



**T.C.**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**



**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE ENDOTEL  
DİSFONKSİYONU VE FİBROBLAST GROWTH FAKTÖR 21  
İLE İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr.Mesut ŞAN**

**TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Serap DEMİR**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALİ**

**AFYONKARAHİSAR 2011**

**T.C.**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE ENDOTEL  
DİSFONKSİYONU VE FİBROBLAST GROWTH  
FAKTÖR 21 İLE İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr.Mesut ŞAN**

**TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Serap DEMİR**

**AFYONKARAHİSAR 2011**

**T.C.**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

İşbu çalışma jürimiz tarafından İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM  
DALI' nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Doç. Dr. Serap DEMİR

ÜYE: Doç.Dr.Gürsel ACARTÜRK

ÜYE: Doç.Dr.Neşe DEMİRTÜRK

ONAY

DEKAN  
Prof.Dr.Necat İMİRZALIOĞLU

## **Teşekkür**

Tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen değerli hocalarım, Doç. Dr. Serap DEMİR, Doç. Dr. Gürsel ACARTÜRK, Doç. Dr. Şeref YÜKSEL, Doç. Dr. M. İhsan USLAN, Yrd. Doç. Dr. Mehmet ÇÖLBAY, Yrd. Doç. Dr.Özcan KARAMAN ve tüm asistan arkadaşlarıma, Anabilim Dalı çalışanlarına, Biyokimya AD. Öğretim üyesi Doç. Dr. Tülay KÖKEN'e, araştırma görevlisi Buğra Koca'ya ayrıca anlayışları ve destekleri için değerli eşime, sevgili aileme ve minik oğluma teşekkür ederim.

Dr. Mesut ŞAN  
AFYONKARAHİSAR 2011

## İÇİNDEKİLER

<b>I.GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>II.GENEL BİLGİLER</b> .....	4
2.1. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNİN TANIMI VE ETİYOLOJİSİ ..8	
2.2. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ ..8	
2.2.1. HEMODİYALİZ .....	8
2.2.2. PERİTON DİYALİZİ .....	12
2.2.3. RENAL TRANSPLANTASYON .....	14
2.3. KBY HASTALARINDA BAŞLICA MORBİDİTE VE MORTALİTE NEDENLERİ .....	16
2.4. ENDOTEL VE FONKSİYONLARI .....	19
2.5. ENDOTEL DİSFONKSİYONU .....	25
2.5.1. TANIM .....	25
2.5.2. ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK .....	26
2.5.3. PATOFİZYOLOJİ.....	27
2.6. ENDOTEL FONKSİYONLARINI DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ .....	32
2.7. FİBROBLAST GROWTH FAKTÖR 21 .....	36
<b>III.GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	40
<b>IV.BULGULAR</b> .....	43
<b>V. TARTIŞMA</b> .....	60
<b>VI.SONUÇ</b> .....	69
<b>VII.ÖZET</b> .....	70
<b>VIII.SUMMARY</b> .....	72
<b>IX.KAYNAKLAR</b> .....	74

## KISALTMALAR

- ABY: Akut böbrek yetmezliği
- ACEI: Angiotensin konverting enzim inhibitörleri
- ADE: Anjiotensin dönüştürücü enzim
- ADP : Adenozin Difosfat
- ADMA:Asimetrik dimetil arginin
- AKŞ: Açlık kan şekeri
- APD: Aletli periton diyalizi
- AT II : Anjiotensin II
- ATP : Adenozin Trifosfat
- BMI: Body mass index, Vücut kitle indeksi
- BRT: Böbrek replasman tedavisi
- CRP: C-reaktif protein
- DM: Diyabetes mellitus
- EDTA: European Dialysis and Transplant Association
- ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
- ET : Endotelin
- FGF 21: Fibroblast büyüme faktörü 21
- FMD : Flow Mediated Dilation, Akım aracılı dilatasyon
- GFH: Glomerüler filtrasyon hızı
- GİS:Gastro intestinal sistem
- HD: Hemodiyaliz
- HDL : High-Density Lipoprotein, Yüksek dansiteli lipoprotein
- HT: Hipertansiyon
- ICAM : Intercellular Adhesion Molecule, Hücrelerarası adezyon molekülü
- IMK: Intima-media kalınlığı
- KAH: Koroner arter hastalığı
- KBY: Kronik böbrek yetmezliği

