



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**ADYAMAN İLİNDE YÜKSEK VE HEDEF PARATHORMON DEĞERİ
OLAN HEMODİYALİZ HASTALARINDA SERUM ÜRİK ASİT VE
ATEROJENİK İNDEKS PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa AKEL

DANIŞMAN

Doç Dr. Ali GÜREL

ADYAMAN 2020



**T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ADYAMAN İLİNDE YÜKSEK VE HEDEF PARATHORMON DEĞERİ
OLAN HEMODİYALİZ HASTALARINDA SERUM ÜRİK ASİT VE
ATEROJENİK İNDEKS PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa AKEL

DANIŞMAN

Doç Dr. Ali GÜREL

ADYAMAN 2020

ONAY SAYFASI

Do  Dr. Ali GÜRELdanışmanlığında **Dr. Mustafa Akel** tarafından yapılan “**Adıyaman İlinde Yüksek ve Hedef Parathormon Değeri Olan Hemodiyaliz Hastalarında Serum Ürik Asit ve Aterojenik İndeks Parametrelerinin Değerlendirilmesi**” başlıklı tez çalışması **gün.../ay.../yıl...** tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İ HastalıklarıAnabilim/Bilim Dalı’nda **TIPTA UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.gün.../ay.../yıl.

Prof. Dr.
Adıyaman Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamın planlanması,yönlendirilmesi ve hazırlanmasında katkılarından dolayı tez danışmanım Doç.Dr. Ali GÜREL'e,

Uzun ve yorucu uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarıma,

Beraber alıőtığım tüm dahiliye asistanı arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren aileme ve her zaman desteklerini arkamda hissettiğim eşime ve biricik kızıma teşekkür ederim.

Dr.Mustafa AKEL

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	I
TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER	III
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	V
ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	2
2.1.1.Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı ve Sınıflaması	2
2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığı Risk Faktörleri ve Etyoloji.....	3
2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi	4
2.1.4 Kronik Böbrek Hastalığının Doğal Seyri.....	5
2.1.5. Son Dönem Böbrek Yetmezliği ve Yönetim Stratejileri	7
2.1.5.1. Hemodiyaliz	8
2.1.5.2. Periton Diyalizi	9
2.1.5.3. Transplantasyon	9
2.2. Diyaliz Hastalarında Kardiyovasküler Risk Faktörleri	10
2.2.1. Geleneksel KV Risk Faktörleri.....	11
2.2.1.1. Hipertansiyon	11
2.2.1.2. Diyabet	12

2.2.1.3. Dislipidemi	12
2.2.1.4. Obezite	13
2.3.1. Geleneksel olmayan KV Risk Faktörleri	14
2.3.1.1. Anemi	14
2.3.1.2. Mineral ve Kemik Bozukluğu	15
2.3.1.2.1. Kemikle İlişkili Proteinler	15
2.3.1.2.2. Anormal Kalsiyum ve Fosfat Metabolizması.....	16
2.3.1.3.Hiper-homosisteinemi	17
2.3.1.4. Kronik İnflamasyon ve Oksidatif Stres.....	18
2.4. Aterojenik İndeks ve Kardiyovasküler Sistem	19
2.5. Ürik asit ve Kardiyovasküler Sistem.....	19
3.GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. HASTA SEÇİMİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ	21
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	21
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	36
7.KAYNAKLAR	37
8. ETİK KURUL ONAYI.....	53

SİMGELER VE KISALTMALAR

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü	: ACE-I
Anjiyotensinojen reseptör blokeri	: ARB
Eritropoietin	: EPO
Fibroblast büyüme faktörü-23	: FGF-23
Glomerüler filtrasyon hızı	: GFR
Hemodiyaliz	: HD
Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol	: HDL-K
Koroner arter hastalığı	: KAH
Kronik böbrek hastalığı	: KBH
Böbrek hastalığı: global sonuçların iyileştirilmesi	: KDIGO
Böbrek hastalığı sonuçları kalite girişimi	: KDOQI
Kardiyovasküler	: KV
Kardiyovasküler hastalık	: KVH
Kardiyo vasküler hastalık	: KVH
Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol	: LDL-K
Ulusal böbrek vakfı	: NKF
Nitrik oksit	: NO
Plazma aterojenik indeksi	: PAİ
Periton diyalizi	: PD
Protein enerji kaybı	: PEK
Parathormon	: PTH
Reaktif oksijen türleriyle	: ROS
Renal replasman tedavisi	: RRT
Son dönem böbrek yetmezliği	: SDBY
Sekonder hiper paratiroidi	: SHPT
Trigliserit	: TG
Total kolesterol	: TK
Türk nefroloji derneği	: TND
Ürik asit	: ÜA
Vücut kitle indeksi	: VKİ
Çok düşük yoğunluklu lipoprotein	: VLDL
Vasküler düz kas hücreleri	: VSMC

ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1. Türkiye’de erişkin popülasyonda kronik böbrek hastalığı prevalansı ve evrelere göre dağılımı (CREDIT çalışması).	5
Şekil 2. Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı.....	23
Şekil 3. Ürik Asit Düzeylerinin Gruplara Göre Dağılımı	25
Şekil 4. Plazma Aterojenik İndeks (PAİ)’inin Gruplara Göre Dağılımı.....	27
Şekil 5. Kalsiyum ve Fosfor Düzeyleri ile PTH Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Grafiği	29
Şekil 6. Ürik Asit ile PTH Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Yoğunluğu ile Korelasyon Grafiği.....	30

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. 2012 Yılı KDIGO Kılavuzuna Göre Kronik Böbrek Hastalığında GFH ve Albüminüri Kategorileri.....	3
Tablo 2. Kronik böbrek hastalığı risk faktörleri.....	3
Tablo3. 2017 yılı sonu itibariyle kronik HD/PD programında ve fonksiyonel greftle izlenmekte olan tüm hastaların (çocuk hastalar dahil) RRT tipine göre dağılımı.....	7
Tablo 4. Geleneksel ve Üremi İle İlişkili Kardiyovasküler (KV) Risk.....	10
Tablo 5. Grupların Yaş ve Cinsiyet Özelliklerine Göre Dağılımları.....	24
Tablo 6. Hemogram Parametrelerinin Gruplara Göre Dağılımı.....	24
Tablo 7. Biyokimyasal Parametrelerin Gruplara Göre Dağılımı.....	26
Tablo 8. Biyokimyasal Parametrelerin Gruplara Göre Dağılımı.....	28
Tablo 9. PTH İle LDL, HDL ve Trigliserit Düzeyleri Arasındaki Korelasyonun İncelenmesi	28
Tablo 10. PTH, Kalsiyum (Ca), Fosfor (P) Düzeyleri Arasındaki Korelasyonun İncelenmesi	29
Tablo 11. PTH, Ürik Asit(ÜA), Plazma Aterojenik İndeks (API) Düzeyleri Arasındaki Korelasyonun İncelenmesi	30

ADIYAMAN İLİNDE YÜKSEK VE HEDEF PARATHORMON DEĞERİ OLAN HEMODİYALİZ HASTALARINDA SERUM ÜRİK ASİT VE ATEROJENİK İNDEKS PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Kardiyovasküler hastalık (KVH), son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda morbidite ve mortalitenin ana nedenidir. Diyaliz hastalarında; ürik asit, hipotalbüminemi, dislipidemi, inflamasyon, oksidatif stres ve vasküler kalsifikasyon nedeniyle vasküler hasar genel popülasyondan daha yaygındır. Bu çalışmada, diyaliz hastalarında kardiyovasküler etkilenme açısından non-invaziv laboratuvar yöntemleri olan aterosklerotik indeks ve ürik asit (ÜA) düzeyleri ile parathormon arasındaki ilişkiyi inceledik.

Gereç ve yöntem: Retrospektif bir tasarıma sahip olan çalışmamız; takipli, 18 yaş ve üzeri, 91 diyaliz hastasını içermiştir. Hastalar parathormon (PTH) düzeylerine göre; düşük PTH düzeyleri (PTH <136) Grup-1, hedef PTH düzeyleri (136 ≤ PTH <612) Grup-2, yüksek PTH düzeyleri (PTH ≥ 612) ise Grup-3 olarak kategorize edilmiştir. Yapılan tüm karşılaştırmalar üç grup üzerinden yapılmıştır. Toplanan veriler SPSS22.0 ile analiz edilmiş, istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak p < 0.05 kabul edilmiştir.

Bulgular: Hastaların yaş ortalamaları 53.48 ± 18.41 olup, %49,5 (n=45)'i kadın hastalardan oluşuyordu. Yapılan karşılaştırmalarda gruplar, ÜA düzeyleri bakımından farklılık gösteriyordu (p < 0.05). Grup-1 ÜA düzeyi Grup-2 den düşük (p < 0.05), Grup-3'ün ÜA düzeyi ise Grup-1 den düşüktü (p < 0.05). Grup-2 ve 3'ün ÜA düzeyleri ise benzerdi (p > 0.05). Gruplar plazma aterosklerotik indeks (PAİ) düzeyine göre karşılaştırıldığında ise gruplar arası anlamlı bir fark saptanmadı (p > 0.05).

Sonuç: Çalışmamızda hedef PTH grubunda diğer gruplara göre en düşük ÜA seviyelerine sahipti ve PTH ile ÜA düzeyleri koreleydi. PTH ile PAİ arasında korelasyon yoktu ve PTH grupları benzer PAİ düzeylerine sahipti fakat anlamlı olmasa da PAİ düzeyleri Grup-1'den Grup-3'e doğru gittikçe artmaktaydı.

Anahtar Kelimeler: Ürik asit, plazma aterosklerotik indeksi, parathormon

EVALUATION OF SERUM URIC ACID AND ATEROGENIC INDEX PARAMETERS IN HEMODIALYSIS PATIENTS WITH HIGH AND TARGET PARATHORMONE VALUE IN ADIYAMAN PROVINCE

ABSTRACT

Aim: Cardiovascular disease (CVD) is the main cause of morbidity and mortality in patients with end-stage renal failure (ESRD). In dialysis patients; vascular damage is more common than the general population due to uric acid (ÜA), hypoalbuminia, dyslipidemia, inflammation, oxidative stress and vascular calcification. In this study, we examined the relationship between atherogenic index and uric acid levels and parathormone (PTH), noninvasive laboratory methods for cardiovascular risk in dialysis patients.

Material and Method: Our study, which has a retrospective design, included 91 dialysis patients, 18 years of age and over, who were followed by nephrology outpatient clinic. Patients according to parathormone (PTH) levels; low PTH levels (PTH <136) were categorized as Group-1, target range PTH levels (136 ≤ PTH <612) as Group-2, and high PTH levels (PTH ≥ 612) as Group-3. All comparisons have been conducted through these three groups. The collected data were analyzed by SPSS22.0 and the statistical significance level was considered as p<0.05.

Results: The mean age of the patients was 53.48 ± 18.41 and 49.5% (n=45) were female patients. In comparison, the groups differed in terms of ÜA levels (p<0.05). Group-1 uric acid level was lower than Group-2 (p<0.05) and Group-3 ÜA level was lower than Group-1 (p<0.05). Group-2 and 3 had similar ÜA levels (p > 0.05). Compared with plasma atherogenic index (PAI) levels, there was no significant difference between groups (p>0.05).

Conclusion: In our study, it had the lowest UA levels in the target PTH Group compared to other groups, PTH and UA levels were correlated. There was no correlation between PTH and PAI, PTH groups had similar PAI levels, but although not significant, PAI levels were increasing from Group-1 to Group-3.

KeyWords: Uric acid, plasma atherogenic index, parathormone

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda (SDBY) kardiyovasküler hastalık (KVH) riski genel popülasyona göre 10 ila 20 kat daha fazladır. Bu artmış oranın ateroskleroz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Aterojenezle ilişkili genel risk faktörlerinin (hipertansiyon, hiperlipidemi, yaş, cinsiyet, sigara içme) yanı sıra, son yıllarda SDBY hastalarında KVH gelişimi için, ürik asit (ÜA), hipoalbuminemi, insülin direnci, dislipidemi, inflamasyon, oksidatif stres tanımlanmış risk faktörleri sıkça kullanılmaktadır. Bu risk faktörlerinden biri olan düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol(LDL-K) partikülleri ve özellikle fraksiyonları aterojenez için risk faktörüdür. Plazma aterojenik indeksi (PAİ), trigliserit (TG) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K)'ün oranıdır. Bu oranın plazma LDL fraksiyonlarını daha iyi yansıttığı düşünülmekte ve son zamanlarda KVH'lar için bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Bir diğer KVH risk faktörü olan ÜA ise diyet ve endojen nükleik asitlerin metabolizması ile üretilen pürin katabolizmasının nihai oksidasyon ürünüdür. ÜA'ın çoğu böbrekten atıldığından, hiperürisemi genellikle böbrek yetmezliği hastalarında ve hemodiyaliz (HD) hastalarında sık görülür. Yapılan çalışmalarından elde edilen veriler hiperüriseminin, endotelial düz kaslarda nitrik oksit (NO) ve reaktif oksijen türleriyle (ROS) ilişkili olduğunu göstermektedir. Hiperürisemi, kronik böbrek hastalığı (KBH) olmayan bireylerde artmış KVH riski ile ilişkilendirilse de, diyaliz hastaları için bu durum tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Sekonder hiperparatiroidi (SHPT) karakteristik olarak, hiperfosfatemi gibi mineral metabolizması bozuklukları, artmış serum paratiroid hormonu (PTH) konsantrasyonları ve paratiroid bezi hiperplazisi ile prezante olur. KBH evresinin ilerlemesi ile de yakın ilişkilidir. SHPT, hipokalsemi, azalmış vitamin D düzeyleri ve yüksek fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) seviyeleri KBH'nın yaygın bulgularıdır. SHPT, sonuçta kırıklara, yaşam kalitesinin düşmesine ve kardiyovasküler hastalıklara yol açabilmektedir. Çalışmamızda, diyaliz hastalarında PTH düzeyleri ile ürik asit ve plazma PAİ düzeyleri arasındaki ilişkiyi ve varsa bu parametreler arasındaki korelasyonu araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1.Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı ve Sınıflaması

Ulusal Böbrek Vakfı-Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi (NKF-KDOQI) tarafından hazırlanan 2002 yılı Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirme ve Sınıflama Kılavuzu'na göre KBH, nedenine bakılmaksızın 3 ay veya daha uzun süre devam eden böbrek hasarı veya glomerüler filtrasyon hızının (GFR), 60 ml/dak/1,73 m²'den daha az olması olarak tanımlanır (1).

Böbrek hasarını tahmin edip, sınıflayabilmek için öncelikle GFR hesaplanmalıdır. GFR'yi hesaplamak için yaygın olarak üç formül kullanılır (MDRD, CKD-EPI ve Cockcroft-Gault formülü). Bununla birlikte, GFR'nin en iyi tahmini, yaş, ırk ve cinsiyete göre ayarlanan CKD-EPI formülüdür. Albuminüriyi saptamak için, spot idrar proteini / kreatinin oranı bakılabilir. Kreatinin gramı başına 30 mg.'den fazla albumin değeri anormal kabul edilirken, 300 mg./gr.'dan büyük değerler ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olarak kabul edilir. Nefrotik düzeylerdeki proteinüri için ise 3.5 gr.'den büyük değerler söz konusudur. Böbrek hastalığının ileri değerlendirilmesi, böbrek ultrasonu, tam kan sayımı, temel metabolik panel, idrar tahlili ve / veya böbrek biyopsisini içerebilir. Ultrason, böbrek boyutu, obstrüksiyonlar, taşlar, kistik böbrek hastalığı, kitle lezyonları, ekojenite ve kortikal incelmeyi tahmin eden veriler sağlayabilir. Kan tahlilleri, sekonder anemi ve elektrolit imbalansları olup olmadığını tespit eder (2, 3).

