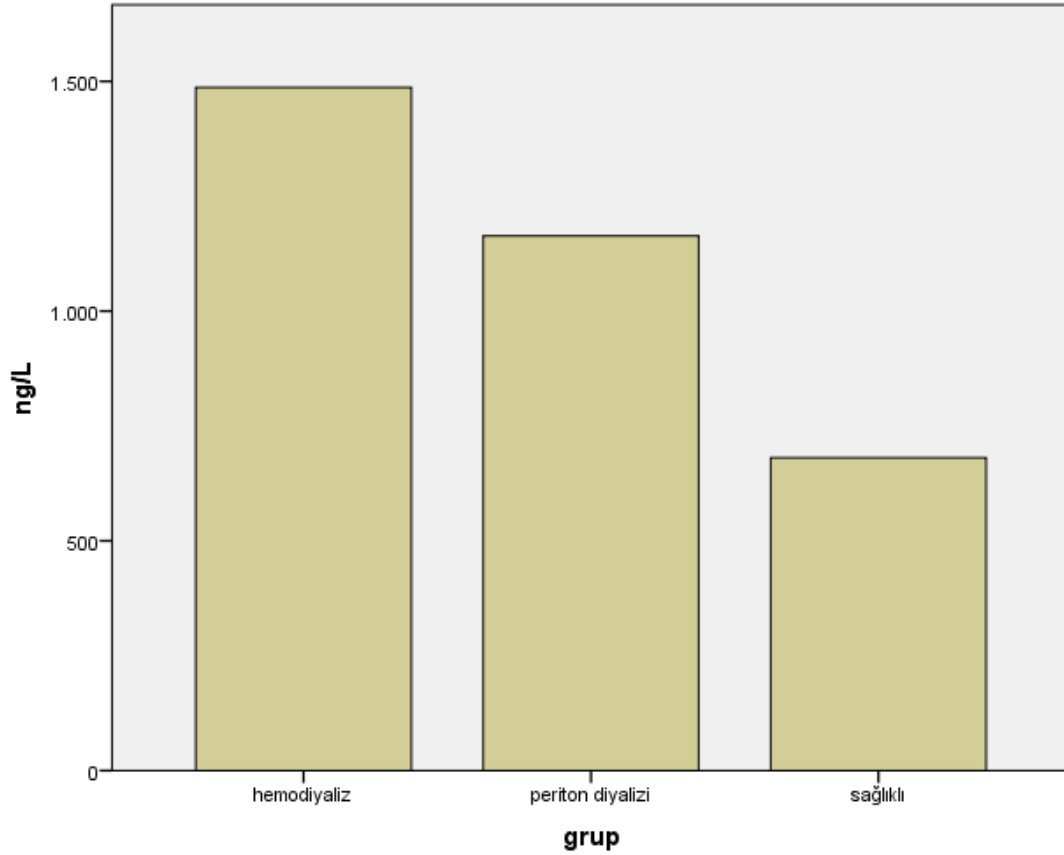
Şekil 4.1: Grupların FGF-23, Soluble a Klotho, İndoksil Sülfat, Osteokalsin, Sklerostin, PINP, Beta-Crosslaps düzeylerinin ortalamaları

Osteokalsin düzeyleri ortalaması hemodiyaliz, periton diyalizi ve sağlıklı grupta sırasıyla 61,38; 52,90; 46,89 ng/ml idi. Ortalamaların hasta gruplarında, sağlıklı gönüllülere oranla daha yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu (şekil 4.2).



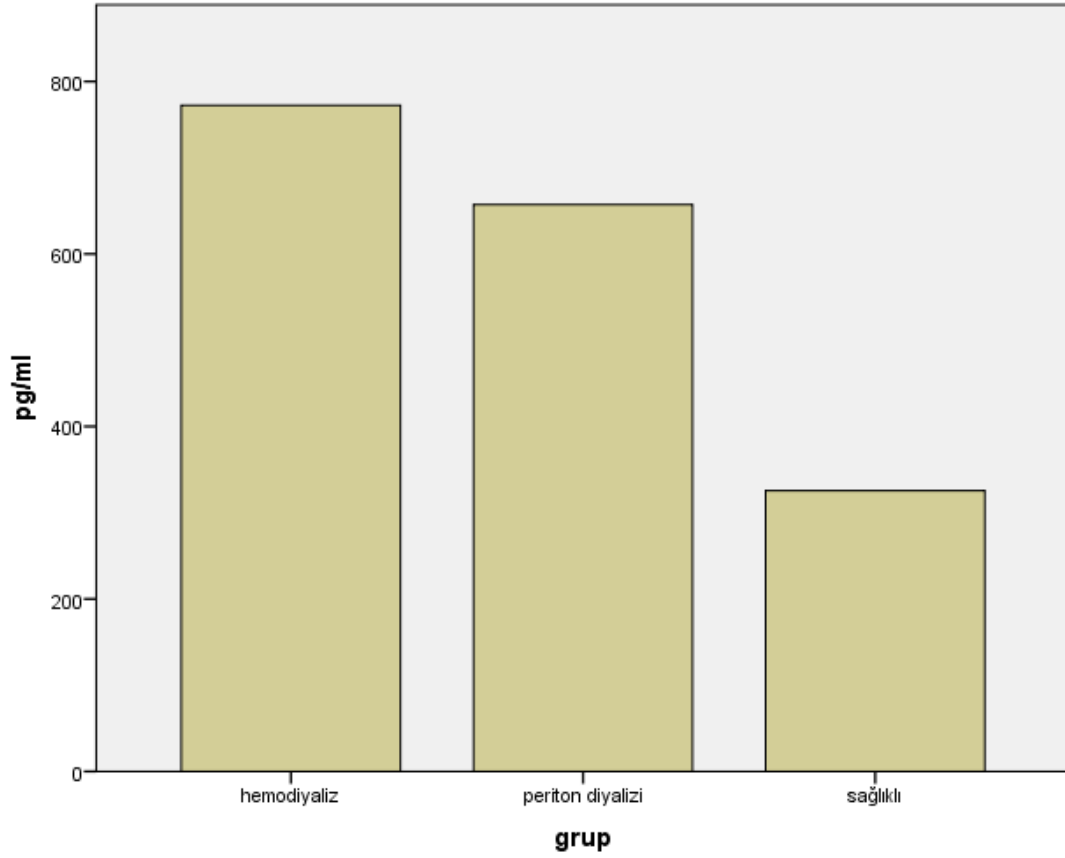
Şekil 4.2: Osteokalsin düzeyleri ortalaması