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcome  
KKY- Konjestif Kalp Yetmezliği  
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı  
Kr: Kronik  
KV: Kardiyovasküler  
KDH: Kalp damar hastalığı  
LDL : Low-Density Lipoprotein, Düşük dansiteli lipoprotein  
SPSS: Statistical Package for Social Sciences  
SVH: Sol Ventrikül Hipertrofisi  
MDRD: The modification of diet in renal disease  
MI: Myokard Infarktüsü  
NKF: National Kidney Foundation  
NO: Nitrik oksit  
NOS: Nitrik oksit sentetaz  
PAF : Platelet Aktive Edici Faktör  
PAH: Periferik arter hastalığı  
PAI : Plazminojen Aktivatör İnhibitör  
PD: Periton diyalizi  
PPAR: Peroksizom proliferatif aktive edici reseptör  
PTH: Paratiroid Hormon  
PWV : Pulse Wave Velocity, Nabız dalga hızı  
RAAS: Renin-anjiyotensin-aldesteron sistemi  
RI : Refleksiyon İndeks  
SAPD: Sürekli ayaktan periton diyalizi  
SD: Standart Deviasyon  
SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği  
SI : Stiffness İndeks  
SVO: Serebro vasküler olay  
TG: Trigliserid  
TND: Türk Nefroloji Derneği  
t-PA : Tissue Plasminogen Activator, Doku plazminojen aktivatörü



TSH : Tiroid Sitümüle Edici Hormon

Tx:Transplantasyon

USRDS: Unitet State of Renal Data System

Ort: Ortalama

VCAM : Vascular Cell Adhesion Molecule, Damar hücresi adezyon  
molekül

vWF : Von Willebrand Faktör

## TABLULAR ÇİZELGESİ

	<b>Sayfa No</b>
Tablo 1. Kronik böbrek hastalığının evreleri .....	5
Tablo 2. Bölgelere göre KBY etyolojisi .....	5
Tablo 3. 31 Aralık 2008 itibarıyla kronik HD/PD programında veya fonksiyone greftle izlenmekte olan tüm hastaların BRT tipine göre dağılımı.....	6
Tablo 4. Böbrek yetmezliği gelişimini kolaylaştıran faktörler .....	7
Tablo 5. 2008 yılında ölen HD hastalarının ölüm nedenlerine göre dağılımı ..	17
Tablo 6. 2008 yılında kardiyovasküler nedenlerle ölen HD hastalarında ölüm nedenleri .....	18
Tablo 7. Endotel Hücrelerinde Sentezlenen ve Salgılanan Biyoaktif Maddeler..	22
Tablo 8. Endotel Fonksiyon Göstergeleri ve Diğer Testler .....	32
Tablo 9. Hastaların klinik karakteristik özellikleri .....	47
Tablo 10. Prediyaliz grubu ile kontrol grubunda antropometrik ve metabolik parametrelerin karşılaştırılması .....	48
Tablo 11. Hemodiyaliz grubu ile kontrol grubunda antropometrik ve metabolik parametrelerin karşılaştırılması .....	49
Tablo 12. Hemodiyaliz grubu ile prediyaliz grubunda antropometrik ve metabolik parametrelerin karşılaştırılması .....	50
Tablo 13. Hemodiyaliz grubunda ADMA ve FGF 21'in HD öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılması .....	51
Tablo 14. Tüm olgularda FGF 21 ile ADMA ve metabolik parametreler arasındaki ilişki .....	54
Tablo 15. Tüm KBY hastalarında FGF 21 ile ADMA ve metabolik parametreler arasındaki ilişki .....	56
Tablo 16. Kontrol grubunda FGF 21 ile ADMA ve metabolik parametreler arasındaki ilişki .....	57
Tablo 17. Prediyaliz grubunda FGF 21 ile ADMA ve metabolik parametreler arasındaki ilişki .....	58
Tablo 18. Hemodiyaliz grubunda FGF 21 ile ADMA ve metabolik parametreler arasındaki ilişki .....	59

## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

### Sayfa No

Şekil 1: Erişkin SDBY hastalarında BRT tipleri .....	7
Şekil 2. L-arjininden NO sentezi ve NO donörleri .....	24
Şekil 3. NO'in kardiyovasküler sistem üzerindeki koruyucu etkileri ve eksikliğinde gelişen endotel disfonksiyonu .....	29
Şekil 4. ADMA sentezi ve NOS üzerine inhibitor etkisi .....	30
Şekil 5. ADMA metabolizması .....	31
Şekil 6. Hastaların kronik böbrek hastalığı etyolojisine göre dağılımı .....	43
Şekil 7. Grupların ortalama ADMA düzeyleri .....	51
Şekil 8. Grupların ortalama FGF 21 düzeyleri .....	52

## I. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), dünyada ve ülkemizde epidemik halini almış önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kronik böbrek yetmezliği, çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen kronik, ilerleyici ve geri dönüşümsüz, nefron kaybı ile karakterize olan bir sendromdur. Kronik böbrek yetmezliğinin nedenleri arasında ilk üç sırada diabetes mellitus, hipertansiyon ve kronik glomerülonefrit gelmektedir (1).

Kalp damar hastalıkları (KDH) böbrek replasmanı tedavisi altında olan hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni olup, tüm ölümlerin yaklaşık %50'sinden ve hastaneye yatışların %20'sinden sorumludur. Günümüzde böbrek replasmanı tedavisindeki gelişmelere rağmen son dönem böbrek yetmezlikli (SDBY) hastalarda, KDH riski genel popülasyonla karşılaştırıldığında yaklaşık 10 ila 20 kat daha fazladır. Kronik böbrek yetmezliği bir çok sistemi etkilemekte olup bu etkilerden belki de en önemli olanı erken ateroskleroz gelişimidir. Aynı zamanda hastaların yaklaşık yarısının ölüm sebebi aterosklerotik kalp hastalığıdır (2,3).

Aterosklerozun gelişiminde en önemli mekanizmalardan biri nitrik oksit (NO) üzerinden gerçekleşmektedir. Nitrik oksit, stres durumunda endotel hücrelerinden salınan, damar direnci ve doku kan akımı düzenlenmesinde, vazodilatasyon ve artmış vasküler geçirgenlikte rol oynayan kuvvetli bir endojen vazodilatatördür (4). Azalmış NO aktivitesi sonucunda endotel hücre fonksiyon kaybı olmakta, bu da aterosklerotik hastalık seyrinde erken basamağı oluşturmaktadır. Dolayısıyla, NO seviyelerinde azalmaya neden olan faktörler ateroskleroz gelişimini artırmaktadır (5,6). Son dönemlerde asimetric dimetilargininin (ADMA), NO sentezinin anahtar enzimi olan NO sentetazın (NOS) endojen kompetitif bir inhibitörü olarak tanımlanmaktadır ve endotel disfonksiyonun iyi bir göstergesi kabul edilmektedir.(7,8).

Bilinen başlıca risk faktörleri (yaş, sigara, hipertansiyon (HT) vb.) yanı sıra KBY oluşumu ile ortaya çıkan hastalığa özgü risk faktörleri de KDH sıklığının daha belirgin artmasına neden olmaktadır. Bu risk faktörleri: sıvı fazlalığı, anemi, proteinüri, hiperparatiroidizm, kalsiyum-fosfor metabolizmasındaki bozukluklar, malnutrisyon, inflamasyon, oksidatif stres, dislipidemi, hiperhomosisteinemi ve üremik toksinler şeklinde sıralanabilir (9,10). Fakat tüm bunlar bu hasta popülasyonundaki artmış kalp damar hastalığı riskinin ancak bir kısmını izah edebilmektedir.

Hızlanmış kalsifiye ateroskleroz ve kapak kalsifikasyonları diyaliz tedavisi gören KBY hastalarının KDH'lerinin ana unsurlarını oluşturmaktadır. Aynı zamanda diyaliz hastalarında damar kalsifikasyonu yakın zamanda bağımsız bir risk faktörü olarak ortaya konmuştur (11,12). Goodman ve arkadaşları genç diyaliz hastalarında 20-30'lu yaşlarda koroner arter kalsifikasyonlarının sık olduğunu göstermişler ve bu kalsifikasyonunda hiperfosfatemi, kalsiyum fosfor çarpımındaki artış ve artmış kalsiyum alımı ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (13).