Son olarak, 2012 yılı Böbrek Hastalığı: Global Sonuçların İyileştirilmesi (KDIGO) Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirme ve Yönetim Kılavuzunda, KBH'nın tanımında bazı değişiklikler yapılmıştır. Bu kılavuza göre KBH, 3 aydan uzun süredir devam eden, sağlığa etkileri olan böbrek yapı ve fonksiyonundaki anormallikler olarak tanımlanmış, evre 3 olgular G3a ve G3b olmak üzere iki alt gruba ayrılmış ve albuminüriye dayanan KBH sınıflaması eklenmiştir (Tablo 1). KBH'nın gelişmiş sınıflandırması, böbrek fonksiyonu azalması ve artmış albuminüri ile ilişkili prognostik endikasyonların belirlenmesinde yararlı olmuştur (4).

Tablo 1. 2012 Yılı KDIGO Kılavuzuna Göre Kronik Böbrek Hastalığında GFH ve Albüminüri Kategorileri.

GFH Evreleri	GFH (ml/dk/1.73 m ²)	Tanımlar
G1	≥90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-şiddetli derecede azalmış
G4	15-29	Şiddetli azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği
Albüminüri Evreleri	AER (mg/gün)	Tanımlar
A1	<30	Normal/yüksek normal
A2	30-300	Yüksek
A3	>300	Çok yüksek

Türk Nefroloji Derneği, Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı'ndan alıntılanmıştır.

2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığı Risk Faktörleri ve Etyolojisi

Kronik böbrek hastalığının gelişimi ve olumsuz sonuçları açısından risk artışına yol açan durumlar ve etkenler “risk faktörleri” olarak tanımlanır. KBH için risk faktörlerini tanımlamak; gerek yüksek risk grubunda yer alan bireylere yapılacak tarama testleri ile hastalığın erken evrede saptanması ve ilerlemesinin engellenmesi, gerekse KBH'nın olumsuz sonuçlarının azaltılması bakımından oldukça önemlidir. KBH'nın nedenleri global olarak değişiklik göstermektedir. Dünya genelinde KBH ve sonucunda SDBY etyolojisinde yer alan hastalıklar aşağıda belirtilmiştir (5, 6).

Tablo 2. Kronik böbrek hastalığı risk faktörleri.

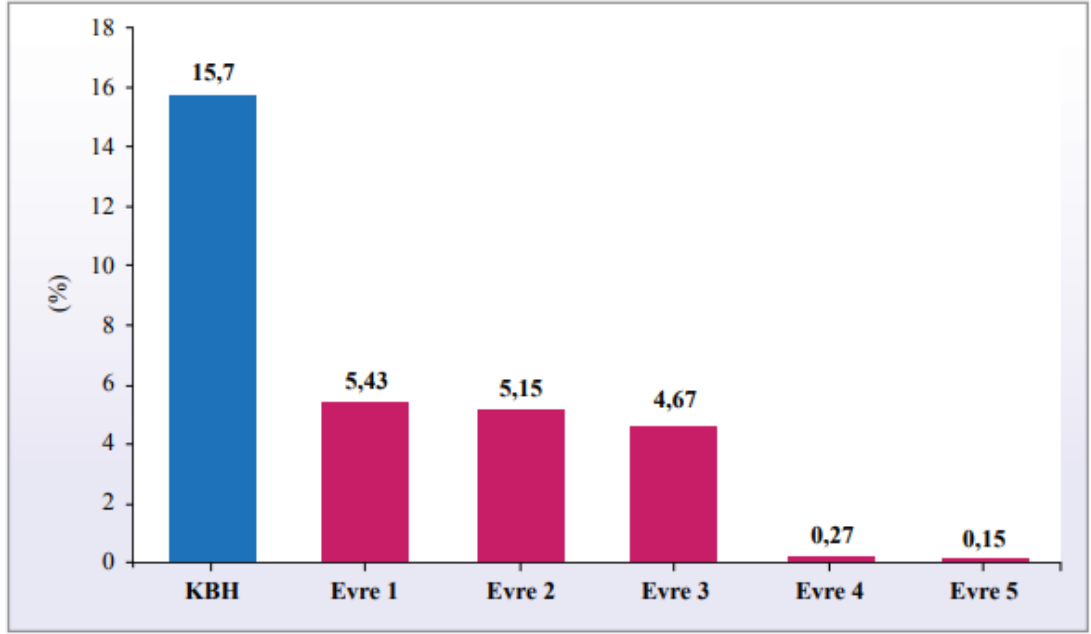
İleri yaş	Diabetes mellitus	Kontrolsüz hipertansiyon
Ailede KBH öyküsü	Hipertansiyon	Proteinüri
Böbrek kitlesinde azalma	Otoimmün hastalıklar	Kötü glisemik kontrol
Düşük doğum ağırlığı	Sistemik enfeksiyonlar	Obezite
İrk	Üriner enfeksiyonlar	Dislipidemi
Düşük sosyoekonomik durum	Üriner sistem taşları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

Türk Nefroloji Derneği, Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı'ndan alıntılanmıştır

2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi

Erken ve orta derecede KBH'nın asemptomatik doğası nedeniyle gerçek insidansını ve prevalansını belirlemek zordur. KBH prevalansı genel popülasyonda, %10 ile %14 arasındadır. Türk Nefroloji Derneği (TND) tarafından gerçekleştirilen CREDIT çalışması ile ülkemizde KBH prevalansı ile eşlik eden komorbid durumların sıklığı saptanmıştır. Türkiye'de 23 ilde küme örneklem yöntemiyle seçilen 18 yaşın üzerindeki 10.748 bireyde yapılan çalışmanın sonuçlarına göre; Türkiye'deki genel erişkin popülasyonda KBH prevalansı yüzde 15,7 bulunmuştur (Şekil 2). Buna göre, ülkemizde her 6-7 yetişkinden birinde çeşitli evrelerde böbrek hastalığı mevcuttur (5, 7).

TND Böbrek Kayıt Sistemi verilerine göre ülkemizde SDBY' nin prevalansı giderek artmaktadır. Türkiye'de 2001 yılında milyon nüfus başına 314 olan SDBY'li hasta sayısı yaklaşık 10 yıllık sürede 2,5 kattan fazla artarak 2012 yılında 816'ya ulaşmıştır (Şekil 1). 2012 yılındaki SDBY insidansı ise milyon nüfus başına 139 olarak belirlenmiştir. SDBY sıklığındaki artışın en önemli iki nedeni; toplumun yaş ortalamasının giderek artması ve ülkemizde diyabetin epidemi haline gelmesidir (5, 7).



Türk Nefroloji Derneği, Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı'ndan alıntılanmıştır

Şekil 1. Türkiye'de erişkin popülasyonda kronik böbrek hastalığı prevalansı ve evrelere göre dağılımı (CREDIT çalışması).

2.1.4 Kronik Böbrek Hastalığının Doğal Seyri

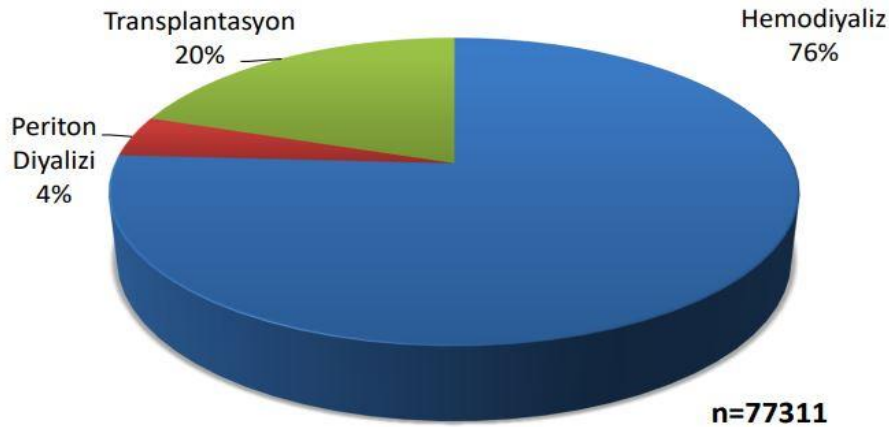
Kronik böbrek hastalığı genellikle erken evrelerde asemptomatik dönemle başlar, daha sonra böbrek fonksiyonu etiyolojiye bağlı olarak aylar ve yıllar içinde daha da bozulabilir. Böbrek fonksiyonundaki düşüş kademelidir ve başlangıçta asemptomatik olarak ortaya çıkar. Böbrek yetmezliğinin progresyonunda, hastalığın etiyolojisi önemli rol oynamaktadır. Nefronlar hasar gördükçe böbrek, kalan normal nefronların filtrasyon hızını dahada artırır. Böylece glomerüler hipertansiyon ve hiper-filtrasyon meydana gelir. Bunu hem glomerüler geçirgenlikte hem de protein filtrasyonunda artış takip eder. Filtre edilen proteinler proksimal tübül hücrelerinde birikir. Biriken proteinlerin çoğu lizozomlarda parçalanamadan depolanır. Lizozomal aşırı yüklenme ve degranülasyon sonucunda renal parankim hücrelerinde, doku hasarı, enflamasyon, fibrozis ve skarlaşma meydana gelir. Hastalarda böbrek yetmezliğinin ilerleyişini yavaşlatmaya yönelik aşağıda bahsedilen tedavi stratejileri başlatılmalıdır (8).

1. Altta yatan nedeni tedavi etmek, kan basıncını ve protein üriyi yönetmek. 24 saatlik idrar albümin atılımı 30 mg.'yi aşan diyabetik ve diyabetik olmayan yetişkinlerde 130 mmHg'den düşük sistolik kan basıncı ve 80 mmHg'den düşük diyastolik kan basıncı hedeflenmelidir. Protein ürisi olan diyabetik hastalara, idrar albümin değerlerinin 24 saatte 30 ila 300 mg arasında ve 24 saatte 300 mg.'den fazla olduğu durumlarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE-I) veya anjiyotensin II reseptör blokeri (ARB) başlanmalıdır. Bu ilaçlar, özellikle GFR 60 mL / dakikanın altına düşmeden önce veya plazma kreatinin konsantrasyonu kadınlarda ve erkeklerde sırasıyla 1.2 ve 1.5'i aşmadan önce başlandığında hastalık ilerlemesini yavaşlatır.
2. Önleyici bakım ve izlemedeki diğer hedefler arasında sıkı glisemik kontrol, sigarayı bırakma ve diyet kısıtlaması gibi genel yaşam tarzı önerileri bulunmalıdır. Glisemik kontrol kritik derecede önemlidir. Bu popülasyondaki mikrovasküler komplikasyonları önlemek veya geciktirmek için genellikle %7'den az bir hemoglobinA1C düzeyi önerilir. Sodyum-glikoz taşıyıcı 2 (SGLT-2) inhibitörleri ile tedavi, Tip II diyabetes mellitus hastalarında hastalık yükünü azaltabilir.
3. Kronik metabolik asidozun, bikarbonat ile tedavisi de SDBY'nin ilerlemesini yavaşlatabilir.
4. KBH'ında dislipidemi, özellikle hipertrigliseridemi görülür. Açlık lipit panellerinin izlenmesi ve HMG-CoA redüktaz inhibitörleri gibi kolesterol düşürücü ajanların başlanması, hastalık seyrinin erken evrelerinde yapılmalıdır.
5. Yaşam tarzı değişikliği ve diyet kısıtlamaları rutin olarak önerilir. Düşük tuzlu diyet (2 g / gün'den az), böbrek diyetine (fosfordan yüksek gıdalardan kaçınmaya) bağlı kalmak ve günlük proteini günlük vücut ağırlığının kilogramı başına 0.8g ile sınırlamak hastalık yönetimi için gereklidir.
6. Hipokalsemi de takip edilmelidir. 10ng/mL'den daha düşük bir 25-OH D vitamini seviyesi, günlük kolekalsiferol 800 ila 1000 İÜ geçmeden önce ergokalsiferolün 6 ila 8 hafta boyunca haftada 50.000 IU başlatılmasını gerektirir.

2.1.5. Son Dönem Böbrek Yetmezliği ve Yönetim Stratejileri

Son dönem böbrek yetmezliğinin tedavisi renal replasman tedavi (RRT)'leri olarak tanımlanan diyaliz ve böbrek transplantasyonudur. Tedavinin başlıca amacı, hastaların hayat süresinin uzatılması olmakla birlikte, aynı zamanda hayat standardının da en iyi düzeyde tutulması hedeflenmelidir. Son yıllarda immünsüpresif ve antimikrobiyal tedavilerdeki gelişmeler, enfeksiyonların kontrol edilebilmesindeki başarılar ve cerrahi teknikte sağlanan ilerlemeler böbrek transplantasyonunu en fazla tercih edilen, en başarılı tedavi yöntemi haline getirmiştir. Ancak yeterli sayıda böbrek vericisi bulunmadığından hastaların çoğu diyaliz tedavisine devam etmektedir. Tedavi seçeneklerinin tercihi ülkeden ülkeye büyük farklılıklar gösterir. Tedavi maliyeti, tüm dünyada ve ülkemizde oldukça yüksektir. Renal replasman tedavisine ilerlemiş kronik böbrek hastalığının hangi noktasında başlanması gerektiğine laboratuvar verilerinin yanısıra klinik belirti ve bulguların da değerlendirilmesi sonucunda karar verilmelidir. Ülkemizde 2017 yılı sonu itibariyle Hemodiyaliz (HD) / Periton Diyalizi (PD) programında olan hastaların dağılımı Tablo 3 'de verilmiştir.

Tablo3. 2017 yılı sonu itibariyle kronik HD / PD programında ve fonksiyonel greft ile izlenmekte olan tüm hastaların (çocuk hastalar dahil) RRT tipine göre dağılımı



Türkiye 2017 Yılı Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu'ndan alıntılanmıştır.

KBH' nın ilerlemesi ile SDBY evresine gelen hastaya, hemodiyaliz (evde veya merkezde), periton diyalizi (sürekli veya aralıklı) ve böbrek nakli (canlı veya kadavra donör) açısından renal replasman tedavi seçenekleri sunulmalıdır. SDBY'li hastalar için diyalize başlama zamanı olarak kılavuzlar farklı görüşler bildirmektedir. Avrupa kılavuzu, hastaların $GFR < 15 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ değerlerinde üremik semptomlar açısından izlenmesini gerektiğini ve çoğu hasta için $GFR 5 - 9 \text{ ml/dk/ 1.73 m}^2$ değerleri arasında diyaliz gereksinimi olabileceğini söylemektedir (2).KDIGO (2012), diyalize başlama kararının, böbrek yetmezliğine bağlanan semptomların varlığına göre değiştiğini ve hastaların çoğunda diyaliz gereksinimi $GFR 5 - 10 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ arasındayken gerçekleştiğini söylemektedir (3). KDOQI(2015) ise diyalize başlama kararının GFR 'den daha çok, hastanın üremik semptomları (bulantı, kusma, halsizlik, üremik perikardit, üremik ensefalopati veya nöropati, üremik kanama) volüm durumu (hipervolemi), metabolik durumu (hiperpotasemi, asidoz) ve nutrisyon durumunun değerlendirilerek verilmesi gerektiğini söylemektedir (9).