Beta-crosslaps düzeyleri ortalaması hemodiyaliz, periton diyalizi ve sağlıklı gönüllü gruplarında sırasıyla $1486,90 \pm 821,48$; $1163,35 \pm 627,86$; $680,83 \pm 508,52$ ng/L olarak saptandı ve hemodiyaliz, periton diyalizi grubunda sağlıklı gönüllülere kıyasla anlamlı olarak yüksekti (şekil 4.3). Periton diyalizi hastalarında beta-crosslaps düzeyi ile total kolesterol ve LDL arasında negatif korelasyon saptandı ($p:0.022$, $r:-.474$; $p:0.032$, $r:-.448$)



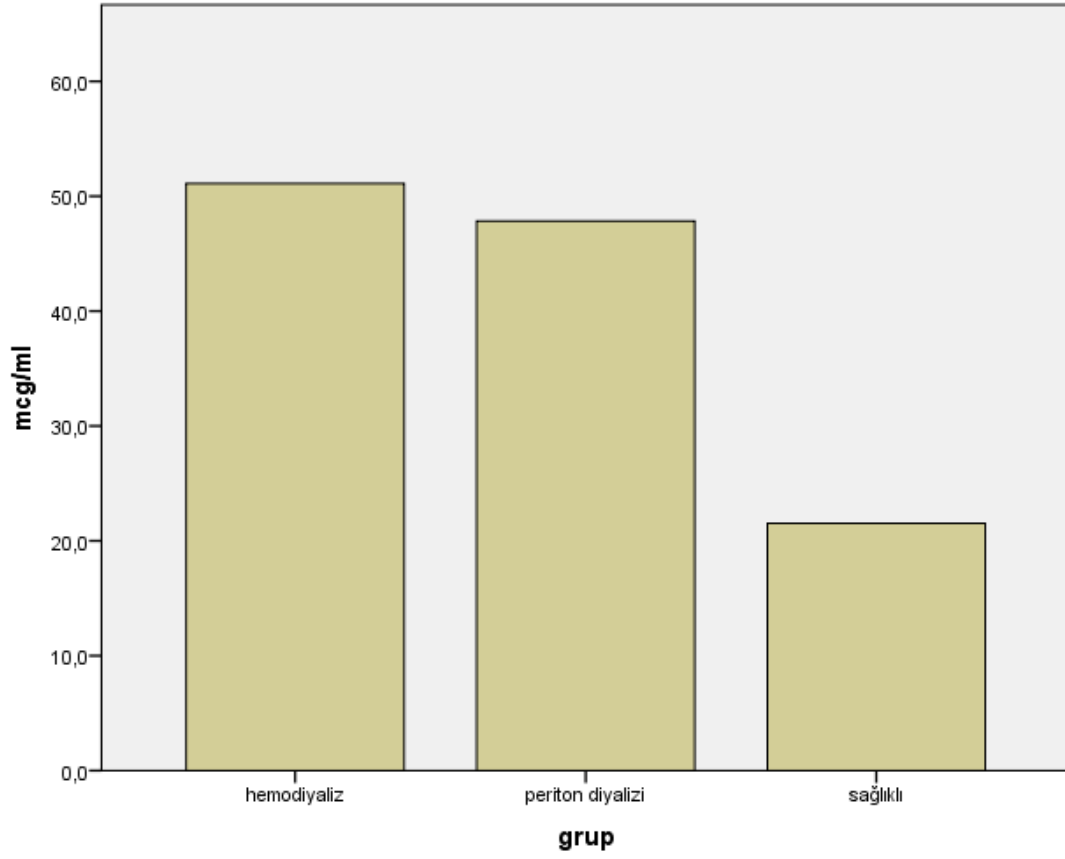
Şekil 4.3: Beta-crosslaps düzeyleri ortalaması

FGF-23 düzeyleri ortalaması hemodiyaliz, periton diyalizi ve sağlıklı gönüllü gruplarında sırasıyla $772,33 \pm 369,74$; $657,13 \pm 339,30$; $325,40 \pm 232,44$ pg/ml olarak saptandı ve hemodiyaliz, periton diyalizi grubunda sağlıklı gönüllülere kıyasla anlamlı olarak yüksekti (şekil 4.4)