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda, bilinen klasik kalp damar hastalığı risk faktörleri erken ateroskleroz gelişiminin izahında yetersiz kalmaktadır. SDBY'li hastalarda modifiye edilebilir risk faktörlerinin etkin tedavisi ile KDH'ya bağlı morbidite ve mortalitede azalma sağlanabilir. Bu nedenle bu kişilerde erken ateroskleroz gelişimine etki eden faktörlerin ortaya konması ve tedavi edilmesi gerekmektedir.

Fibroblast growth faktör 21, FGF ailesinin tipik bir üyesidir ve bir endokrin hormon gibi görev yapar (14,15). Metabolik etkileri ilk kez Kharitonkov tarafından ağızdaki 3T3-4 adipositlerindeki glukoz geri alımını uyarıcı etkisiyle ortaya çıkarılmıştır (16). Yeni bir metabolik regülatördür ve böbrek yetmezliğindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Böbrek yetmezlikli hastalarda sınırlı sayıda çalışma vardır. Stein ve ark. yaptığı

çalışmada FGF21 kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrol grubuna göre yaklaşık 15 kat artmış olarak bulunmuştur (17). Endotel disfonksiyonu ile ilişkisi yeteri kadar aydınlatılmamıştır. Kalp damar hastalıklarında arttığı gösterilmiştir (18). Metabolik regülatör olarak tedavide kullanılabileceği düşünülmüştür.

Biz bu çalışmamızda kliniğimizde takip edilen; diyabeti ve bilinen bir kalp damar hastalığı (Angina pectoris, geçirilmiş miyokard infarktüsü veya anjioplasti, periferik arter hastalığı, serebrovasküler olay) öyküsü olmayan glomerüler filtrasyon hızı (GFH) 60ml/dk'nın altındaki prediyaliz ve 6 aydan uzun süreli hemodiyaliz tedavisi almakta olan KBY hastaları ile böbrek fonksiyon bozukluğu bulunmayan ve bilinen ek hastalığı olmayan kontrol grubundan oluşan bir popülasyonda, endotel disfonksiyonunun iyi bir göstergesi olan ADMA düzeyi, bel çevresi, kreatinin, kreatinin klirensi, CRP, albumin, serum lipidleri ve diğer metabolik faktörler ile FGF 21 düzeyi ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

## II. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNİN TANIMI VE ETİYOLOJİSİ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), dünyada ve ülkemizde epidemi halini almış önemli bir halk sağlığı sorunudur. KBY böbrek fonksiyonlarının çok çeşitli nedenlerle ilerleyici ve geri dönüşümsüz kaybı ile böbreğin metabolik ve endokrin fonksiyonlarında yetmezliğe yol açan bir klinik sendromdur. KBY, mutlak nefron sayısı ve fonksiyonlarındaki azalma ile sonuçlanan ve sıklıkla SDBY'ye götüren pek çok etiyolojik sebebi olan patofizyolojik bir süreçtir (1).

Kronik böbrek yetmezliği, Ulusal Böbrek Kurumu/Böbrek Hastalıklarının Sonuçlarını Değerlendirme Girişimi (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative: NKF-K/ DOQI) tarafından glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma olsun olmasın böbrek biyopsisi veya diğer parametrelerle (örn.proteinüri, anormal idrar sedimenti veya görüntüleme yöntemleriyle saptanan anormallik) gösterilen böbrek hasarının 3 ay veya daha uzun sürmesi veya böbrek hasarı olsun olmasın GFH'nın 60 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>'den düşük olması olarak tanımlanmıştır (1).

Böbrek yetmezliği olan bir olguda; üç ay veya daha uzun süren azotemi, uzun süreli üremik belirti ve bulgular, renal osteodistrofi belirti ve bulguları, anemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, idrar sedimentinde geniş silindirler ve radyolojik incelemelerde bilateral küçük böbrekler kronik hastalığın göstergesidir (19). Böbrek yetmezliğinin değişik evreleri Tablo 1'de özetlenmiştir (1). Son dönem böbrek yetmezliği böbrek fonksiyonlarının geriye dönüşümsüz kaybı ile karakterize ve hayatı tehdit eden üremiden korunmak için hastaya devamlı olarak diyaliz veya transplantasyon gibi böbrek replasman tedavisi (BRT) uygulanması gereken klinik bir tablodur (1).