2.1.5.1. Hemodiyaliz

Hemodiyaliz işlemi, kan ve diyalizat arasındaki konsantrasyon gradyanına göre membran boyunca difüzyona ve konveksiyona bağlı gerçekleşen klerensten sorumludur. Birim zamanda çözünen madde klerensi; çözünen moleküler ağırlığa, diyalizat akışına, kan akışına ve diyaliz membran özelliklerine bağlıdır. Atık maddelerin ayrılması, kan akışının bir yönde ve diyaliz sıvısının ters yönde olduğu bir karşı akım gradyanı oluşturularak yapılır. Hemodiyaliz sürecinin temel amacı, çözünen maddeleri uzaklaştırarak üremik semptomları düzeltmek, asit-baz ve elektrolit dengesini korumak ve hacim durumunu dengede tutmaktır. Tüm bu faktörler yaşam kalitesinin iyileşmesine katkıda bulunarak, mortalite ve morbidite oranlarını azaltır.HD, hastanın ihtiyacına göre değişebilmekle beraber haftada iki ile üç kez yapılabilir, her seans 3-4 saat sürer, diyaliz süresi hasta durumuna bağlıdır ve hastadan hastaya değişiklik gösterir. Diyaliz hastaları, düzenli bir diyaliz programına uysalar dahi diyaliz tedavisinin etkinliği kardiyovasküler etkilenim ile ilişkilidir. HD

tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için sıkça kullanılan yöntem, Kt/v düzeyidir. Formülde K: membran klerens göstergesi(sabitesi), t: diyalizin süresi(dakika cinsinden), v: üre için dağılım volümünü ifade eder. Optimal diyaliz için formül sonucunun $>1,2$ olması gerekir.HD işleminde hastalar, diyalizör ile vasküler yatak arasında kan dolaşımının kolaylaştırılması ve pıhtı oluşumunun önlenmesi için heparine ihtiyaç duyarlar. Hemodiyaliz süreçleri baş ağrısı, bulantı ve kusma gibi bazı hafif komplikasyonlarla, hemoliz ve nöbet gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir (10, 11).

2.1.5.2. Periton Diyalizi

Periton diyalizi, hemodiyaliz ve böbrek nakli gibi diğer seçeneklerle birlikte yaşam boyu tedavi için bir seçenektir. Koşullar değiştiğinde bazen bir tedavi yönteminden diğerine geçmek gerekebilir. Periton diyalizinde diyaliz sıvısı kateter yoluyla karın boşluğuna (periton boşluğu) verilir. Sıvı, belirli bir süre karın içinde tutulur. Periton, fazla sıvı ve atık ürünlerin kan dolaşımından diyalizata geçmesinde bir membran görevi görür.Periton diyalizinin en ciddi komplikasyonlarından biri, kateter çevresinde deride veya karın boşluğunda (peritonit) gelişebilen enfeksiyondür. Periton diyalizinin bir diğer potansiyel, ancak daha az ciddi bir komplikasyonu ise herniasyon gelişmesidir (12).

2.1.5.3. Transplantasyon

Böbrek nakli, ciddi KBH olan birçok insan için tercih edilen bir tedavidir.Çünkü yaşam kalitesi ve hayatta kalma (yaşam beklentisi) genellikle diyalizle tedavi edilen insanlardan daha iyidir.2017 Yılı Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu'na göre toplam transplante hasta sayısı 15.330 olup bu sayı tüm RRT alan SDBY hastalarının %20'sini oluşturmaktadır (Tablo 3). Böbrek nakli komplikasyonları açısından değerlendirildiğinde,enfeksiyon, kanama ve çevre organlara verilen hasar gibi ameliyata ait riskleri; nakil sonrası ise organ reddi ve/veya olasılığını en aza indirmek için kullanılan ilaçların yan etkileri görülebilecek komplikasyonlar arasındadır.

2.2. Diyaliz Hastalarında Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Diyaliz hastalarında artmış kardiyovasküler olay ve mortalite riski diyabetes mellitus, hipertansiyon, obezite, fiziksel hareketsizlik, sigara içme ve dislipidemi gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin yaygınlığı ile ilişkilidir (Tablo 4).

Tablo 4. Geleneksel ve Üremi İle İlişkili Kardiyovasküler (KV) Risk

Geleneksel KV Risk Faktörleri	Geleneksel olmayan KV Risk Faktörleri
<ul style="list-style-type: none">• Hipertansiyon	<ul style="list-style-type: none">• Anemi
<ul style="list-style-type: none">• Diyabet	<ul style="list-style-type: none">• Oksidan stres
<ul style="list-style-type: none">• Sigara içmek	<ul style="list-style-type: none">• Kronik inflamasyon
<ul style="list-style-type: none">• Yaşlılık (erkeklerde > 45; kadınlarda > 55)	<ul style="list-style-type: none">• Albüminüri
<ul style="list-style-type: none">• Obezite	<ul style="list-style-type: none">• Kronik böbrek hastalığı
<ul style="list-style-type: none">• Sedanter yaşam tarzı	<ul style="list-style-type: none">• Hiper-homosisteinemi
<ul style="list-style-type: none">• Erken ailede KVH öyküsü	<ul style="list-style-type: none">• Kronik sıvı yüklenmesi
<ul style="list-style-type: none">• Dislipidemi	<ul style="list-style-type: none">• Kalitesiz uyku
<ul style="list-style-type: none">• Erkek cinsiyeti	<ul style="list-style-type: none">• Yetersiz beslenme
<ul style="list-style-type: none">• Zihinsel stres ve depresyon	<ul style="list-style-type: none">• Yüksek fibrinojen
<ul style="list-style-type: none">• Irk (Afrikalı Amerikalılar, Güney Asyalılar)	<ul style="list-style-type: none">• Düşük testosteron
<ul style="list-style-type: none">• Alkol	<ul style="list-style-type: none">• Lipoprotein A
<ul style="list-style-type: none">• Menopoz	<ul style="list-style-type: none">• Hiperürisemi
<ul style="list-style-type: none">• Sol ventrikül hipertrofisi	<ul style="list-style-type: none">• Üremik toksinler (örn., İndoksil sülfat, p-kresil sülfat)
	<ul style="list-style-type: none">• Endotoksemi

Bununla birlikte, bu faktörler KVH riskinin%50'sinden daha azını açıklayabilmeleri nedeniyle günümüzde kardiyovasküler risk ve geleneksel olmayan risk faktörlerinin rolleri üzerine yapılan araştırma sayısı artmaktadır (Tablo 4).Bu faktörlerin yanı sıra, diyalize özgü faktörlerin de bu riske katkıda bulunabileceği bildirilmektedir. Örneğin, HD hastalarında diyaliz kateterleri, membran maruziyeti, endotoksemi (bağırsak hipoperfüzyonu veya diyaliz suyundan) ve daha hızlı rezidüel böbrek fonksiyon kaybı, inflamasyon, oksidatif stres, KVH riskini artırabilir (13, 14)

2.2.1. Geleneksel KV Risk Faktörleri

2.2.1.1. Hipertansiyon

Rutin diyalize giren hastalarda kan basıncının 120/80 mmHg' nin altında tutulması hedeflenirken hipotansiyondan korunmak için, diyaliz sırasında veya sonrasında hedef kan basıncı genellikle 140/90 mmHg olarak kabul edilmektedir (15). Diyaliz hastalarında hipertansiyonun patofizyolojisi çok yönlü ve karmaşıktır. Hacim ve sodyumun aşırı yüklenmesi hipertansiyonun baskın mekanizmaları olmaya devam etmektedir, diyalizler arası dönemde sıvı ve sodyum (ve vücut ağırlığı) arttıkça kan basıncında kademeli bir artış olur (16). Diyaliz yoluyla sodyum ve sıvı hacmi azaltma, hastaların bir kısmında hipertansiyonu yönetir. Hipertansif diyaliz hastalarında, tuz kısıtlaması ve volüm kontrolü tedavinin çoğu kez ilk basamağıdır. Hipertansiyon için bildirilen diğer mekanizmalar arasında arteriyel sertlik artışı, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivasyonu, sempatik hiper-aktivite, endotel disfonksiyonu, uyku apnesi, eritropoezi uyarıcı ajanların kullanımı, SHPT, prostoglandin ve nitrik oksit gibi vazodilatörlerin azalıp endotelin gibi vazokonstriktörlerin artması sayılabilir (17, 18).

2.2.1.2. Diyabet

Diyabetik nefropati, dünya genelinde SDBY' nin önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir ve diyalize başlayan diyabetik hasta sayısı artmaktadır. HD' deki diyabetik hastalar özellikle akut miyokart enfarktüsü ve kardiyak ölüm gibi yüksek KVH riski altındadır (19-21)

Halen, glisemik kontrolün diyaliz popülasyonundaki sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendiren yüksek kaliteli, randomize çalışmaların sayısı yetersizdir. Bununla birlikte, gözlemsel veriler sağkalımın diyabetik nefropatisi olan hastalarda glisemik kontrolden etkilendiğini göstermektedir. Diyaliz başlangıcında HbA1c <% 7.5 olan hastaların 5 yıllık sağkalımı kötü kontrollü diyabeti olanlara göre daha yüksektir (%31.7'ye karşı %12.1) (22). Kötü glisemik kontrolü (HbA1c > %10), HD hastalarında ise diyabet artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (23).

Bununla birlikte, HbA1c'nin SDBY' de glisemik kontrolün bir göstergesi olarak sınırlamaları vardır. Metabolik asidoz ve yüksek kan üre azotunun HbA1c'yi yanlış biçimde artırdığı; anemi, eritropoezi uyarıcı ajanların kullanımı, protein-enerji dengesizliği ve kısalmış eritrosit ömrünün HbA1c değerlerini yanlış biçimde azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, glisemik kontrolün belirteçleri olarak fruktozamin ve albümin-glikat, SDBY hastalarında HbA1c'den daha doğru ölçümler verebilir (24). KDIGO kılavuzları, diyaliz ve diyaliz öncesi hipoglisemi riski olan hastalarda daha sıkı kontrollerden kaçınılması ve HbA1C'nin ~% 7'nin hedeflenmesini önermektedir (25)

2.2.1.3. Dislipidemi

Dislipidemi, diyaliz hastalarında KVH' lerin önlenmesinde potansiyel olarak değiştirilebilir bir risk faktörü olarak kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. SDBY' deki dislipidemi, ağırlıklı olarak düşük HDL-K ve yüksek TG seviyeleri şeklinde saptanır. Total kolesterol ve LDL-K seviyeleri normal aralıkta veya düşük olma eğilimindedir (26). Diyaliz hastalarında genel itibarıyla serum kolesterol düzeyleri ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişki karmaşıktır. Gözlemsel çalışmalar toplam

kolesterol ve sağkalım arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir, yani kolesterol düzeyi en düşük diyaliz hastaları en yüksek mortalite oranları göstermiştir (27-29).

Aterosklerozda kolesterolün patofizyolojik rolü SDBY'li hastalar için farklı görünmektedir. SDBY hastalarını kapsayan koroner arter çalışmaları normal popülasyona göre SDBY'liler de 5 kat daha fazla kalsifikasyon prevalansı, daha fazla inflamatuvar sitokin birikimi ve daha yoğun plak içi kanama olduğunu göstermiştir (26). Fathi ve ark. (30) koroner arter hastalığı (KAH) saptanan bireyleri, KBH olmayan ve SDBY olanlar olarak iki gruba ayırıp, agresif kolesterol düşürmenin etkisini araştırmıştır. KBH olmayan grupta, karotis arter intima ve/veya media kalınlığı 2 yıllık gözlem süresi boyunca atorvastatin tedavisi ile önemli ölçüde azalmıştır. SDBY kohortunda ise böyle bir değişiklik saptanmamıştır. Yazarlar, statinlerin faydalı etkilerinin üremik ortam tarafından etkisiz hale getirilebileceğini öne sürmüşlerdir.

Diyaliz hastalarında lipoprotein lipaz, hepatik lipaz ve LDL reseptör-bağımlı protein eksikliği nedeniyle yüksek aterojenik lipoprotein birikimi vardır. Bunlar, statin tedavisi ile tedavi edilemeyen, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), küçük yoğunluklu LDL-K, orta yoğunluklu lipoproteinler, okside LDL-K ve lipoprotein (a)'yı içerir (31). Sunulan kanıtlar göz önüne alındığında, KDOQI ve KDIGO kılavuz önerileri, statinlerin diyaliz hastalarında primer korunma için rutin olarak başlatılmaması gerektiğini önermektedir (25, 32).

2.2.1.4. Obezite

Yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) diyaliz dışı popülasyonda kardiyovasküler olaylarla ilişkilendirilmiştir. Aksine, diyaliz hastalarındaki epidemiyolojik çalışmalar VKİ ve mortalite ve/veya kardiyovasküler olaylar arasında paradoksal olarak ters bir ilişki olduğunu göstermiştir (33-35) Bu paradoksu destekleyen teoriler arasında protein enerji kaybı (PEK) ve inflamasyon yer alır. PEK, SDBY hastalarında sıklıkla gözlenen vücut proteini ve yağ kütlesi kaybını ifade eder. Diyaliz hastalarında inflamatuvar sitokinlerin artmış aktivasyonu, iştah azalması ve proteolize neden olabilir, böylece kardiyovasküler olay riski artar. Bu nedenle obezite ve yüksek VKİ, PEK ve

inflamasyonun etkisini potansiyel olarak hafifleten bir 'fonksiyonel rezerv sağlayabilir (36, 37).

2.3.1. Geleneksel olmayan KV Risk Faktörleri

2.3.1.1. Anemi

Anemi, eritropoietinin (EPO) yetersiz böbrek üretimine bağlı olarak KBH'nın bilinen bir komplikasyonudur ve hastaların SDBY'ye yaklaşmasıyla prevalansı artmaktadır. Eritropoetin ağırlıklı olarak böbrekteki peritübüler hücreler tarafından üretilir ve kemik iliğindeki eritroid progenitör hücrelerin proliferasyonunu ve farklılaşmasından sorumlu hormondur. Peritübüler hücrelerin kaybı anemi karşısında düşük bir eritropoetin seviyesine yol açar. KBH' de görülen anemi ile ilişkili bir diğer faktörde, üremik hastaların kronik inflamatuvar durumudur. Uyarılmış mononükleer hücreler, eritropoezin baskılanmasına katkıda bulunabilecek IL-1, IL-6, TNF- α ve IFN- γ gibi çok sayıda inflamatuvar sitokin salgılar. Bu sitokin yükünde anemiyle ilişkilendirilmiştir (38). Anemi, sol ventrikül hipertrofisi veya dilatasyonu, diyastolik disfonksiyon, aritmiler ve konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyak yapısal ve fonksiyonel anormallikleri destekleyen geleneksel olmayan kardiyovasküler bir risk faktörüdür (39).

Günümüzde, klinik uygulamada serum demir, serum ferritin ve transferrinsaturasyonu (TSAT) yaygın olarak demir metabolizmasının belirteçleri olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, bu göstergelerin her ikisi de HD hastalarında yaygın olan yetersiz beslenme ve inflamasyondan etkilenebildikleri için optimal olmaktan uzaktır. Bu gibi hastalarda, Hb değerlerinde artış sağlamak ve ayrıca EPO' ya tedaviye yanıtı optimize etmek için IV demir replasmanı sıklıkla gereklidir. Bununla birlikte, aşırı demir yükü, oksidatif stres, kardiyovasküler hastalık, aşırı duyarlılık reaksiyonları ve enfeksiyonun alevlenmesi olasılığı nedeniyle demir bileşiklerinin güvenilirliği ile ilgili endişeler gündeme gelmiştir (40).