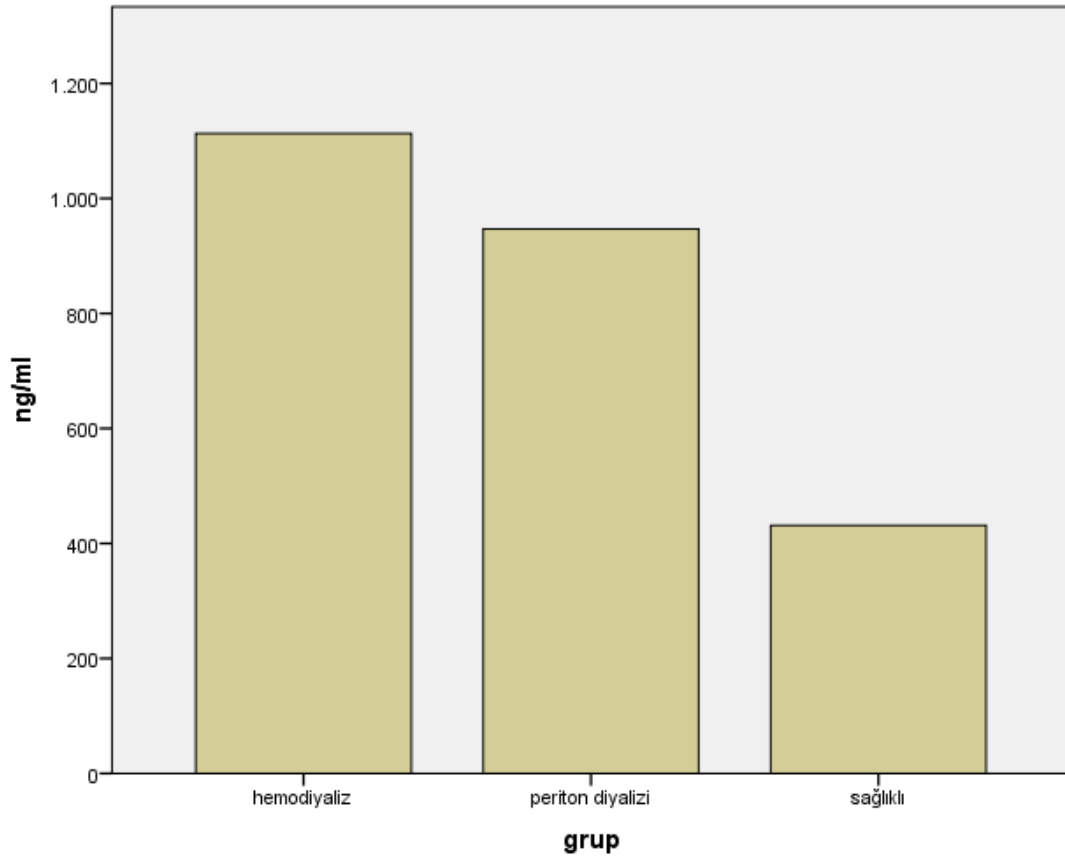
Şekil 4.4: FGF-23 düzeyleri ortalaması

İndoksil sülfat düzeyleri ortalaması hemodiyaliz, periton diyalizi ve sağlıklı gönüllü gruplarında sırasıyla $51,09 \pm 13,18$; $47,83 \pm 14,96$; $21,52 \pm 5,55$ mcg/ml olarak saptandı ve hemodiyaliz, periton diyalizi grubunda sağlıklı gönüllülere kıyasla anlamlı olarak yüksekti (şekil 4.5). Periton diyalizi hastalarında indoksil sülfat ile total kolesterol ve LDL arasında negatif korelasyon saptandı (p: .030, r: -.452; p: .005, r: -.565)



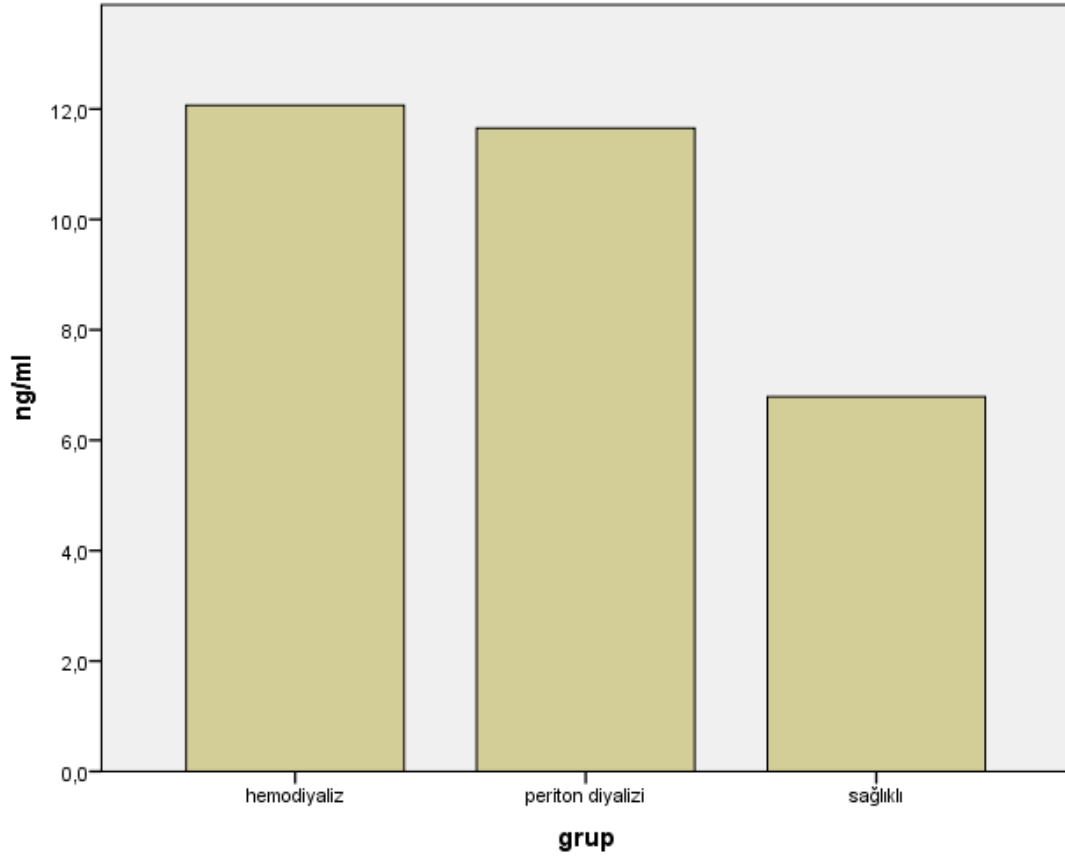
Şekil 4.5: İndoksil sülfat düzeyleri ortalaması

PINP düzeyleri ortalaması hemodiyaliz, periton diyalizi ve sağlıklı gönüllü gruplarında sırasıyla 1113,03±511,10; 946,96±528,03; 431,37±254,16 ng/ml olarak saptandı ve hemodiyaliz, periton diyalizi grubunda sağlıklı gönüllülere kıyasla anlamlı olarak yüksekti (şekil 4.6). periton diyalizi hastalarında PINP düzeyi ile total kolesterol ve LDL arasında negatif korelasyon saptandı. PINP ve total kolesterol için p: .002 r:-.622 iken, PINP ve LDL için p: .001 r:-.657 idi.