<b>Tablo 1. Kronik böbrek hastalığı evreleri (K/DOQI kılavuzuna göre)</b>		
<b>Evre</b>	<b>Tanım</b>	<b>GFH (ml/dk./1,73 m2)</b>
1	Normal veya artmış GFH ile böbrek hasarı	>90
2	Hafif azalmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede azalmış GFH	30-59
4	Ağır derecede azalmış GFH	15-29
5	Böbrek yetmezliği (son dönem)	<15

**Tablo 1.** Kronik böbrek hastalığı evreleri (K/DOQI kılavuzuna göre)

Kronik böbrek yetmezliğinin nedenleri ülkeden ülkeye, ırk ve cinsiyete bağlı olarak değişmekte olup ülkemizde kronik böbrek yetmezliğine götüren ilk üç neden diabetes mellitus, hipertansiyon ve kronik glomerülonefrittir (1,20) (Tablo 2).

<b>Tablo 2. Bölgelere göre KBY etyolojisi</b>				
<b>Hastalık (%)</b>	<b>Türkiye*</b>	<b>Avrupa*</b>	<b>A.B.D.***</b>	<b>İngiltere*</b>
		*		*
Diabetes mellitus	23,7	12	46,8	11,8
Hipertansiyon	22,9	10	28,6	10,4
Glomerülonefritler	8,7	25	8,1	12,2
Kr.Tubulointerstisyel Nefrit	-	-	-	8,1
Kistik böbrek hastalığı	5,8	8	2,5	5,9
Ürolojik nedenler	6,2	19	2,1	-
Diğer nedenler	14,9	11	12,2	18,2
Etiyolojisi bilinmeyenler	17,8	15	4,6	25,2
* : TND Registry 2007 , ** EDTA Registry 2005***, USRDS Annual Report 2007.				

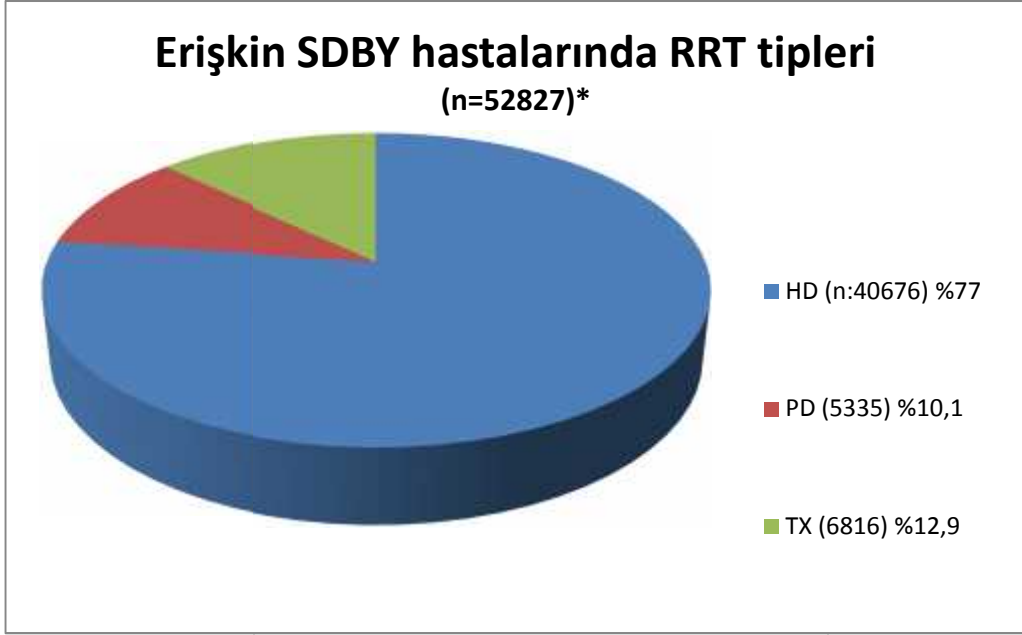


Türk Nefroloji Derneği kayıtlarına göre 2008 yılında Türkiye’de böbrek replasman tedavisi gerektiren son dönem kronik böbrek yetmezliği nokta prevalansı milyon nüfus başına 756 olarak saptanmıştır (bu sayıya çocuk hastalar dahildir). Yine Sağlık Bakanlığı verilerine göre prevalans milyonda 847’dir (20).