2.3.1.2. Mineral ve Kemik Bozukluğu

Kronik böbrek hastalığı ile ilişkili mineral ve kemik hastalığı (KBH-MKH) KBH tedavisinde önemli bir sorundur. KBH hastalarında görülen kemik ve mineral bozukluğunun klinik yansıması: (i) Anormal kalsiyum, fosfat ve D vitamini metabolizmaları (ii) Kalsifiye doku bozukluğu (iii) Arteriyel kalsifikasyon olarak saptanır. Arteriyel kalsifikasyonun iskemik kardiyovasküler ataklar ve ölüm gibi kötü sonuçlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. SDBY hastalarının, vasküler düz kas hücrelerinin (VSMC) osteoblast benzeri hücrelere farklılaşması ve beraberinde kalsiyum depolaması bireylerde vasküler kalsifikasyon için yüksek risk taşımaktadır. Vasküler kalsifikasyonun; yaşlanma, yüksek tansiyon, diyabet, hiperlipidemi, yüksek serum fosfat seviyesi ve hiperparatiroidizm gibi birçok risk faktörü ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Vasküler kalsifikasyon vasküler esneklikte azalmaya, nabız dalga hızında artışa, kardiyomiyopatinin indüksiyonuna, koroner arter kan akımında azalmaya ve iskemik değişikliğe neden olur (41, 42).

2.3.1.2.1. Kemikle İlişkili Proteinler

HD hastalarındaki vasküler bozukluğun patofizyolojisinin sağlıklı kişilerdeki aterosklerotik değişikliklerin patofizyolojisinden farklı olduğu kabul edilmektedir. Vasküler kalsifikasyon yaşlanma ile birlikte ilerlemekte ve kalsiyum vasküler dokunun media tabakasında birikmektedir. Arteriyel yapıda; intimal kalınlaşma, elastik lamellerin kalsifikasyonu, artmış kollajen birikimi ve nispeten küçük elastik lif içeriği gibi iyi bilinen değişiklikler vardır ve bu bulgular KBH'de arteriyel remodelling ile ilişkilidir (43, 44). Osteopontin, osteokalsin, osteoprotegerin (OPG) ve kemik morfogenetik proteinleri (KMP) dahil olmak üzere çok sayıda kemikle ilişkili protein, vasküler re-modelling ile ilişkilidir ve bu proteinlere kalsifiye vasküler lezyonlarda rastlanmaktadır. VSMC'ler Runt ile ilişkili transkripsiyon faktörü 2 (Runx2) ve Msh homeobox 2 (Msx2) gibi transkripsiyon faktörlerinin up-regülasyonu ile ilişkili olarak, osteoblast benzeri hücrelere dönüşebilirler. Bu fenotipik farklılaşma, kemik gelişimine benzer olan VSMC'ler tabakasında kalsiyum birikimi ile ilişkili

olabilir. Buna ek olarak, üremik durumun da VSMC'lerin osteoblast benzeri hücrelere dönüşümünü indüklediği bulunmuştur (45, 46).

2.3.1.2.2. Anormal Kalsiyum ve Fosfat Metabolizması

Böbrek fonksiyonunun azalmasıyla kemik-paratiroid-böbrek aksı etkilenecek mineral metabolizması bozulur. Azalan GFR, azalan böbrek kalsitriol oluşumuna ve bunun sonucunda da bozulmuş kalsiyum homeostazının sürdürülmesine neden olur. Düşük hücre dışı kalsiyum seviyesi, paratiroid bezindeki kalsiyum algılama reseptörünün (CaSR) ana aktivatörüdür. CaSR'nin aktivasyonu, kemik ve böbrekteki G-protein bağlı PTH reseptörüne (PTHr1), yani mineral metabolizmasının anahtar regülatörlerine bağlanarak etkisini gösteren PTH' nin salınmasına yol açar. Kemikte PTH, osteoblastların ve dolaylı olarak osteoklastların aktivitesini artırır, bu da kalsiyum ve fosfatın salınımını uyarır. Aynı zamanda proksimal tübüllerde sodyum bağımlı fosfat ko-transporterlerinin (NaPi-IIa ve NaPi-IIc) inhibisyonu ile renal fosfat'ın emilimi azaltılırken kalsiyumun emilimi artırılır (47).

KBH sürecinde nefron başına düşen fosfat uzaklaştırma yükü gittikçe artar. Bu yükü karşılayabilmek için serum FGF-23 düzeyleri gittikçe yükselir. Hiperfosfatemi ile indüklenen FGF-23, tübüler fosfat yeniden emilimini azaltır ve NaPi-IIa'nın inaktivasyonu yoluyla renal fosfat atılımını artırır. Ancak yükselen FGF23 aktivitesi vitamin D sentezini de bloke eder. Düşen kalsitriol aktivitesi ve hipokalsemi PTH sekresyonunu stimüle eder ve sekonder hiperparatiroidizm ortaya çıkar. Bununla birlikte, FGF-23 ve PTH arasındaki karmaşık etkileşim henüz tam olarak anlaşılammıştır ve KBH hastalarında artmış PTH serum düzeylerinin, yüksek FGF-23 düzeylerinin nedeni veya sonucu olup olmadığı netleşmemiştir. Artan PTH konsantrasyonu osteoklastların proliferasyonu ve aktivasyonu için kritiktir ve bu hastalarda artmış kemik rezorpsiyonu için önemlidir (48, 49). FGF-23 böbrek atılımının azalması, SHPT ve kalsiyum * fosfat serum ürününün bir sonucu olarak hiperfosfatemi, KBH hastalarında hızlanmış vasküler kalsifikasyonun suçluları olarak tanımlanmıştır (50).

Anormal kalsiyum ve fosfat metabolizması ile vasküler kalsifikasyon arasındaki ilişkiyi doğrulamak için yapılan çalışmalar, kalsiyumun VSMC'lerde normal fosfat metabolizması altında kalsiyum birikiminin nedeni olduğu ve böylece vasküler kalsifikasyonun başlangıcında anahtar rol oynadığı gösterilmiştir (51). Hiperfosfatemi doğrudan vasküler hasara neden olabilir ve dolaylı olarak tip III sodyum bağımlı fosfat ko-transporter (PiT-1) yoluyla osteoblastik farklılaşmaya zemin hazırladığı ve yüksek fosfat ve kalsiyum düzeyleri vasküler kalsifikasyonda önemli risk faktörleri olduğunu göstermiştir (52). Aktif D vitamini bağırsakta kalsiyum ile fosfat emiliminin yanı sıra VSMC'lerin osteoblastik dönüşümünü uyardığı ayrıca 1,25(OH)2D, RAS'ın negatif bir modülatörü olarak intravasküler hacmin ve elektrolit metabolizmasının kontrolünde rol oynadığı gösterilmiştir. Yüksek doz 1,25(OH)2D'nin ise KBH'de arteriyel kalsinozu arttırdığı, normal dozların ise deneysel KBH modellerinde, arteriyel kalsinozu inhibe ettiği bildirilmiştir (53, 54).

2.3.1.3.Hiper-homosisteinemi

Homosistein, B12 vitamini ve folat metabolizması döngüsünde önemli rol oynayan esansiyel olmayan bir amino asittir. Bu yolun bozulması vasküler kalsifikasyon, aterotromboz ve KVH'de rol oynadığına inanılan homosistein birikimine yol açar (55). Hiper-homosisteinemi, SDBY'li hastaların %85-100'ünde görülür ve halen bu popülasyonda KVH morbidite ve mortalitesinin bağımsız bir öngörücü olarak kabul edilmektedir (55, 56). Qin ve ark. (57) SDBY'li 3886 hastayı içeren meta-analizlerinde, folik asit ile homosistein düzeylerinin düşürülmesi ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkiyi incelediler. Folik asit tedavisinin KVH riskini önemli ölçüde azalttığını buldular. Bununla birlikte, 2452 SDBY hastasının dahil olduğu başka bir meta-analizinde sadece homosistein düşürücü tedavinin kardiyovasküler mortalite üzerinde çok az etkisi olduğu veya hiç etkisi olmadığı bulundu (58). Hiper-homosisteinemi için folik asit tedavisi, birçok diyaliz klinik uygulama kılavuzunda spesifik olarak ele alınmamıştır. Diyaliz hastalarında, özellikle yetersiz beslenme riski altında olanlardan kaçınmak için folik asit sıklıkla desteklenir.

Folik asit takviyesinin hastalarda ek kardiyovasküler fayda sağlayıp sağlamadığı bilinmemektedir.

2.3.1.4.Kronik İnflamasyon ve Oksidatif Stres

İnflamasyon, doku hasarına ya da travmaya karşı hasarı sınırlamak ya da hasara neden olan etkeni ortadan kaldırmak için vücudun gösterdiği lokal koruyucu tepkidir. Akut faz reaksiyonu, inflamasyona eşlik eden ve artmış proinflamatuvar sitokin yanıtıyla ilişkili bir fenomendir. Bu reaksiyonla birlikte vücudun homeostatik mekanizmaları savunma ve uyum amaçlı yeni bir düzene girer. Buradan da anlaşılacağı gibi inflamasyon vücudun korunma amaçlı fizyolojik bir tepkisidir. İnflamasyon çok yüzeysel olabileceği gibi bir ya da birkaç organa hatta tüm organizmaya yayılabilir. İnflamasyon uzarsa ve kronik akut faz reaksiyonu haline yani kalıcı hale gelirse iştah azalması, iskelet kasında artmış protein yıkımı, kas ve yağ dokusu kaybı, hiper katabolizma, endotel hasarı ve ateroskleroz gibi yan etkiler ortaya çıkabilir (59, 60). Sistemik kronik inflamasyon, hemodiyaliz, KBH / SDBY' nin temel bir özelliğidir ve etyopatogenezinde, genetik, üremi ve diyaliz suçlanır. İnflamatuvar reaksiyon gelişimi sitokinler (IL-1, IL-6, TNF α , TGF- β gibi), plazma enzim sistemlerinin ürünleri (komplemanlar, koagülasyon yolağı, kinin, fibrinolitik sistem gibi), prostoglandinler, lökotrienler ve vazoaaktif medyatörler (histamin, serotonin gibi) yoluyla kontrol edilir. Sitokinler hücre membran reseptörleriyle etkileşerek hücre genlerin transkripsiyonunu düzenlerler ve bu da hücrede davranış değişikliğine neden olur. Başlangıç aktivasyonun neticesinde sitokinler, vücudun herhangi bir kompartımanına yerleşmiş olabilen hedef hücrelere (damarlar, kas dokusu, beyin, karaciğer gibi) giden bilgi sinyallerini değiştirirler ve bu da KBH'nın bilinen komplikasyonları ile sonuçlanır. Kronik böbrek hastalığı evre 5'de kronik enfeksiyon prevalansının yüksekliği, üremik toksinlerin birikimi ve sıvı yüklenmesi, kan ve diyalizör arasındaki etkileşim ve ekzojen maddelerin vücuda alınması (diyalizattaki endotoksinler gibi) sıklıkla gözlemlenir ve inflamatuvar cevabın kronik uyarılmasına yol açarlar. Artmış oksidatif stres, SDBY hastası popülasyonunda, artmış KVH riski

ile ilişkilendirilmiştir. SDBY hastalarının pro-oksidan ve anti-oksidan yollarında kararsızlık gösterdiği ve sonuçta endotelial disfonksiyon, kronik inflamasyon ve hızlanmış ateroskleroza yol açabildiği gösterilmiştir. HD' de oksidatif stresin, nitrik oksit sentezinin reaktif oksijen türleri tarafından inaktivasyonu yoluyla olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle anti-oksidan tedavilerin diyaliz hastalarında KVH sonuçlarının iyileştirilmesinde rolü olabilir (59, 61).

2.4. Aterojenik İndeks ve Kardiyovasküler Sistem

Geleneksel olarak aterojenik lipit profili, artmış bir total kolesterol (TK), LDL-K ve TG ve HDL-K oluşur. Lipid oranları, günümüzde lipit profilleriyle ilişkilendirilmiş hastalık ve olayların, tahmini gelişme olasılıklarını optimize etme amacıyla kullanılmaktadır. Küçük ve yoğun LDL tanecikleri (küçük yoğun LDL) genellikle TG / HDL-K kullanılarak dolaylı olarak değerlendirilir ve bu oran plazma aterojenik indeks (PAİ) olarak kabul edilir. Sonuç olarak, TG / HDL-K kandaki küçük yoğun LDL-K miktarını belirler (62). Bu küçük yoğun LDL-K, tip 2 ateroskleroz ve koroner hastalıkların iyi bir belirleyicisidir. TG / HDL-K, lipit ile ilişkili KVH riski için bağımsız olarak kullanılan izole parametrelerden daha fazla öngörücü değer sağlar. Aterojenik indeks, son zamanlarda KVH'larda bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (62-64).

2.5. Ürik asit ve Kardiyovasküler Sistem

Ürik asit, diyetdeki veya endojen pürinlerin son yıkım ürünüdür ve esas olarak karaciğer ve bağırsakta ksantin dehidrojenaz (ksantin oksidaz) enzimiyle üretilir. Hiperürisemi KBH'da yaygındır ve GFR'nin azalmasına ikincil olarak geliştiği düşünülmektedir. Bugüne kadar, hiperürisemi ve kardiyovasküler komplikasyonlar arasında açık bir patofizyolojik bağlantı henüz doğrulanmasa da KVS hastalıkları için risk faktörlerinin bir çoğuyla ilişkilendirilmiştir (65). Yapılan çalışmalarından elde edilen veriler hiperüriseminin, endotelial düz kasta nitrik oksit (NO) ve reaktif oksijen türleriyle (ROS) ilişkili olduğunu göstermektedir. ROS, endotelial NO'nun biyoyararlanımını azaltır, NO-sentaz ve NO aracılı vazodilatasyona zarar verir ve

sonuç olarak NO'ya bağlı endotelyal disfonksiyona yol açar (66, 67). Yapılan alışmalarda ÜA' nın intrarenal vasküler döz kas h üresi proliferasyonunun g üđ ü bir uyarıcısı olduğubildirilmiştir (68, 69). Aterosklerotik plaklarının önemli miktarda ürik asit içerdiği g österilmiştir ve hiperürisemininplaklarda pürin metabolizması yoluyla trombüs oluşumunu kolaylaştırdığı bildirilmiştir. Son olarak, artan ürik asit konsantrasyonları, ROS'lar vasıtasıyla, LDL kolesterolün oksijenlenmesini teşvik eder ve lipit peroksidasyonunu kolaylaştırır (70, 71). Bu faktörlerin ve basamakların her birinin, aterosklerozun ilerlemesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir.