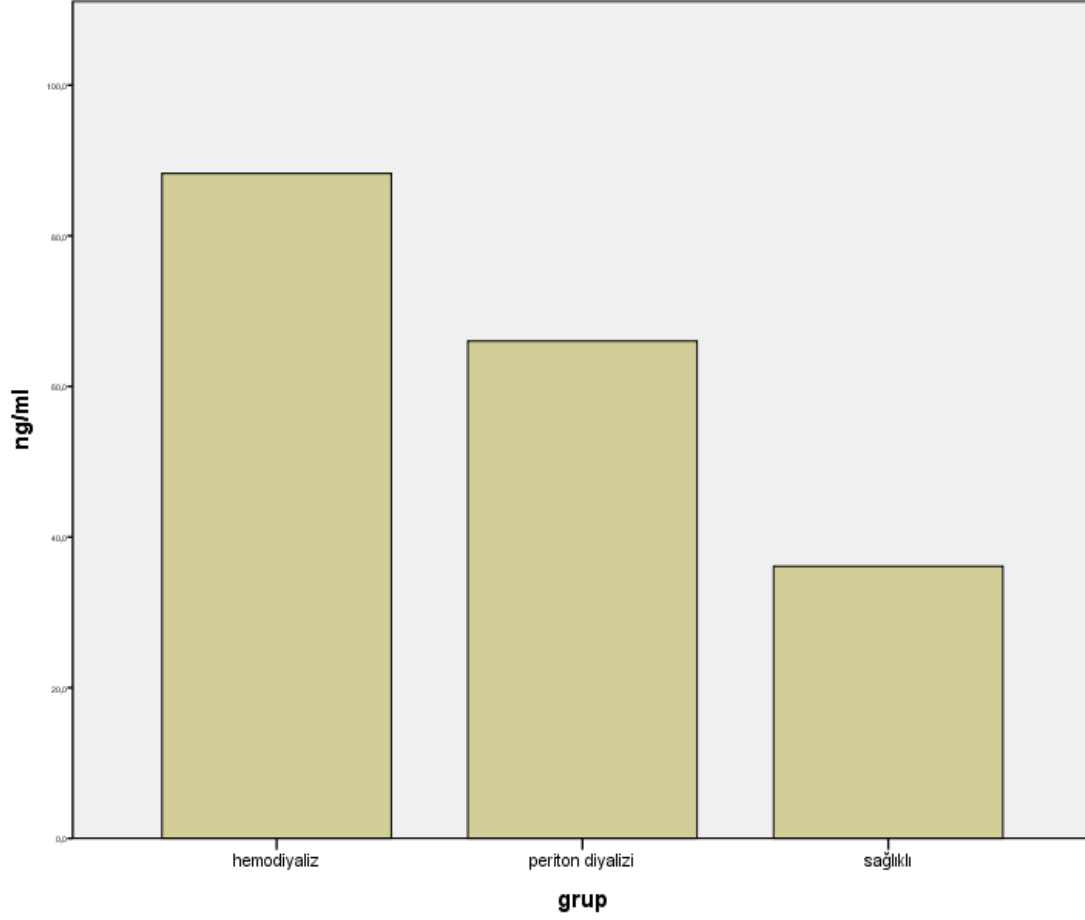
Şekil 4.6: PINP düzeyleri ortalaması

Soluble a klotho düzeyleri ortalaması hemodiyaliz, periton diyalizi ve sağlıklı gönüllü gruplarında sırasıyla $12,06 \pm 3,72$; $11,65 \pm 4,42$; $6,79 \pm 3,02$ ng/ml olarak saptandı ve hemodiyaliz, periton diyalizi grubunda sağlıklı gönüllülere kıyasla anlamlı olarak yüksekti (şekil 4.7). Hemodiyaliz hastalarında soluble a klotho ile SKB arasında pozitif korelasyon saptandı ve p, r değerleri sırasıyla şöyle idi (p: .039, r: .399). Periton diyalizi hastalarında soluble a klotho ile CRP arasında negatif korelasyon saptandı ve p: .008, r: -.539 idi.



Şekil 4.7: Soluble a klotho düzeyleri ortalaması

Sklerostin düzeyleri ortalaması hemodiyaliz, periton diyalizi ve sağlıklı gönüllü gruplarında sırasıyla $1,073 \pm 0,856$; $0,825 \pm 0,445$; $0,452 \pm 0,219$ ng/L olarak saptandı ve hemodiyaliz, periton diyalizi grubunda sağlıklı gönüllülere kıyasla anlamlı olarak yüksekti (şekil 4.8).



Şekil 4.8: Sklerostin düzeyleri ortalaması

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada yer alan her üç grup da (hemodiyaliz, periton diyalizi, sağlıklı) yaş, cinsiyet, BMI açılarından benzer özelliklere sahipti. Beta-crosslaps, FGF-23, indoksil sülfat, PINP, soluble a klotho, sklerostin düzeyleri hasta grubunda sağlıklılara kıyasla anlamlı olarak yüksekti ve literatürü destekler nitelikteydi (Quarles 2013, Pelletier et al. 2013, Lima et al. 2014, Lin et al. 2015)

Çalışmamız son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda FGF-23 düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Hemodiyaliz hastalarında FGF-23 düzeylerinin sağlıklı gruba kıyasla geniş bir aralıkta çok yüksek düzeylere ulaşabildiğini göstermesi yönüyle literatürü desteklemekteydi (Larsson et al. 2003, Almroth et al. 2013). Lima ve ark. bu geniş aralığın sebebinin kemik-mineral döngüsünün hızıyla ilişkilendirmişti (Lima et al. 2014). Çalışmamızda periton diyalizi hastalarında ise literatüre kıyasla daha yüksek FGF-23 düzeyleri tespit ettik. Bu çalışma grubumuzun literatüre göre daha yaşlı olmasına bağlandı (Isakova et al, 2011).

KBH’de hastalık ilerledikçe klotho nun renal ekspresyonunun azalmasına ikincil olarak FGF-23 düzeyinin artması beklenmektedir. İlk olarak Shimamura ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KBY’de azalan soluble a klotho düzeyinin yeni bir belirteç olabileceği ortaya koyulmuştu ve birçok literatür ile bu desteklenmişti (Shimamura et al. 2012, Sakan et al. 2014). Ancak sonrasında yapılan bazı çalışmalar ile soluble a klothonun doku klotho düzeyini yansıtmayabileceği sorusu gündeme geldi (Drueke and Massy 2013). Seiler ve ark. KBH olan 312 hastayı 2,2 yıl izlemiş ve soluble a klotho düzeyinin renal fonksiyon düzeyi veya komplikasyonlarla ilişkisi olmadığını ortaya koydu (Seiler et al, 2013). Çalışmamızda soluble a klotho düzeyi hasta grubunda sağlıklı gruba kıyasla ilginç olarak anlamlı şekilde yüksekti. Soluble a klothonun güvenilir bir belirteç olmadığını ortaya koyan bir çalışma olarak yer aldı.

Wu ve ark. (2011), prospektif bir çalışmada GFH ile indoksil sülfat seviyesi arasında negatif korelasyon saptamışlardı. Li ve ark. (2015) ise yaptıkları meta-analiz ile KBH olanlarda indoksil sülfat düzeylerinin artmış mortalite ile ilişkisini ortaya koymuştu. Çalışmamızda da

hasta grubunda sağlıklı gruba kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu. Cho ve ark. (2014) peritoneal inflamasyonla indoksil sülfatı yüksek oranda ilişkilendirmişti. Ancak çalışmamızda hemodiyaliz ve periton diyalizi hastaları arasında anlamlı fark yoktu.

Beta-crosslaps ve PINP' nin KBH olmayan kişilerde kemik döngü belirteci olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ancak KBH olanlarda bir belirteç olup olamayacakları henüz net olarak anlaşılmış değildir (Delanaye et al, 2014). Son dönemde yapılan çalışmalar ile beta-crosslaps düzeyinin hemodiyaliz hastalarında arttığı gösterilmişti (Okabe et al. 2001, Cavalier et al 2006). Bu açıdan çalışmamızda da literatüre benzer sonuçlar elde ettik. Periton diyalizi hastalarında ise literatürdeki veriler kısıtlı olmakla birlikte bir çalışmada beta-crosslaps düzeyinin periton diyalizi hastalarında yükseldiğini gösterilmişti ancak hemodiyaliz hastaları ile karşılaştırılmamıştı (Yılmaz ve ark 2015). Çalışmamız periton diyalizi hastalarında da beta-crosslaps düzeyinin sağlıklı gruba kıyasla arttığı ve hemodiyaliz hastalarıyla anlamlı fark olmadığını ortaya koymuştur.

Kemik oluşumunun bir belirteci olan aynı zamanda beta-crosslaps'ın da öncü molekülü olan PINP düzeyinin az da olsa diüurnal ritimden etkilendiği bilinse de çalışmamızda hasta grubunun her ikisinde de sağlıklı gönüllülere kıyasla daha yüksek bulundu. Hemodiyaliz ve periton diyalizi grubu karşılaştırıldığında tıpkı beta-crosslaps gibi anlamlı fark yoktu. Çalışmamız bu iki molekülün son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda bir belirteç olarak kullanılmasını destekler nitelikteydi (Liu and He 2015).

Cejka ve ark. (2012) sklerostin düzeyinde sağlıklılara kıyasla KBH olanlarda 2 kata kadar yüksek saptamışlardı. Pelletier ve ark. (2013) KBH olanlarda GFH ile sklerostin arasında negatif korelasyon saptamışlardı. Çalışmamızda sklerostin düzeyleri de hasta grupta sağlıklılara kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmakla birlikte, hemodiyaliz ve periton diyalizi hastaları arasında anlamlı fark yoktu.

Son yıllarda yapılan iki çalışma ile azalan GFH ile osteokalsinin arttığı gösterilmişti (Yamada et al. 2008, Bachetta et al. 2009). Bu çalışmalardaki hasta sayısı sırası ile 61 ve 98 idi. Öngörülenin aksine çalışmamızda osteokalsin düzeyinde hasta ve sağlıklı gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu, literatüre kıyasla çalışmamızda daha az sayıda hasta olması ile ilişkilendirilebilir.

Sonuç olarak çalışmamızda hem hemodiyaliz hem de periton diyalizi hastalarında FGF-23, indoksil sülfat, sklerostin, beta-crosslaps, ve PINP düzeylerinde sağlıklı gruba kıyasla anlamlı yükseklik saptanmıştır. Bu çalışmamız için öngördüğümüz bir ıktıydı. Ayrıca periton diyalizi ve hemodiyaliz hastaları arasında anlamlı fark olmaması bu belirteçlerin her iki grupta da kullanılabilceğini göstermesi açısından önemliydi. Öte yandan SDBH’de azalması beklenen bir belirteç olan ancak halen yeterli kanıtın bulunmadığı soluble a klotho ise tersi olarak hasta grubumuzda yüksekti. Bu molekülün diğer başka değişkenlerden de etkilendiği (yaş, etyoloji vs.) veya renal klotho ekspresyonunu kesin olarak yansıtmayabileceğini destekler nitelikteydi. Çalışmamızın bir diğer noktası ise osteokalsin düzeylerinin ortalamasının hasta gruplarında sağlıklılarla kıyasla yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmamasıydı.



KAYNAKLAR

- Almroth G, Lönn J, Uhlin F, Nayeri F, Brudin L, Andersson B, Hahn-Zoric M. (2013). Fibroblast Growth Factor 23, Hepatocyte Growth Factor, Interleukin-6, High-Sensitivity C-Reactive Protein and Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor. Inflammation Markers in Chronic Haemodialysis Patients? *Scand J Immunol.* 78(3):285-290.
- Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, White HD, Nordlander R, Maggioni A, Dickstein K, Zelenkofske S, Leimberger JD, Califf RM, Pfeffer MA. (2004) Relation between Renal Dysfunction and Cardiovascular Outcomes after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 351(13):1285-95.
- Andrukhova O, Slavic S, Smorodchenko A, Zeitz U, Shalhoub V, Lanske B, Pohl EE, Erben RG. (2014). FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure. *EMBO Mol. Med.* 6(6):744–759.
- Andrukhova O, Smorodchenko A, Egerbacher M, Streicher C, Zeitz U, Goetz R, Shalhoub V, Mohammadi M, Pohl EE, Lanske B, Erben RG. (2014). FGF23 promotes renal calcium reabsorption through the TRPV5 channel. *EMBO J.* 33(3):229–246.
- Andrukhova O, Zeitz U, Goetz R, Mohammadi M, Lanske B, Erben RG. (2012). FGF23 acts directly on renal proximal tubules to induce phosphaturia through activation of the ERK1/2-SGK1 signaling pathway. *Bone.* 51(3):621–628.
- Atasoy A, Atay A, Ahbab S, Hanedar M, Yenigün M. (2015). Diyabetik Nefropati'ye Genel Bir Bakış. *Haseki Tıp Bülteni* 53: 16-9.
- Bacchetta J, Boutroy S, Guebre-Egziabher F, Juillard L, Draï J, Pelletier S, Richard M, Charrié A, Carlier MC, Chapurlat R, Laville M, Fouque D. (2009). The relationship between