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu tez çalışması, retrospektif olarak **01.07.2018 ile 31.12.2018** tarih aralıklarını kapsadı. Çalışmaya, Adıyaman Eğitim Araştırma Hastanesi'nde son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle takip edilen, 91 hemodiyaliz hastası dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri, 18 yaşından büyük olmak ve SDBY nedeniyle hemodiyaliz tedavisi altında olmaktı. Hastaların demografik ve laboratuvar özelliklerine, hastanemizin sağlık kayıtları kullanılarak erişildi. Plazma aterojenik indeks (PAİ), Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) Yetişkin Tedavi Paneli III tarafından önerilen, Trigliserit/HDL-Kolesterol formülüyle hesaplandı(72). Hastalar PTH düzeylerine göre; düşük PTH düzeyleri (PTH <136) Grup-1, hedef PTH düzeyleri (136 ≤ PTH <612) Grup-2, yüksek PTH düzeyleri (PTH ≥ 612) ise Grup-3 olarak kategorize edildi.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

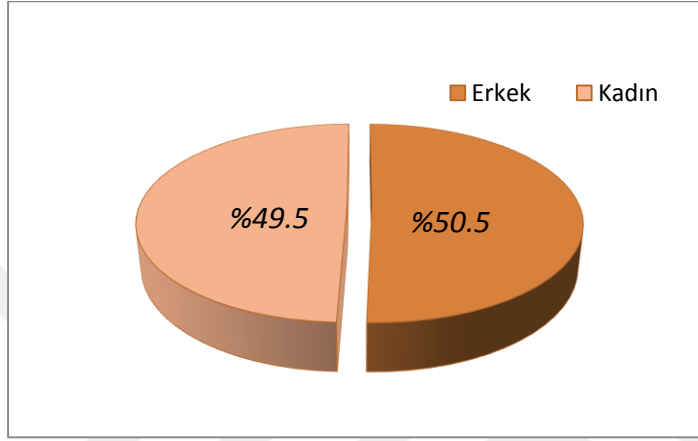
İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22 (Statistical Package for Social Sciences) kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov testi) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizlerde değişkenler için ortalama ve standart sapmalar ile median ve maksimum-minimum değerler kullanılarak verildi. Normal dağılıma uyan ikiden fazla sayıdaki gruplar arasında; One-Way ANOVA, varyansların eşitliği söz konusu değil ise Welch ANOVA testi uygulandı. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. İkişerli post-hoc karşılaştırmalar; Tukey testi, varyansların eşitliği söz konusu değil ise Tamhane T2 kullanılarak yapıldı. Gruplar içerisinde normal dağılım göstermeyen parametreler, Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler açısından gruplar ise ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılım ölçütüne uyan nümerik değişkenler Pearson testi ile en az biri normal dağılım ölçütüne uymayan nümerik değişkenlerin korelasyon kat

sayıları ve istatistiksel anlamlılıklar ise Spearman testi ile hesaplandı harflerle gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı gruplar yapılan tüm istatistiksel değerlendirmelerde anlamlılık için toplam Tip-1 hata düzeyi %5 olarak kullanıldı.



4. BULGULAR

Çalışmamız; Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji/diyaliz ünitesinde takipli, 91 diyaliz hastasının katılımıyla yapıldı. Hastaların yaş aralığı 18–102 ve yaş ortalamaları 53.48 ± 18.41 idi. Hastaların cinsiyet faktörüne göre dağılımı incelendiğinde ,45 (%49.5)(n=45)'i kadın, 46 (%50.5)'sı erkekti,(Şekil 2).



Şekil 2. Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

Hastalar PTH düzeylerine göre kategorize edildiğinde, Grup-1'de (PTH <136) %56,5(n=13)'i erkek,%43,5(n=10)'i kadın olmak üzere 23 hasta vardı ve yaş ortalamaları 62.78 ± 17.16 idi. Grup-2 ($136 \leq \text{PTH} < 612$),%53,2(n=25)'i erkek, %46,8(n=22)'i kadın olmak üzere toplam 47 hastadan oluşuyordu ve yaş ortalamaları 56.11 ± 16.63 idi. Grup-3 (PTH ≥ 612)'ün %61,9(n=13)'u kadın, %38,1(n=8)'i erkek olmak üzere 21 hastadan oluşuyordu, yaş ortalaması ise 37.43 ± 13.38 'di. Gruplar arası cinsiyet dağılımı benzer özellik gösteriyordu ($p > 0.05$). Gruplar arası yaş dağılımı bakımından incelendiğinde, Grup-3'ün yaş ortalaması Grup-1 ve 2 ye göre daha düşük ($p < 0.05$), Grup-1 ve 2'nin yaş ortalamaları ise benzerdi ($p > 0.05$), (Tablo 5).

Tablo 5. Grupların Yaş ve Cinsiyet Özelliklerine Göre Dağılımları

	Grup-1	Grup-2	Grup-3	P
Cinsiyet(Kadın)	%43.5(n=10)	%46.8(n=22)	%61.9(n=13)	0.414
Yaş (Yıl)	62.78 ± 17.16 ^a	56.11 ± 16.63 ^b	37.43 ± 13.38 ^{a,b}	<0.001

Gruplar Tablo 6’da görüldüğü gibi Wbc, Hb, Plt düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında, Grup-1’in Wbc ortalaması 7.50±3.0, Grup-2’nin 7.40±3.0, Grup-3’ün ise 7.0±1.9 olarak hesaplandı. Gruplar Wbc düzeyleri bakımından benzerdi (p>0.05).Grup-1’in Hb ortalaması 10.2±1.59, Grup-2’nin 10.7±1.80, Grup-3’ün ise 11.0±1.80 olarak hesaplandı. Gruplar Hb düzeyleri bakımından benzerdi (p>0.05).Grup-1’in Plt ortalaması 168.7±58.1, Grup-2’nin 168.7±58.1, Grup-3’ün ise 147.1±49.6 olarak hesaplandı. Gruplar Plt düzeyleri bakımından benzer özellik gösteriyordu(p>0.05).

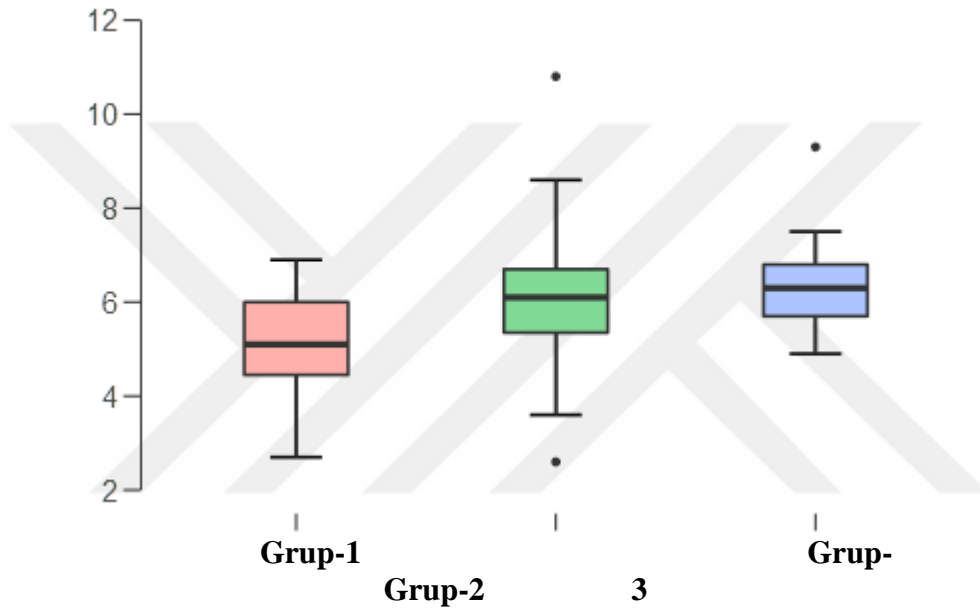
Tablo 6. Hemogram Parametrelerinin Gruplara Göre Dağılımı

	Grup-1	Grup-2	Grup-3	P
Wbc	7.50 ± 3.0 (2.9-18.0)	7.40 ± 3.0 6.7(2.9-18.0)	7.0 ± 1.9 6.5(5.1-12.30)	0.851
Hb	10.2 ± 1.59 (6.4-13.6)	10.7 ± 1.80 10.7(6.6-16.8)	11.0 ± 1.80 10.9(7.8-14.7)	0.377
Plt	168.7 ± 58.1 173(69-569)	168.7 ± 58.1 168(46-331)	147.1 ± 49.6 154 (63-249)	0.303

Grup-1-2 ve 3 için hesaplanan kreatinin ortalamaları sırasıyla; 7.03±2.78, 7.74±2.48 ve 9.01±2.23 idi. Gruplar arası kreatinin ortalamaları anlamlı düzeyde farklıydı (p<0.05).Grup-1 için hesaplanan kreatinin ortalaması Grup-3’e göre anlamlı düzeyde daha düşüktü (p=0,028). Grup-2’nin kreatinin ortalaması ise diğer gruplarla benzerdi (p>0.05). Gruplar arası üre düzeyi ortalamaları, Grup-1 için 112.4±32.1, Grup-2 ve 3 için ise sırasıyla 147.3 ± 40.1 ve 147.1±25.6 olarak saptandı. Grup-1’

in üre ortalaması diğer iki gruba göre anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p=0.001$). Grup-2 ve 3'ün üre ortalamaları ise benzerdi ($p>0.05$), (Tablo 7).

Gruplar ürik asit düzeyine göre karşılaştırıldığında Grup-1'in ÜA ortalaması 5.21 ± 1.10 , Grup-2'nin 6.04 ± 1.34 , Grup-3'ün ise 6.35 ± 0.95 olarak hesaplandı. Gruplar, ÜA düzeyleri bakımından farklılık gösteriyordu ($p<0.05$). Grup-1'in ÜA düzeyi Grup-2 den düşüktü ($p=0.18$), Grup-3'ün ÜA düzeyi ise Grup-1 den yüksekti ($p=0.005$), Grup-2 ve 3'ün ÜA düzeyleri ise benzerdi ($p>0.05$), (Tablo 7), (Şekil 3).



Şekil 3. Ürik Asit Düzeylerinin Gruplara Göre Dağılımı

Grup-1'in PTH ortalaması 76.7 ± 29.9 , Grup-2'nin 303.9 ± 120.3 , Grup-3'ün ise 1386 ± 819.8 olarak hesaplandı. Gruplar arası PTH düzeyleri farklıydı ($p<0.0001$). Grup-1'in PTH düzeyi, Grup-2 ve 3'den düşük ($p<0.0001$), Grup-2'nin PTH düzeyi ise Grup-3'e göre düşüktü ($p<0.0001$), (Tablo 7). Grup-1'in albümin ortalaması 3.22 ± 0.50 , Grup-2'nin 3.26 ± 0.33 , Grup-3'ün ise 3.31 ± 0.41 olarak hesaplandı. Gruplar, albümin düzeyleri bakımından benzerdi ($p<0.05$), (Tablo 7). Grup-1-2 ve 3 için hesaplanan Ca ortalamaları sırasıyla; 9.30 ± 0.83 , 8.81 ± 0.70 ve 8.77 ± 0.96 idi. Gruplar arası Ca ortalamaları anlamlı düzeyde farklıydı ($p<0.05$). Bu farklılık, Grup-1 için hesaplanan Ca ortalamasının Grup-2'den yüksek olmasından kaynaklanıyordu ($p=0.048$), (Tablo 7). Grup-1-2 ve 3'ün P ortalamaları sırasıyla, 3.87 ± 1.20 , $4.69 \pm$

1.43 ve 5.69 ± 1.30 olarak hesaplandı. Gruplar arası P ortalamaları farklıydı ($p < 0.05$). Grup-1'in P ortalaması, Grup-2'ye ($p = 0.047$) ve Grup-3'e ($p < 0.0001$) göre daha düşüktü. Grup-2'nin P ortalaması ise Grup-3'e göre daha düşüktü ($p = 0.017$), (Tablo 7). Grupların Na, K ortalamaları sırasıyla Grup-1 için, 135.7 ± 2.96 ve 4.75 ± 0.81 , Grup-2 için 136.8 ± 3.06 ve 4.83 ± 0.62 , Grup-3 için ise 136.9 ± 2.16 ve 5.02 ± 0.53 olarak hesaplandı. Gruplar, Na ve K ortalamaları açısından benzer özellik gösteriyordu ($p > 0.05$), (Tablo 7).

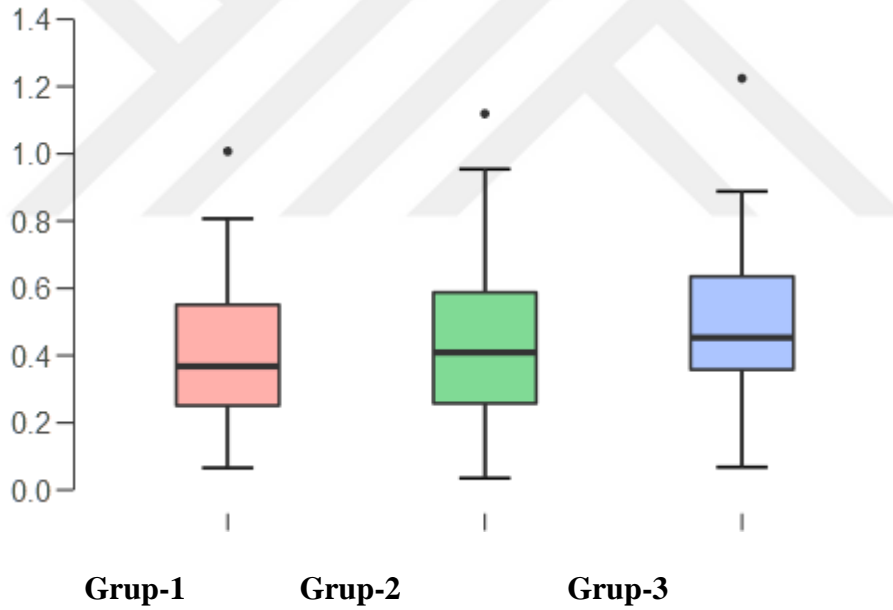
Tablo 7. Biyokimyasal Parametrelerin Gruplara Göre Dağılımı

	Grup-1	Grup-2	Grup-3	P
Kreatinin	7.03 ± 2.78^a 5.9(2.3–13.5)	7.74 ± 2.48 7.4(2.9–14.3)	9.01 ± 2.23^a 8.8(4.2–12.8)	0.032
Üre	112.4 ± 32.1^{bc} 113(28–197)	147.3 ± 40.1^b 143(84–268)	147.1 ± 25.6^c 146(100–210)	<0.0001
Ürik asit	5.21 ± 1.10^{de} 5.1(2.7–6.9)	6.04 ± 1.34^d 6.1(2.6–10.8)	6.35 ± 0.95^e 6.3(4.9–9.3)	0.004
PTH	76.7 ± 29.9^{jk} 73(13–134)	303.9 ± 120.3^{jl} 264(152–570)	1386 ± 819.8^{kl} 911(621–2979)	<0.0001
Albümin	3.22 ± 0.50 3.1(2.2–4.1)	3.26 ± 0.33 3.2(2.4–4.1)	3.31 ± 0.41 3.4(1.9–3.9)	0.400
Ca	9.30 ± 0.83^f 9.1(7.9–11.2)	8.81 ± 0.70^f 8.8(6.8–10.3)	8.77 ± 0.96 8.8(6.9–10.2)	0.037
Ca × P	36.4 ± 12.93^k 37.2(10.2– 66.0)	41.34 ± 12.70^z 40.9(15.5– 75.6)	49.5 ± 11.62^{kz} 50.1(32.3– 74.4)	0.003
P	3.87 ± 1.20^{mn} 4.0(1.3–5.9)	4.69 ± 1.43^{mr} 4.6(1.6–8.6)	5.69 ± 1.30^{mr} 6.1(3.4–7.6)	<0.0001
Na	135.7 ± 2.96 136(130–141)	136.8 ± 3.06 137(129–144)	136.9 ± 2.16 137(134–141)	0.257
K	4.75 ± 0.81 4.6(3.7–6.5)	4.83 ± 0.62 4.8(3.8–6.4)	5.02 ± 0.53 5.1(4.1–6.0)	0.360

Grup-1'in ferritin ortalaması 569.2 ± 312.2 , Grup-2 ve 3'ün ise sırasıyla 521.6 ± 307.4 ve 577.1 ± 238.4 olup gruplar arası ferritin düzeyleri benzerdi ($p > 0.05$), (Tablo 8). Grup-1–2 ve 3 için hesaplanan ALT ortalamaları sırasıyla; 10.09 ± 4.40 , 19.36 ± 23.13 ve 13.9 ± 6.30 idi. Gruplar arası ALT ortalamaları anlamlı düzeyde farklıydı

($p < 0.05$). Bu fark, Grup-1 için hesaplanan ALT ortalamasının Grup-2'ye göre düşük olmasından kaynaklanıyordu ($p = 0,002$), (Tablo 8).