- adipokines, osteocalcin and bone quality in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 24(10):3120-3125.
- Bargman JM, Skorecki K. (2012). Chronic kidney disease. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL (Eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 18th Edh, New York, NY, McGraw-Hill.
- Bedford M, Stevens P, Wheeler T, Farmer C. (2014). What is the real impact of acute kidney injury? *BMC Nephrol.* 15(1):95.
- Bellasi A, Di Micco L, Santoro D, Marzocco S, De Simone E, Cozzolino M, Di Lullo L, Guastaferrò P, Di Iorio B. (2016). Correction of metabolic acidosis improves insulin resistance in chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 17:158.
- Benjamin IJ, Grigs RC, Wing EJ, Fitz JG. (2016). *Cecil Essentials of medicine 9th ed*, Çeviren: Ünal S. Güneş Kitabevi ve Kırtasiye Tic. Ltd. Şti, Ankara.
- Bolignano D, Mattace-Raso F, Sijbrands EJ, Zoccali C. (2014). The aging kidney revisited: a systematic review *Ageing Res Rev.* 14: 65–80.
- Bonewald LF. (2011). The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res.* 26(2):229–238.
- Cavalier E, Delanaye P, Collette J, Krzesinski JM, Chapelle JP. (2006). Evaluation of different bone markers in hemodialyzed patients. *Clin Chim Acta.* 371(1-2):107-111.
- Cejka D, Jäger-Lansky A, Kieweg H, Weber M, Bieglmayer C, Haider DG, Diarra D, Patsch JM, Kainberger F, Bohle B, Haas M. (2012). Sclerostin serum levels correlate positively

- with bone mineral density and microarchitecture in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 27: 226–230
- Cejka D, Herberth J, Branscum AJ, Fardo DW, Monier-Faugere MC, Diarra D, Haas M, Malluche HH. (2011). Sclerostin and Dickkopf-1 in renal osteodystrophy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 6(4):877–882.
- Cho Y, Hawley CM, Johnson DW. (2014). Clinical Causes of Inflammation in Peritoneal Dialysis Patients. *Int J Nephrol.* 2014:909373.
- Cianciolo G, Capelli I, Cappuccilli M, Schillaci R, Cozzolino M, La Manna G. (2016). Calcifying circulating cells: an uncharted area in the setting of vascular calcification in CKD patients *Clin Kidney J.* 9(2): 280–286.
- Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen SC. (2011). United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* 5(1): 2–7.
- Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. (2011). Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Disease Progression, and Therapeutic Options. *Clin J Am Soc Nephrol.* 6(4):913-21.
- Delanaye P, Ebert N, Melsom T, Gaspari F, Mariat C, Cavalier E, Björk J, Christensson A, Nyman U, Porrini E, Remuzzi G, Ruggenenti P, Schaeffner E, Soveri I, Sterner G, Eriksen BO, Bäck SE. (2016) Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 1: How to measure glomerular filtration rate with iohexol? *Clinical Kidney Journal*, 9(5):682–699.
- Delanaye P, Souberbielle JC, Lafage-Proust MH, Jean G, Cavalier E (2014). Can we use circulating biomarkers to monitor bone turnover in CKD haemodialysis patients? Hypotheses and facts. *Nephrol Dial Transplant.* 29(5):997-1004.

- Dou Y, Sun X, Liu D, Zhang L, Xiao J, Cheng G, Yu D, Zhao Z. (2017). Accuracy of glomerular filtration rate equations for chronic kidney disease patients at the G3a stage: a single-center cross-sectional study. *BMC Res Notes*. 10(1):107.
- Drüeke TB, Massy ZA. (2013). Circulating Klotho levels: clinical relevance and relationship with tissue Klotho expression. *Kidney Int*. 83(1):13-15.
- Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, Eckardt KU, Levin A, Levin N, Locatelli F, MacLeod A, Vanholder R, Walker R, Wang H. (2004). The burden of kidney disease: improving global outcomes. *Kidney Int*. 66(4): 1310–1314.
- Fellype CB, Daniela VB, Sophie L, Natalie M, Griet G, Mohammed T, Gabriel C, Raymond V, Ziad AM. (2009). Serum Indoxyl Sulfate Is Associated with Vascular Disease and Mortality in Chronic Kidney Disease Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 1551–1558.
- Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, Del Fattore A, DePinho RA, Teti A, Ducy P, Karsenty G. (2010). Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell*. 142(2):296–308.
- Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, Pisano A, Biesen WV, Tripepi G, D'Arrigo G, Gesualdo L. (2017). Renal biopsy in patients with diabetes: a pooled meta-analysis of 48 studies. *Nephrol Dial Transplant*. 32(1):97-110.
- Fogo AB. (2007). Mechanisms of progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*, 22(12): 2011–2022.
- Fujita K, Roforth MM, Demaray S, McGregor U, Kirmani S, McCready LK, Peterson JM, Drake MT, Monroe DG, Khosla S. (2014). Effects of estrogen on bone mRNA levels of sclerostin and other genes relevant to bone metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 99(1):E81-8.
- Fukino K, Suzuki T, Saito Y, Shindo T, Amaki T, Kurabayashi M, Nagai R. (2002). Regulation of angiogenesis by the aging suppressor gene Klotho. *Biochem Biophys Res Commun*. 293(1):332–337.

- Gaggl M, Cejka D, Plischke M, Heinze G, Fraunschiel M, Schmidt A, Hörl WH, Sunder-Plassmann G. (2013). Effect of oral sodium bicarbonate supplementation on progression of chronic kidney disease in patients with chronic metabolic acidosis: study protocol for a randomized controlled trial (SoBic-Study). *Trials*. 14:196.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. (2004) Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 351(13):1296–1305.
- Gonçalves FLC, Elias RM, Reis LM, Gracioli FG, Zampieri FG, Oliveira RB, Jorgetti V, Moysés RMA. (2014). Serum sclerostin is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. *BMC Nephrology* 15-190.
- Gonzalez EA, Martin KJ. (2003). Bone and mineral metabolism in chronic renal failure. In: Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 2nd ed, Elsevier, Philadelphia.
- Graf S, Bohner J, Hertel A. (2013). Evaluation of Beta-CrossLaps in haemodialysis patients *Nephrol Dial Transplant*, 18(4):407.
- Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, Smith K, Lee H, Thadhani R, Juppner H, Wolf M, Wolf M. (2008). Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 359(6):584–592.
- Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Forster R, Saini R, Hsieh JC, Haussler CA, Jurutka PW. (2012). The role of vitamin D in the FGF23, klotho, and phosphate bone-kidney endocrine axis. *Rev. Endocr. Metab. Disord* 13(1):57–69.
- Heung M, Steffick DE, Zivin K, Gillespie BW, Banerjee T, Hsu CY, Powe NR, Pavkov ME, Williams DE, Saran R, Shahinian VB. (2016). Acute Kidney Injury Recovery Pattern and Subsequent Risk of CKD: An Analysis of Veterans Health Administration Data. [Am J Kidney Dis](#). 67(5):742-52.

Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. (2012). The emerging role of Klotho in clinical nephrology. *Nephrol Dial Transplant.* 27(7):2650-2657.

Hu MC, Shi M, Zhang J, Pastor J, Nakatani T, Lanske B, Razzaque MS, Rosenblatt KP, Baum MG, Kuro-o M, Moe OW. (2010). Klotho: a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule. *Faseb J.* 24(9):3438–3450.

Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutiérrez OM, Scialla J, Xie H, Appleby D, Nessel L, Bellovich K, Chen J, Hamm L, Gadegbeku C, Horwitz E, Townsend RR, Anderson CA, Lash JP, Hsu CY, Leonard MB, Wolf M. (2011). Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 79(12):1370–1378.

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 Int Suppl.* 2009:S1–130.

Kidney Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO). (2012). Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease

Koivula M, Risteli L, Risteli J. (2012). Measurement of aminoterminal propeptide of type I procollagen (PINP) in serum. *Clin Biochem.* 45(12): 920-927.

Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C. (2017). Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *J Nephrol.* 30(1):1-10.

Kramer I, Loots GG, Studer A, Keller H, Kneissel M. (2010). Parathyroid hormone (PTH)-induced bone gain is blunted in SOST overexpressing and deficient mice. *J Bone Min Res.* 25(2):178-189.

Kuczera P, Adamczak M, Wiecek A. (2016). Fibroblast Growth Factor-23—A Potential Uremic Toxin. *Toxins (Basel)*. 8(12): 369.

Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, Ohyama Y, Kurabayashi M, Kaname T, Kume E, Iwasaki H, Iida A, Shiraki-Iida T, Nishikawa S, Nagai R, Nabeshima YI. (1997). Mutation of the mouse *Klotho* gene leads to syndrome resembling ageing. *Nature*. 390(6655):45–51.

Lachin JM, Genuth S, Cleary P, Davis MD, Nathan DM. (2000). Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med*. 342(6): 381-389.

Lamb EJ, MacKenzie F, Stevens PE. (2009). How should proteinuria be detected and measured? *Ann Clin Biochem* 46(pt3): 205–217.

Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Jüppner H, Jonsson KB. (2003). Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int*. 64(6): 2272–2279.

Larsson T, Marsell R, Schipani E, Ohlsson C, Ljunggren O, Tenenhouse HS, Jüppner H, Jonsson KB. (2004). Transgenic mice expressing fibroblast growth factor 23 under the control of the $\alpha 1(I)$ collagen promoter exhibit growth retardation, osteomalacia, and disturbed phosphate homeostasis. *Endocrinology*. 145(7):3087–3094.

Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. (1999). A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 130(6):461–470.

Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F. (2006). Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 145(4):247-54.

- Levey AS, Stevens LA, Coresh J. (2009). Conceptual model of CKD: applications and implications. *Am J Kidney Dis.* 53(3 Suppl 3):4–16.
- Lima F, El-Husseini A, Monier-Faugere MC, David V, Mawad H, Quarles D, Malluche HH. (2014). FGF-23 serum levels and bone histomorphometric results in adult patients with chronic kidney disease on dialysis. *Clin Nephrol.* 82(5):287-295.
- Lin CJ, Wu V, Wu PC, Wu CJ. (2015). Meta-Analysis of the Associations of p-Cresyl Sulfate (PCS) and Indoxyl Sulfate (IS) with Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Patients with Chronic Renal Failure. *PLoS One.* 10(7):e0132589.
- Liu Y, He Q. (2015). Alkaline Phosphatase, iPTH and Bone Turnover Markers in Chinese Advanced Chronic Kidney Disease Patients. *Clin Lab.* 61(7):839-843.
- London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F. (2005). Arteriosclerosis, vascular calcifications and cardiovascular disease in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 14(6):525–531.
- Luke RG. (1999). Hypertensive nephrosclerosis: pathogenesis and prevalence. Essential hypertension is an important cause of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 14(10): 2271-2278.
- Macdougall IC, Bock A, Carrera F, Eckardt KU, Gaillard C, Van Wyck D, Roubert B, Cushway T, Roger SD. (2014). The FIND-CKD study—a randomized controlled trial of intravenous iron versus oral iron in non-dialysis chronic kidney disease patients: background and rationale *Nephrol Dial Transplant.* 29(4):843-850.
- McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, Hood S, Lorber DL, Tang KL, Tse TF, Wasserman B, Leiserowitz M. (2004). The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin.* 20(9):1501–1510.
- Newman DJ, Thakkar H, Medcalf EA, Gray MR, Price CP. (1995). Use of urine albumin measurement as a replacement for total protein. *Clin Nephrol* 43(2): 104–109.

- Niwa T, Takeda N, Tatematsu A, Maeda K. (1988). Accumulation of indoxyl sulfate, an inhibitor of drug-binding, in uremic serum as demonstrated by internal-surface reversed-phase liquid chromatography. *Clin Chem* 34: 2264–2267.
- Niwa T, Nomura T, Sugiyama S, Miyazaki T, Tsukushi S, Tsutsui S. (1997). The protein metabolite hypothesis, a model for the progression of renal failure: An oral adsorbent lowers indoxyl sulfate levels in undialyzed uremic patients. *Kidney Int Suppl* 62:23-28.
- Okabe R, Nakatsuka K, Inaba M, Miki T, Naka H, Masaki H, Moriguchi A, Nishizawa Y. (2001). Clinical evaluation of the Elecsys beta-CrossLaps serum assay, a new assay for degradation products of type I collagen C-telopeptides. *Clin. Chem* 47(8):1410–1414.
- Ominsky MS, Vlasseros F, Jolette J, Smith SY, Stouch B, Doellgast G, Gong J, Gao Y, Cao J, Graham K, Tipton B, Cai J, Deshpande R, Zhou L, Hale MD, Lightwood DJ, Henry AJ, Popplewell AG, Moore AR, Robinson MK, Lacey DL, Simonet WS, Paszty C. (2010). Two doses of sclerostin antibody in cynomolgus monkeys increases bone formation, bone mineral density, and bone strength. *J Bone Miner Res* 25: 948–959.
- Parker BD, Schurgers LJ, Brandenburg VM, Christenson RH, Vermeer C, Ketteler M, Shlipak MG, Whooley MA, Ix JH. (2010). 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.* 152(10):640–648.
- Pelletier S, Dubourg L, Carlier MC, Hadj-Aissa A, Fouque D. (2013). The Relation between Renal Function and Serum Sclerostin in Adult Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 8(5):819-823.
- Quarles LD. (2013). A Systems Biology Preview of the Relationships Between Mineral and Metabolic Complications in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol.* 33(2):130-142.
- Reichel H, Roth HJ, Schmidt-Gayk H. (2004). Evaluation of serum betacarboxy-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen as marker of bone resorption in chronic hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract.* 98(4): c112–c118.