Gruplar Trigliserid düzeyine göre karşılaştırıldığında Grup-1'in Trigliserid ortalaması 104.9 ± 43.7 , Grup-2'nin 120.4 ± 73.5 , Grup-3'ün ise 110.0 ± 54.1 olarak hesaplandı. Gruplar, Trigliserid düzeyleri bakımından benzerdi ($p > 0.05$). Grupların LDL, HDL ortalamaları sırasıyla Grup-1 için, 91.17 ± 36.8 ve 38.74 ± 9.76 , Grup-2 için 86.15 ± 26.26 ve 37.98 ± 9.35 , Grup-3 için ise 136.9 ± 2.16 ve 72.43 ± 22.74 olarak hesaplandı. LDL, HDL ortalamaları açısından benzer özellik gösteriyordu ($p > 0.05$). Gruplar PAİ düzeyine göre karşılaştırıldığında Grup-1'in PAİ ortalaması 0.41 ± 0.23 , Grup-2'nin 0.45 ± 0.26 , Grup-3'ün ise 0.49 ± 0.26 olarak hesaplandı. Gruplar, PAİ düzeyleri bakımından benzer özellik gösteriyordu ($p > 0.05$), (Şekil 4.). Biyokimyasal parametrelerin gruplar arası karşılaştırılması Tablo 7' de verilmiştir.



Şekil 4. Plazma Aterojenik İndeks (PAİ)'inin Gruplara Göre Dağılımı

Tablo 8. Biyokimyasal Parametrelerin Gruplara Göre Dağılımı

	Grup-1	Grup-2	Grup-3	P
Ferritin	569.2 ± 312.2 521(41–1233)	521.6 ± 307.4 476(26–1500)	577.1 ± 238.4 640(10–1045)	0.706
ALT	10.09 ± 4.40 ^a 9(6–24)	19.36 ± 23.13 ^a 14(6–156)	13.9 ± 6.30 11(6–29)	0.003
Trigliserit	104.9 ± 43.7 97(57–254)	120.4 ± 73.5 100(42–434)	110.0 ± 54.1 98(48–285)	0.933
LDL	91.17 ± 36.8 88(45–213)	86.15 ± 26.26 86(42–141)	72.43 ± 22.74 69(36–109)	0.105
HDL	38.74 ± 9.76 37(24–57)	37.98 ± 9.35 37(24–66)	32.95 ± 8.01 31(17–45)	0.137
PAİ	0.41 ± 0.23 0.36(0.06–1.0)	0.45 ± 0.26 0.40(0.035–1.11)	0.49 ± 0.26 0.45(0.06–1.22)	0.584

Yapılan korelasyon analizinde PTH düzeyleri ile LDL kolestrol arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon saptandı ($r=-0.252$, $p<0.05$). PTH ile HDL ($r=-0.122$, $p>0.05$) ve Trigliserit ($r=-0.87$, $p>0.05$) düzeyleri arasında ise korelasyon saptanmadı, (Tablo 8.)

Tablo 9. PTH İle LDL, HDL ve Trigliserit Düzeyleri Arasındaki Korelasyonun İncelenmesi

	Pearson's r	P	Lower 95% CI	Upper 95% CI
PTH - LDL	—0.252*	0.016	—0.436	—0.049
PTH - HDL	—0.122	0.248	—0.320	0.086
PTH - TRİGLİSERİT	—0.087	0.410	—0.288	0.121

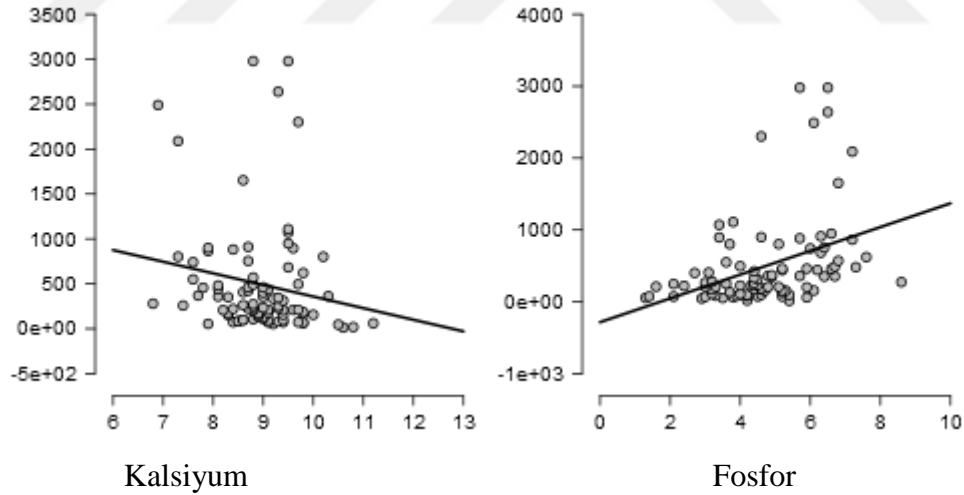
* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$, CI: Güven Aralığı, r: Korelasyon katsayısı.

Yapılan korelasyon analizinde PTH düzeyleri ile Ca arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon saptandı ($r=-0.247$, $p<0.05$). PTH ile P arasında ise pozitif yönde korelasyon saptandı ($r=0.457$, $p<0.001$). Ca ve P düzeyleri arasında ise korelasyon saptanmadı ($r=-0.148$, $p>0.05$), (Tablo 9.).

Tablo 10. PTH, Kalsiyum (Ca), Fosfor (P) Düzeyleri Arasındaki Korelasyonun İncelenmesi

	Spearman's rho	P	Lower 95% CI	Upper 95% CI
PTH - Ca	—0.247*	0.018	—0.431	—0.043
PTH - P	0.457***	< .001	0.277	0.606
Ca - P	—0.148	0.163	—0.343	0.060

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$, CI:Güven Aralığı, r: Korelasyon katsayısı



Şekil 5. Kalsiyum ve Fosfor Düzeyleri ile PTH Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Grafiği

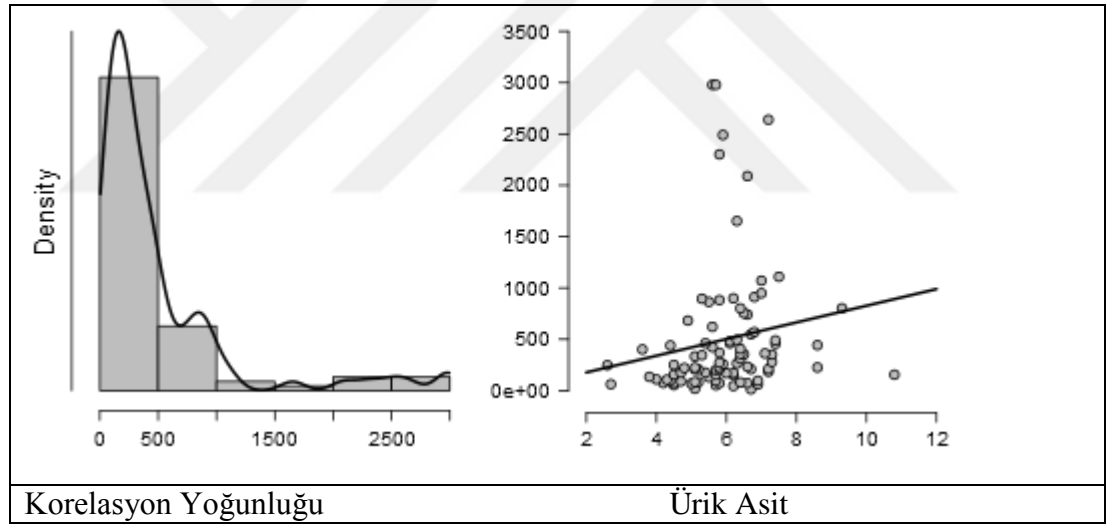
Yapılan korelasyon analizinde PTH düzeyleri ile ÜA arasında pozitif yönde korelasyon saptandı ($r=0.343$, $p<0.001$) ve korelasyon en yoğun olarak 73-1000

aralığında ki PTH düzeylerindeki (Şekil 5). PAİ ($r=0.111$, $p>0.05$) ve ÜA ile PAİ ve PTH ($r=0.001$, $p>0.05$) düzeyleri arasında ise korelasyon saptanmadı, (Tablo 11)

Tablo 11. PTH, Ürik Asit(ÜA), Plazma Aterojenik İndeks (PAİ) Düzeyleri Arasındaki Korelasyonun İncelenmesi

	Spearman's rho	P	Lower 95% CI	Upper 95% CI
PTH - ÜA	0.343 ***	< .001	0.147	0.513
PTH - PAİ	0.001	0.989	—0.205	0.207
ÜA - PAİ	0.111	0.294	—0.097	0.310

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$, CI:Güven Aralığı, r: Korelasyon katsayısı
ÜA: Ürik Asit



Şekil 6. Ürik Asit ile PTH Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Yoğunluğu ile Korelasyon Grafiği

5. TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar, SDBY hastalarında morbidite ve mortalitenin ana nedenidir. Kronik hemodiyaliz hastalarında mortalite oranının, genel popülasyona göre 7–8 kat daha fazla olduğu ve tüm mortalite nedenlerinin% 40-45'inin KVH ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (73, 74). Son dönem böbrek yetmezliğinde geleneksel Framingham risk faktörlerinin prevalansı çok yüksek olmasına rağmen, KV komplikasyonların derecesi ve şiddeti altta yatan risk faktörü profili ile orantısızdır (28). Günümüzde KBH olanlar KV risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde; kemik ve mineral metabolizması bozuklukları, kronik inflamasyon, oksidatif stres ve hiperürisemi gibi etkenler karşımıza çıkmaktadır (75). Biz çalışmamızda literatürde KV olaylardan sorumlu olan; PTH, ÜA ve PAİ düzeylerini çalıştık. Bulgularımıza göre ÜA düzeyleri, hedef PTH aralığında en düşük düzeydeydi ve PTH artışıyla da koreleydi. PAİ düzeyleri ise tüm gruplar için benzerdi. Çalışmamız görebildiğimiz kadarıyla PTH zemininde, PAİ düzeylerini karşılaştıran ilk çalışmadır.

Sekonder hiperparatiroidi, KBH da görülen kemik-mineral bozukluğunun bir parçasıdır. Yüksek PTH düzeyleri vasküler kalsifikasyonun etyolojisinde suçlanmaktadır. Artmış PTH, üremik toksin görevi görür; kemik kaybına, vasküler ve kapak kalsifikasyonuna, anemiye, kardiyomyopatiye, hipertansiyona ve glikoz intoleransına katkıda bulunur (76). Genel popülasyonda yapılan çalışmalarda hiperparatiroidinin KV hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (77, 78). Bununla birlikte, diyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda bu bulgular tartışmalıdır (79-83). Bazı çalışmalar, artmış PTH düzeyleri ile KVH' ye bağlı daha yüksek ölüm riski olduğunu göstermiştir (79, 80). Başka bir çalışmada bu ilişki bulunamamıştır (81). Bazıları ise düşük PTH' nin KVH açısından daha büyük bir riskle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (82, 83).

Vasküler kalsifikasyon, minerallerin vasküler dokulara kalsiyum fosfat tuzları şeklinde uygunsuz ve patolojik olarak birikmesi olarak tanımlanır. Bu normal

yaşlanma ile olabilir, ancak diyabetes mellitus, KVH ve spesifik genetik hastalıklar da dahil olmak üzere bazı hastalık durumlarında hızlanır. Vasküler kalsifikasyonun en yaygın nedenlerinden biri KBH'dır. Vasküler kalsifikasyonun SDBY'li hastalarda geliştiği düşünülse de hayvan modelleri, muhtemelen KBH' ninevre 2 gibi erken dönemlerinde başladığını göstermektedir (84). Son yıllarda diyaliz hastalarında hiperfosfatemi önemli bir klinik sorun olarak ortaya çıkmıştır. Çünkü daha yüksek serum fosfor (P) ve kalsiyum-fosfor ($Ca \times P$) düzeyleri, artmış vasküler kalsifikasyon ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkilendirilmiştir (85). Fosfat sadece hidroksiapatitin ayrılmaz bir bileşeni değildir, aynı zamanda vasküler kalsifikasyonu tetikleyen sinyalkaskatının bir parçasıdır. Yapılan çalışmalar, yüksek fosfat düzeyinde VSMC'nin kalsifikasyonunu doza bağlı olarak artıracağını göstermiştir (86, 87). Koroner arterlerin kalsifikasyonu, SDBY hastalarında bağımsız olarak hiperfosfatemi ile ilişkilidir ve KBH'de yüksek miyokard enfarktüsü ve mortalite nedenidir. Artmış kalsiyum-fosfor düzeyi ($Ca \times P$) vasküler hücre dışı matrisin mineralizasyonu için önemli olmakla birlikte, $Ca \times P$ 'nin güçlü bir kalsifikasyon indükleyicisi olduğu gösterilmiştir (85). Çalışmamızda PTH seviyeleri; P ve $Ca \times P$ düzeyleri ile pozitif yönde, serum Ca düzeyleri ile negatif yönde korelasyon gösterdi. SHPT'nin kontrolü, hiperfosfatemi ve hipokalsemi tedavisi ile birlikte kardiyovasküler olayların azaltılması için önem arz etmektedir.

Günümüze kadar yapılan bir çok çalışmada yüksek serum ÜA seviyeleri, genel popülasyonda metabolik sendrom, hipertansiyon, periferik ve kardiyovasküler hastalıklar, diyabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığı ile ilişkili olarak gösterilmiştir. Yine genel popülasyonda serum ÜA düzeyi gelecekteki kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (88-91). Literatür, SDBY hastalarında ÜA'nın rolü ve bunun kardiyovasküler olaylarla ilişkisi hakkında çelişkili veriler barındırmaktadır. Yapılan bazı çalışmalar yüksek ÜA düzeylerini (88, 92, 93), bazı çalışmalar ise düşük ÜA düzeylerini kardiyovasküler olaylarla ilişkili bulmuşlardır (93-95). Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında ÜA yüksekliği; kısmen tedavi yöntemindeki farklılıklara (yani hemodiyaliz ve periton diyalizi) ve çalışma popülasyonları arasında protein alımı (iyi beslenme durumunu temsil edebilir) gibi faktörlere bağlı olarak etkilenebilmekte ve böylece değişen ÜA düzeyi değişkenlik gösterebilmektedir (96, 97). Çalışma grubumuz, hedef PTH düzeylerinde en düşük ÜA

seviyelerine sahipti. Aterojenik risk faktörü olarak kabul edilen PTH, ÜA düzeyleri ile de koreleydi. Çalışmamızda ÜA düzeyi ile etkilenen kardiyovasküler olay ve/veya mortaliteyi gösteren bir risk analizi yapabileceğimiz veri setine sahip değildik. Buna rağmen çalışmamızda yapılan karşılaştırmalarda hedef PTH düzeylerinde düşük ÜA seviyelerinin saptanması ve PTH ile ÜA düzeylerinin doğrusal korelasyonu yukarıda bahsedilen ÜA ve aterojenite ilişkisini doğrular nitelikteydi.

Literatürde dislipidemi ve PTH serum düzeyleri ve KVH riski arasındaki ilişki tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda, bozulmuş lipit profilinin genel sağlıklı popülasyonda ateroskleroz ile yakından ilişkili olduğu gösterilse (98, 99) SDBY olan bazı hastalarda bu ilişkinin çok daha karmaşık olduğunu ve hatta paradoksal olabileceğini göstermektedir (100, 101). Örneğin, genel popülasyonun aksine, serum LDL-K seviyesinin SDBY hastalarında KVH riskinin güvenilir bir göstergesi olmadığı bulunmuştur (102, 103). Bu epidemiyolojik gözlemler statin tedavisi kullanılarak serum LDL-K düzeylerinin düşürülmesinin, hemodiyaliz hastalarında KV olaylarda veya mortalitede beklenen azalmayı sağlamadığını göstermektedir (104, 105). KBH'da dislipidemi, artan sentez, azalmış katabolizma veya her iki sürecin bir kombinasyonundan kaynaklanabilir (106). Dislipidemi ve/veya lipit profilinde değişimler için suçlanan mekanizmalar arasında; tekrarlanan heparin uygulamasıyla lipoprotein-lipaz depolarının tükenmesi, üremik plazmada lipoprotein lipaz inhibitörlerinin varlığı, artmış apo-lipoprotein CIII seviyeleri ve hastanın beslenme durumu (dislipidemiye rağmen paradoksal iyilik hali) yer alır (107, 108). Çalışmamızda PTH gruplarının lipid profilleri benzer bulundu. SDBY hastalarında lipid ve PTH ilişkisi incelendiğinde ise bazı çalışmalar hiperparatiroidizmin diyaliz hastalarında dislipidemi de rol oynayabileceğini bildirmiş olup (109-111), tersine bazıları dislipidemi ile PTH serum seviyesi arasında bir ilişki bulamamıştır (112, 113). Çalışmamızda, PTH ile sadece LDL-K arasında zayıf bir korelasyon vardı.

Genel popülasyonda, artmış serum TG ve düşük HDL-K seviyelerinin, LDL-K seviyelerinden bağımsız olarak KVH'lar için birer risk faktörü olduğu tanımlanmıştır. Hidroksimetilglutaril-CoA redüktaz inhibitörleri (statinler) ile tedavinin, yüksek riskli hastalarda KVH riskini kısmen azaltmasına ve hastaların hedef LDL-K seviyelerine ulaşmasına rağmen KVH riski devam etmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda özellikle lipoproteinlerin partikül büyüklüğü üzerine

yoğunlaşmaktadır. Sonuç olarak küçük ve yoğun LDL partikülleri ateroskleroz açısından güçlü bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (114, 115). Yapılan çalışmalarda yüksek TG ve düşük HDL-K kombinasyonunun bir oran şeklinde ve tek bir marker olarak kullanımının, tek başına bu belirteçlerin her birine kıyasla KVH riskini saptamak için daha büyük öngörücü değere sahip olduğu bulunmuştur (116, 117) TG/ HDL-K oranı (PAİ) ateroskleroz ve koroner hastalıklar için risk faktörü olan küçük ve yoğun LDL-K fraksiyonlarını değerlendirebilmesi ve lipit ile ilişkili izole parametrelerden daha fazla öngörücü değer sağlıyor olması nedeniyle sıkça kullanılmaktadır (62-64). Literatür SDBY hastalarında PAİ ve KV risk açısından sınırlı sayıda çalışmayı barındırmaktadır. Chang ve ark. 50.673 hemodiyaliz hastasını içeren çalışmalarında, serum TG / HDL-K oranının KV mortalite ile ilişkili olduğunu buldular (118). Hung-Yuan ve ark. 632 diyaliz hastasını kapsayan çalışmalarında TG / HDL-K oranının KV olaylarla ilişkili olduğunu buldular (119). Sönmez ve ark. 197 KBH içeren retrospektif bir tasarıma sahip olan çalışmalarında bahsedilen çalışmalara benzer şekilde PAİ artışıyla KVH riski arasında ilişki saptadılar (120). PAİ ve KBH gelişimi arasındaki ilişkiyi konu alan çalışmalara bakacak olursak, Çinde 48.054 erişkin bireyin dahil edildiği kesitsel bir çalışmada KBH prevalansı % 3.7 idi. Katılımcılar daha yüksek serum TG, daha yüksek bir TG / HDL-K oranı sergilediğinde, KBH prevalansı daha yüksek olma eğilimindeydi (121). Bu çalışmaya benzer şekilde yapılan kesitsel ve longitudinal çalışmalarda TG / HDL-K ve KBH arasında bir ilişki olduğu gösterildi (122, 123). Bizim çalışma tasarımıımızda kontrol grubu olmadığından dolayı KBH ile PAİ arasındaki risk analizi yapılamamıştır. Görebildiğimiz kadarıyla literatürde, diyaliz hastalarında PTH ve PAİ ilişkisini konu alan herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. Bizim çalışmamızda PTH ile PAİ arasında korelasyon yoktu ve PTH grupları benzer PAİ düzeylerine sahipti fakat anlamlı olmasada PAİ düzeyleri Grup-1'den Grup-3'e doğru gittikçe artmaktaydı.

Mevcut çalışmamızın kısıtlılıkları;

1. Retrospektif tasarım nedeniyle, serum ÜA verisi ve/veya lipid profili olmayan önemli sayıda hasta çalışmamızdan çıkarıldı.
2. ÜA ve/veya lipid düşürücüler kullanımı gibi karıştırıcı faktörlerin varlığını hariç tutamadık.

3. Normalized protein catabolism rate (NPCR)'ni hesaplayamadık ve dolayısıyla günlük protein alımıyla ilgili değerleri analizimize yansıtamadık.
4. Hastaların kardiyovasküler olaylar açısından başlangıçlarını ve/veya mortalite açısından sonuçlarını çalışmamıza yansıtamadık.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. PTH düzeyleri ile P ve Ca×P arasındaki pozitif korelasyon vardı, hedef PTH düzeylerindediğer gruplara göre P ve Ca×P düzeyleri en düşük olarak saptandı. Uygun replasman rejimleri ile PTH,P ve Ca düzeylerinin hedef değerlere getirilmesi gerekmektedir. Böylelikle kardiyovasküler olayların gelişme olasılığı azalabilir.
2. Çalışma grubumuz,hedef PTH düzeylerinde diğ er gruplara göre en düşük ÜA seviyelerine sahipti ve PTH ile ÜA düzeyleri koreleydi.SHPT' YE yönelik uygun replasman tedavisi ve diyetle, ÜA düzeylerinin kontrolünün sağlanması ile kardiyovasküler etkileri azalabilir.
3. Çalışmamızda PTH grupları, lipid profilleri bakımından benzerdi. Bu benzerlik SDBY hastalarının lipid profilleri ve KV risk açısından paradoks etki ihtimalini güçlendirmektedir. Bu konuyla ilgili yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.
4. Çalışmamızda PTH grupları arasında PAİ düzeyleri bakımından anlamlı bir fark olmamakla beraber PAİ düzeyleri Grup-1'den Grup-3'e doğru gittikçe artmaktaydı Görebildiğimiz kadarıyla literatürde,diyaliz hastalarında PTH ve PAİ ilişkisini konu alan herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. Dolayısıyla inflamasyon, yetersiz beslenme ve aterosklerozun kısır döngüsünün biyokimyasal parametrelerle gösterilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
2. Rivara MB, Mehrotra R. Timing of Dialysis Initiation: What Has Changed Since IDEAL? Semin Nephrol. 2017;37(2):181-93.
3. Lopez-Vargas PA, Tong A, Sureshkumar P, Johnson DW, Craig JC. Prevention, detection and management of early chronic kidney disease: a systematic review of clinical practice guidelines. Nephrology (Carlton, Vic). 2013;18(9):592-604.
4. Group KDIGOCW. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013;3(1):1-150.
5. Süleymanlar G, Altıparmak M, Seyahi N, Trabulus S. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon-Registry 2012. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, Ankara. 2013:743-800.
6. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. Lancet (London, England). 2012;379(9811):165-80.
7. Barat I, Andreassen F, Damsgaard EM. The consumption of drugs by 75-year-old individuals living in their own homes. European journal of clinical pharmacology. 2000;56(6-7):501-9.
8. Riegersperger M, Sunder-Plassmann G. How to prevent progression to end stage renal disease. Journal of renal care. 2007;33(3):105-7.

9. Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J, Mehrotra R, Rocco MV, Suri RS, et al. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015;66(5):884-930.
10. Vadakedath S, Kandi V. Dialysis: A Review of the Mechanisms Underlying Complications in the Management of Chronic Renal Failure. *Cureus*. 2017;9(8):e1603-e.
11. Terezhalmay GT. Rational pharmacotherapy for the elderly. *Dental clinics of North America*. 1989;33(1):59-66.
12. Sachdeva B, Zulfiqar H, Aeddula NR. Peritoneal Dialysis. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; StatPearls Publishing LLC.; 2020.
13. Moist LM, Port FK, Orzol SM, Young EW, Ostbye T, Wolfe RA, et al. Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2000;11(3):556-64.
14. McIntyre CW. Recurrent circulatory stress: the dark side of dialysis. *Seminars in dialysis*. 2010;23(5):449-51.
15. Malliara M. The management of hypertension in hemodialysis and CAPD patients. *Hippokratia*. 2007;11(4):171-4.
16. Kelley K, Light RP, Agarwal R. Trended cosinor change model for analyzing hemodynamic rhythm patterns in hemodialysis patients. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2007;50(1):143-50.
17. Bucharles SGE, Wallbach KKS, Moraes TPd, Pecoits-Filho R. Hypertension in patients on dialysis: diagnosis, mechanisms, and management. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. 2019;41(3):400-11.

18. Mailloux LU, editor Hypertension in chronic renal failure and ESRD: prevalence, pathophysiology, and outcomes. *Seminars in nephrology*; 2001: Elsevier.
19. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Johansen K, et al. 'United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2012;59(1 Suppl 1):A7, e1-420.
20. Bello AK, Levin A, Tonelli M, Okpechi IG, Feehally J, Harris D, et al. Assessment of Global Kidney Health Care Status. *Jama*. 2017;317(18):1864-81.
21. Ricks J, Molnar MZ, Kovesdy CP, Shah A, Nissenson AR, Williams M, et al. Glycemic control and cardiovascular mortality in hemodialysis patients with diabetes: a 6-year cohort study. *Diabetes*. 2012;61(3):708-15.
22. Zoungas S, Kerr PG, Lui M, Teede HJ. The impact of glycaemic control on outcomes in patients with end-stage renal disease and type 2 diabetes. *Nephrology (Carlton, Vic)*. 2008;13(2):124-7.
23. Williams ME, Lacson E, Jr., Wang W, Lazarus JM, Hakim R. Glycemic control and extended hemodialysis survival in patients with diabetes mellitus: comparative results of traditional and time-dependent Cox model analyses. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010;5(9):1595-601.
24. Rhee CM, Leung AM, Kovesdy CP, Lynch KE, Brent GA, Kalantar-Zadeh K. Updates on the management of diabetes in dialysis patients. *Seminars in dialysis*. 2014;27(2):135-45.
25. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2005;45(4 Suppl 3):S1-153.

26. Ritz E, Wanner C. Lipid abnormalities and cardiovascular risk in renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2008;19(6):1065-70.
27. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1990;15(5):458-82.
28. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney international*. 2000;58(1):353-62.
29. Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, Takishita S. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney International*. 2002;61(5):1887-93.
30. Fathi R, Isbel N, Short L, Haluska B, Johnson D, Marwick TH. The effect of long-term aggressive lipid lowering on ischemic and atherosclerotic burden in patients with chronic kidney disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2004;43(1):45-52.
31. Qunibi WY. Dyslipidemia in Dialysis Patients. *Seminars in dialysis*. 2015;28(4):345-53.
32. Wanner C, Tonelli M. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney international*. 2014;85(6):1303-9.
33. Fleischmann E, Teal N, Dudley J, May W, Bower JD, Salahudeen AK. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney international*. 1999;55(4):1560-7.

34. Ricks J, Molnar MZ, Kovesdy CP, Kopple JD, Norris KC, Mehrotra R, et al. Racial and ethnic differences in the association of body mass index and survival in maintenance hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases*. 2011;58(4):574-82.
35. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Shinaberger CS, Gjertson DW, et al. Association of morbid obesity and weight change over time with cardiovascular survival in hemodialysis population. *American journal of kidney diseases*. 2005;46(3):489-500.
36. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *American Journal of Kidney Diseases*. 2003;42(5):864-81.
37. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2002;13(suppl 1):S28-S36.
38. Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT, Macdougall IC, Watkins PJ. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes care*. 2001;24(3):495-9.
39. Hayashi T, Joki N, Tanaka Y, Hase H. Anaemia and early phase cardiovascular events on haemodialysis. *Nephrology*. 2015;20:1-6.
40. Drozd M, Weigert A, Silva F, Frazão J, Alsuwaida A, Krishnan M, et al. Achievement of renal anemia KDIGO targets by two different clinical strategies - a European hemodialysis multicenter analysis. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):5-.

41. Jimbo R, Shimosawa T. Cardiovascular Risk Factors and Chronic Kidney Disease-FGF23: A Key Molecule in the Cardiovascular Disease. *Int J Hypertens*. 2014;2014:381082-.
42. Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E, Islam T, Muntner P, Block G. Association of pulse wave velocity with vascular and valvular calcification in hemodialysis patients. *Kidney international*. 2007;71(8):802-7.
43. Dhore CR, Cleutjens JP, Lutgens E, Cleutjens KB, Geusens PP, Kitslaar PJ, et al. Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2001;21(12):1998-2003.
44. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Adda H. Arterial structure and function in end - stage renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002;17(10):1713-24.
45. Voelkl J, Luong TT, Tuffaha R, Musculus K, Auer T, Lian X, et al. SGK1 induces vascular smooth muscle cell calcification through NF- κ B signaling. *The Journal of clinical investigation*. 2018;128(7):3024-40.
46. Chen N, Duan D, O'Neill K, Wolisi G, Koczman J, Laclair R, et al. The mechanisms of uremic serum-induced expression of bone matrix proteins in bovine vascular smooth muscle cells. *Kidney international*. 2006;70(6):1046-53.
47. Murray RD, Lederer ED, Khundmiri SJ. Role of PTH in the Renal Handling of Phosphate. *Medical Science*. 2015;2(3):162-81.
48. Krajisnik T, Björklund P, Marsell R, Ljunggren O, Akerström G, Jonsson KB, et al. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1-hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol*. 2007;195(1):125-31.