- Reiss E, Canterbury JM, Kanter A. (1969) Circulating parathyroid hormone concentration in chronic renal insufficiency. *Arch Intern Med* 124(4):417–422.
- Sabbagh Y, Gracioli FG, O'Brien S, Tang W, dos Reis LM, Ryan S, Phillips L, Boulanger J, Song W, Bracken C, Liu S, Ledbetter S, Dechow P, Canziani ME, Carvalho AB, Jorgetti V, Moyses RM, Schiavi SC. (2012). Repression of osteocyte Wnt/beta-catenin signaling is an early event in the progression of renal osteodystrophy. *J Bone Miner Res.* 27(8):1757–1772.
- Sakan H, Nakatani K, Asai O, Imura A, Tanaka T, Yoshimoto S, Iwamoto N, Kurumatani N, Iwano M, Nabeshima Y, Konishi N, Saito Y. (2014). Reduced renal α -Klotho expression in CKD patients and its effect on renal phosphate handling and vitamin D metabolism. *PLoS One.* 9(1):e86301.
- Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LY, Ayanian J, Bragg-Gresham J, Balkrishnan R, Chen JL, Cope E, Eggers PW, Gillen D, Gipson D, Hailpern SM, Hall YN, Han Y, He K, Herman W, Heung M, Hutton D, Jacobsen SJ, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Li Y, Lu Y, Molnar MZ, Morgenstern H, Nallamothu B, Nguyen DV, O'Hare AM, Obi Y, Plattner B, Pisoni R, Port FK, Rao P, Ravel V, Rhee CM, Sakhuja A, Schaubel DE, Selewski DT, Sim JJ, Song P, Streja E, Kurella Tamura M, Tentori F, White S, Woodside K, Hirth RA, Shahinian V. (2017). US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 69(3S1):A7-A8.
- Scarpioni R., Ricardi M., Albertazzi V., Melfa L. (2012). Treatment of dyslipidemia in chronic kidney disease: Effectiveness and safety of statins. *World J Nephrol* 1(6): 184-194.
- Seccia TM, Caroccia B, Calò LA. (2017). Hypertensive nephropathy. Moving from classic to emerging pathogenetic mechanisms. *J Hypertens* 35(2):205-212.

Seiler S, Wen M, Roth HJ, Fehrenz M, Flügge F, Herath E, Weihrauch A, Fliser D, Heine GH. (2013). Plasma Klotho is not related to kidney function and does not predict adverse outcome in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 83(1):121-128.

Shimada T, Urakawa I, Isakova T, Yamazaki Y, Epstein M, Wesseling-Perry K, Wolf M, Salusky IB, Juppner H. (2010). Circulating fibroblast growth factor 23 in patients with end-stage renal disease treated by peritoneal dialysis is intact and biologically active. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95(2):578–585.

Shimamura Y, Hamada K, Inoue K, Ogata K, Ishihara M, Kagawa T, Inoue M, Fujimoto Ç S, Ikebe M, Yuasa K, Yamanaka S, Sugiura T, Terada Y. (2012). Serum levels of soluble secreted α -Klotho are decreased in the early stages of chronic kidney disease, making it a probable novel biomarker for early diagnosis. *Clin Exp Nephrol.* 16(5):722-729.

Stevens PA, Levin A (2013). Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline. *Annals of Internal Medicine.* 158(20):825-832.

Suresh H, Arun BS, Moger V, Swamy M. (2017). Cardiorenal syndrome type 4: A study of cardiovascular diseases in chronic kidney disease. *Indian Heart J.* 69(1):11-16.

Süleymanlar G, Ateş K, Sezer S, Altıparmak MR, Seyahi N, Tonbul HZ, Duman S, Koçyiğit İ. (2017) Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon –Registry 2017. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, Ankara.

Thajudeen B. Chronic Kidney Disease www.esciencecentral.org, omics e-books. (erişim tarihi: 10.03.2017).

Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip Kılavuzu. (2000)

Wu I, Hsu K, Lee C, Sun C, Hsu H, Tsai C, Tzen C, Wang Y, Lin C, Wu M. (2011). *p*-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 26(3): 938–947.

Wu L, Bai YH, Chen T, Zhang L, Wang YR, Zhu H, Jiao YX, Sun L. (2016). The relation of calcium-phosphorus metabolism-related indexes with cardiac damages. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 20(15):3244-3248.

Yamada S, Inaba M, Kurajoh M, Shidara K, Imanishi Y, Ishimura E, Nishizawa Y. (2008). Utility of serum tartrate-resistant acid phosphatase (TRACP5b) as a bone resorption marker in patients with chronic kidney disease: independence from renal dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 69(2):189-96.

Yamamoto H, Tsuruoka S, Ioka T, Ando H, Ito C, Akimoto T, Fujimura A, Asano Y, Kusano E. (2006). Indoxyl sulfate stimulates proliferation of rat vascular smooth muscle cells. *Kidney Int* 69: 1780 –1785.

Yilmaz VT, Ozdem S, Donmez L, Cetinkaya R, Suleymanlar G, Ersoy FF. (2015). FGF-23, α -Klotho Gene Polymorphism and Their Relationship with the Markers of Bone Metabolism in Chronic Peritoneal Dialysis Patients. *Eurasian J Med*. 47(2):115-125.