49. Hu P, Xuan Q, Hu B, Lu L, Wang J, Qin YH. Fibroblast growth factor-23 helps explain the biphasic cardiovascular effects of vitamin D in chronic kidney disease. *International journal of biological sciences*. 2012;8(5):663.
50. Eknoyan G, Levin A, Levin NW. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 2003;42:1-201.
51. Yang H, Curinga G, Giachelli CM. Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization in vitro. *Kidney international*. 2004;66(6):2293-9.
52. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circulation research*. 2000;87(7):e10-e7.
53. Henley C, Colloton M, Cattley RC, Shatzen E, Towler DA, Lacey D, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 but not cinacalcet HCl (Sensipar®/Mimpara®) treatment mediates aortic calcification in a rat model of secondary hyperparathyroidism. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005;20(7):1370-7.
54. Mathew S, Lund RJ, Chaudhary LR, Geurs T, Hruska KA. Vitamin D receptor activators can protect against vascular calcification. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;19(8):1509-19.
55. Jegatheesan D, Yang W, Krishnasamy R, Hawley CM, Johnson DW. *Cardiovascular Disease in Dialysis Patients*. *Aspects in Dialysis: IntechOpen*; 2017.
56. Jardine MJ, Kang A, Zoungas S, Navaneethan SD, Ninomiya T, Nigwekar SU, et al. The effect of folic acid based homocysteine lowering on cardiovascular events in people with kidney disease: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2012;344:e3533.

57. Qin X, Huo Y, Langman CB, Hou F, Chen Y, Matossian D, et al. Folic acid therapy and cardiovascular disease in ESRD or advanced chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2011;6(3):482-8.
58. Nigwekar SU, Kang A, Zoungas S, Cass A, Gallagher MP, Kulshrestha S, et al. Interventions for lowering plasma homocysteine levels in dialysis patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(5).
59. Yao Q, Axelsson J, Stenvinkel P, Lindholm B. Chronic systemic inflammation in dialysis patients: an update on causes and consequences. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*. 2004;50(6):lii-lvii.
60. Yao Q, Axelsson J, Heimbürger O, Stenvinkel P, Lindholm B. Systemic inflammation in dialysis patients with end-stage renal disease: causes and consequences. *Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology*. 2004;56(3):237-48.
61. Becker BN, Himmelfarb J, Henrich WL, Hakim RM. Reassessing the cardiac risk profile in chronic hemodialysis patients: A hypothesis on the role of oxidant stress and other non-traditional cardiac risk factors. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1997;8(3):475-86.
62. Millan J, Pinto X, Munoz A, Zuniga M, Rubies-Prat J, Pallardo LF, et al. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vascular health and risk management*. 2009;5:757-65.
63. Cai G, Shi G, Xue S, Lu W. The atherogenic index of plasma is a strong and independent predictor for coronary artery disease in the Chinese Han population. *Medicine*. 2017;96(37).

64. Wu T-T, Gao Y, Zheng Y-Y, Ma Y-T, Xie X. Atherogenic index of plasma (AIP): a novel predictive indicator for the coronary artery disease in postmenopausal women. *Lipids in health and disease*. 2018;17(1):197.
65. Harzand A, Tamariz L, Hare JM. Uric acid, heart failure survival, and the impact of xanthine oxidase inhibition. *Congestive heart failure (Greenwich, Conn)*. 2012;18(3):179-82.
66. Saito T, Mochizuki T, Uchida K, Tsuchiya K, Nitta K. Metabolic syndrome and risk of progression of chronic kidney disease: a single-center cohort study in Japan. *Heart and vessels*. 2013;28(3):323-9.
67. Kavi Poornima D. Uric acid as a prognostic marker in heart failure: Coimbatore Medical College, Coimbatore; 2018.
68. Jankowska EA, Ponikowska B, Majda J, Zymlinski R, Trzaska M, Reczuch K, et al. Hyperuricaemia predicts poor outcome in patients with mild to moderate chronic heart failure. *International journal of cardiology*. 2007;115(2):151-5.
69. Sakai H, Tsutamoto T, Tsutsui T, Tanaka T, Ishikawa C, Horie M. Serum level of uric acid, partly secreted from the failing heart, is a prognostic marker in patients with congestive heart failure. *Circulation Journal*. 2006;70(8):1006-11.
70. Strasak A, Ruttmann E, Brant L, Kelleher C, Klenk J, Concini H, et al. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a prospective long-term study of 83 683 Austrian men. *Clinical chemistry*. 2008;54(2):273-84.
71. Li Q, Zhou Y, Dong K, Wang A, Yang X, Zhang C, et al. The Association between Serum Uric Acid Levels and the Prevalence of Vulnerable Atherosclerotic Carotid Plaque: A Cross-sectional Study. *Sci Rep*. 2015;5:10003-.

72. Executive Summary of The 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). *Jama*. 2001;285(19):2486-97.
73. Jaqueto M, Delfino VD, Bortolasci CC, Barbosa DS, Morimoto HK, Frange RF, et al. Are PTH levels related to oxidative stress and inflammation in chronic kidney disease patients on hemodialysis? *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. 2016;38(3):288-95.
74. Charytan D, Kuntz RE, Mauri L, DeFilippi C. Distribution of coronary artery disease and relation to mortality in asymptomatic hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases*. 2007;49(3):409-16.
75. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *The New England journal of medicine*. 1974;290(13):697-701.
76. Schieppati A, Pisoni R, Remuzzi G. Pathophysiology and management of chronic kidney disease. In: Greenberg A, Cheung Ak, Coffman TM, Falk RJ, Jennette JC, eds. *Primer on Kidney Diseases*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.444-54.
77. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacological reviews*. 2004;56(2):163-84.
78. Nilsson IL, Yin L, Lundgren E, Rastad J, Ekbom A. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism in Europe--nationwide cohort analysis on mortality from nonmalignant causes. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2002;17 Suppl 2:N68-74.

79. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *American Journal of Kidney Diseases*. 2008;52(3):519-30.
80. Young EW, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney international*. 2005;67(3):1179-87.
81. Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, Dekker FW, Bos WJ, Krediet RT, et al. The kidney disease outcomes quality initiative (K/DOQI) guideline for bone metabolism and disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *American journal of kidney diseases*. 2005;46(5):925-32.
82. Avram MM, Mittman N, Myint MM, Fein P. Importance of low serum intact parathyroid hormone as a predictor of mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients: 14 years of prospective observation. *American journal of kidney diseases*. 2001;38(6):1351-7.
83. Guh J-Y, Chen H-C, Chuang H-Y, Huang S-C, Chien L-C, Lai Y-H. Risk factors and risk for mortality of mild hypoparathyroidism in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases*. 2002;39(6):1245-54.
84. Paloian NJ, Giachelli CM. A current understanding of vascular calcification in CKD. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2014;307(8):F891-F900.
85. Shroff RC, McNair R, Skepper JN, Figg N, Schurgers LJ, Deanfield J, et al. Chronic mineral dysregulation promotes vascular smooth muscle cell adaptation and extracellular matrix calcification. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;21(1):103-12.

86. Giachelli CM. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney international*. 2009;75(9):890-7.
87. Shobeiri N, Adams MA, Holden RM. Phosphate: an old bone molecule but new cardiovascular risk factor. *British journal of clinical pharmacology*. 2014;77(1):39-54.
88. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2009;53(5):796-803.
89. Xia X, Zhao C, Peng FF, Luo QM, Zhou Q, Lin ZC, et al. Serum uric acid predicts cardiovascular mortality in male peritoneal dialysis patients with diabetes. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2016;26(1):20-6.
90. Li M, Hou W, Zhang X, Hu L, Tang Z. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis*. 2014;232(2):265-70.
91. Zhao G, Huang L, Song M, Song Y. Baseline serum uric acid level as a predictor of cardiovascular disease related mortality and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis*. 2013;231(1):61-8.
92. Kanbay M, Yilmaz MI, Sonmez A, Solak Y, Saglam M, Cakir E, et al. Serum uric acid independently predicts cardiovascular events in advanced nephropathy. *American journal of nephrology*. 2012;36(4):324-31.
93. Antunovic T, Stefanovic A, Ratkovic M, Gledovic B, Gligorovic-Barhanovic N, Bozovic D, et al. High uric acid and low superoxide dismutase as possible predictors of all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *International urology and nephrology*. 2013;45(4):1111-9.

94. Latif W, Karaboyas A, Tong L, Winchester JF, Arrington CJ, Pisoni RL, et al. Uric acid levels and all-cause and cardiovascular mortality in the hemodialysis population. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(10):2470-7.
95. Miyaoka T, Mochizuki T, Takei T, Tsuchiya K, Nitta K. Serum uric acid levels and long-term outcomes in chronic kidney disease. *Heart and vessels*. 2014;29(4):504-12.
96. Lee SK, Lee AL, Winters TJ, Tam E, Jaleel M, Stenvinkel P, et al. Low serum uric acid level is a risk factor for death in incident hemodialysis patients. *American journal of nephrology*. 2009;29(2):79-85.
97. Bae E, Cho H-J, Shin N, Kim SM, Yang SH, Kim DK, et al. Lower serum uric acid level predicts mortality in dialysis patients. *Medicine*. 2016;95(24).
98. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, Blanche PJ, Holl LG, Sacks FM, et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *Jama*. 1996;276(11):882-8.
99. Dobiasova M, Stribrna J, Sparks DL, Pritchard PH, Frohlich JJ. Cholesterol esterification rates in very low density lipoprotein-and low density lipoprotein-depleted plasma. Relation to high density lipoprotein subspecies, sex, hyperlipidemia, and coronary artery disease. *Arteriosclerosis and thrombosis: a journal of vascular biology*. 1991;11(1):64-70.
100. Pandya V, Rao A, Chaudhary K. Lipid abnormalities in kidney disease and management strategies. *World journal of nephrology*. 2015;4(1):83.
101. Qunibi WY, editor *Dyslipidemia in dialysis patients*. *Seminars in dialysis*; 2015: Wiley Online Library.

102. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns B, Klarenbach S, Pannu N, et al. Association between LDL-C and risk of myocardial infarction in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;24(6):979-86.
103. Wanner C, Tonelli M. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney international*. 2014;85(6):1303-9.
104. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(3):238-48.
105. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2011;377(9784):2181-92.
106. Blankestijn PJ, Vos PF, Rabelink TJ, van Rijn HJ, Jansen H, Koomans HA. High-flux dialysis membranes improve lipid profile in chronic hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1995;5(9):1703-8.
107. Eckel RH. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *The New England journal of medicine*. 1989;320(16):1060-8.
108. Murase T, Cattran DC, Rubenstein B, Steiner G. Inhibition of lipoprotein lipase by uremic plasma, a possible cause of hypertriglyceridemia. *Metabolism: clinical and experimental*. 1975;24(11):1279-86.
109. Zanos S, Mitsopoulos E, Sakellariou G. Parathyroid hormone levels, calcium-channel blockers, and the dyslipidemia of nondiabetic hemodialysis patients. *Renal failure*. 2005;27(2):163-9.

110. Lim P-S, Hung T-S, Yeh C-H, Yu M-H. Effects of treatment of secondary hyperparathyroidism on the lipid profile in patients on hemodialysis. *Blood purification*. 1998;16(1):22-9.
111. Heuck C, Ritz E. Does parathyroid hormone play a role in lipid metabolism? *Contributions to nephrology*. 1980;20:118-28.
112. Navarro J, Teruel J, Lasuncion M, Mora-Fernandez C, Ortuno J. Relationship between serum parathyroid hormone levels and lipid profile in hemodialysis patients. Evolution of lipid parameters after parathyroidectomy. *Clinical nephrology*. 1998;49(5):303-7.
113. Monzani G, Bergesio F, Ciuti R, Rosati A, Frizzi V, Serruto A, et al. Lipoprotein abnormalities in chronic renal failure and dialysis patients. *Blood Purif*. 1996;14(3):262-72.
114. Lamarche B, Lemieux I, Despres J. The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, patho-physiology and therapeutic aspects. *Diabetes and metabolism*. 1999;25:199-212.
115. Carmena R, Duriez P, Fruchart J-C. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(23_suppl_1):III-2-III-7.
116. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Aizpurua M, Leiva Sisnieguez CE, March CE, et al. Identifying cardiovascular disease risk and outcome: use of the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio versus metabolic syndrome criteria. *Journal of internal medicine*. 2013;273(6):595-601.
117. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation*. 1997;96(8):2520-5.

118. Chang TI, Streja E, Soohoo M, Kim TW, Rhee CM, Kovesdy CP, et al. Association of Serum Triglyceride to HDL Cholesterol Ratio with All-Cause and Cardiovascular Mortality in Incident Hemodialysis Patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2017;12(4):591-602.
119. Chen H-Y, Tsai W-C, Chiu Y-L, Hsu S-P, Pai M-F, Yang J-Y, et al. Triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio predicts cardiovascular outcomes in prevalent dialysis patients. *Medicine*. 2015;94(10):e619-e.
120. Sonmez A, Yilmaz MI, Saglam M, Unal HU, Gok M, Cetinkaya H, et al. The role of plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio to predict cardiovascular outcomes in chronic kidney disease. *Lipids in health and disease*. 2015;14:29-.
121. Wen J, Chen Y, Huang Y, Lu Y, Liu X, Zhou H, et al. Association of the TG/HDL-C and Non-HDL-C/HDL-C Ratios with Chronic Kidney Disease in an Adult Chinese Population. *Kidney & blood pressure research*. 2017;42(6):1141-54.
122. Tsuruya K, Yoshida H, Nagata M, Kitazono T, Hirakata H, Iseki K, et al. Association of the triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio with the risk of chronic kidney disease: analysis in a large Japanese population. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):260-7.
123. Tsuruya K, Yoshida H, Nagata M, Kitazono T, Iseki K, Iseki C, et al. Impact of the triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio on the incidence and progression of CKD: a longitudinal study in a large Japanese population. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015;66(6):972-83.



T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Karar Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar Sayısı
26/06/2018	5	2018/ 5-23

Adiyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Ali GÜREL'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan. " Adiyaman ilinde yüksek ve hedef parathormon değeri olan hemodiyaliz hastalarında ürik asit ve aterosjenik index parametrelerinin değerlendirilmesi " adlı proje için hazırlanmış olan ve 06/06/2018 tarihinde sunulan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Başvuru Formu ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın yürürlükte olan ilgili yasal düzenlemelere uyularak yürütülmesi ve sonuçlandırılması koşulu ile gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve Etik Kurul kararının başvuru sahibine iletilmesine toplantıya katılan Etik Kurul Üyeleri'nin oy birliği ile karar verilmiştir.

(İmza)

Prof. Dr. Haydar BAĞIŞ
Başkan

(İmza)

Prof. Dr. Gülnur TARHAN
Üye

(İmza)

Doç. Dr. Fatih ÜÇKARDEŞ
Üye

(İmza)

Dr.Öğr.Üyesi Hüseyin KAFADAR
Üye

(İmza)

Doç. Dr. Mehmet TEKİN
Üye

(İmza)

Dr.Öğr.Üyesi Serdar OLT
Üye

Katılmadı

Dr.Öğr.Üyesi Ali PARLAR
Üye

Katılmadı

Dr.Öğr.Üyesi Mehmet BÜLBÜL
Üye

(İmza)

Dr.Öğr.Üyesi Muhittin ÖNDERCI
Üye

(İmza)

Doç. Dr. Ali ŞİMŞEK
Üye

Katılmadı

Dr.Öğr.Üyesi Mahmut KOPARAL
Üye

ASLI GIBİDİR


Prof. Dr. Haydar BAĞIŞ
Başkan

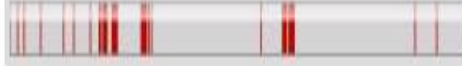
İntihal Raporunuz

İsim: MUSTAFA AKEL İnceleme tarihi: 18.03.20 Sipariş numarası: 49914 Dosya adı: Tez-İntihal.docx

Detaylar

İntihal şüphesi taşıyan kelimeler	951
Kaynaklar	20

Alıntı yapılan metinlere genel bakış



Sonuç



Benzerlik oranı