Türk Nefroloji Derneği 2008 kayıtlarına göre, son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle; 46659 hasta hemodiyalize girmekte, 6109 hastada SAPD uygulamaktadır (20) (Tablo 3). 2008 yılı içinde 14590 hastaya ilk kez BRT’si başlanmıştır (20). Böbrek replasman tedavisi alan erişkin SDBY hastaların oranı şekil 1’de verilmiştir.

<b>Tablo 3. 31 Aralık 2008 itibarıyla kronik HD/PD programında veya fonksiyone greftle izlenmekte olan tüm hastaların BRT tipine göre dağılımı (901 merkez). *</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>HD</b>	46659	77,0
<b>PD</b>	6109	10,1
<b>TX</b>	7824	12,9
<b>Toplam</b>	60592	100

**Tablo 3. \*** Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı 2008 verilerine göre BRT tipine göre hastaların dağılımı.



**Şekil 1:** Erişkin SDBY hastalarında BRT tipleri (2009 yılı Türk Nefroloji Derneği kayıtlarıdır)

Böbreğin parankim hastalıklarında KBY ortaya çıkışını ve SDBY'ne ilerlemesini kolaylaştıran bazı risk faktörleri vardır. Bu faktörler tablo 4'de belirtilmiştir.

<b>Tablo 4. Böbrek yetmezliği gelişimini kolaylaştıran faktörler</b>	
İleri yaş	Hiperlipidemi
Etnik köken ve ırk	İnsülin direnci
Cinsiyet	Proteinüri
Düşük sosyoekonomik düzey	Yüksek kan basıncı
Sigara	Tıbbi bakım yetersizliği
Alkol	Kurşun ve diğer ağır metallere maruziyet
Aile öyküsü	Oksidatif stres
Analjezik bağımlılığı	Uyuşturucu alışkanlığı

**Tablo 4.** Böbrek yetmezliği gelişimini kolaylaştıran faktörler

## **2.2. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ**

Son dönem böbrek yetmezliği, üç farklı tedavi seçeneğine sahiptir. Bu tedavi seçenekleri sırasıyla hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) ve böbrek transplantasyonundan oluşmaktadır.

Bu böbrek replasman tedavilerinin her biri kendine özgü yararlar ve risklere sahiptir. Replasman tedavilerinin seçimi, hastanın kliniğine ve tercihine göre ayarlanmaktadır. Bu tedavilerin birbirinin alternatifi veya tamamlayıcısı olabileceği ve klinik duruma göre tedavi seçiminin ayarlanabileceği hekim ve hasta tarafından bilinmelidir. Burada kilit nokta, ilerleyici böbrek yetmezliği olan hastaların erken tespit edilmesi ve bu hastaların yaşam tarzlarına ve sosyoekonomik düzeylerine uygun tedavinin seçilmesidir. Tedavi şeklinin erken belirlenmesi, acil servise başvuruları, gelişebilecek komplikasyonları ve maliyeti önemli ölçüde azaltmaktadır (21).

### **2.2.1. HEMODİYALİZ**

1946 yılında Willem Koff tarafından ilk hemodiyaliz uygulaması, başlangıçta akut böbrek yetmezliğinin tedavisinde, 1960'lardan itibaren de giderek KBY bulunan hastalarda uygulanmaya başlanmıştır (22).

Böbrek yetmezliği nedeniyle uygulanan ekstrakorporal tedavilerde temel ilke, hastanın vücudunun dışında sıvı ve solutlerin kandan uzaklaştırılması ve/veya eklenmesidir. Bu işlem sırasında hastanın kanı yapay bir yarı geçirgen membran içeren bir hemodiyalizör veya hemofiltreden sürekli olarak geçirilir. Hemodiyaliz tedavisinde difüzyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki temel prensip vardır (23, 24).

Diyaliz yarı geçirgen bir membranın iki tarafında yer alan iki farklı solüsyon arasında sıvı ve elektrolit alışverişidir. Su ve küçük molekül ağırlıklı maddeler membranın deliklerinden kolayca geçerken, protein gibi büyük

molekül ağırlıklı maddeler geçiş gösteremezler ve membranın iki yanındaki konsantrasyonları değişmez (21).

Hemodiyaliz işleminin gerçekleşmesi için yeterli kan akımı sağlanmalı ve bir membran ile makine kullanılmalıdır. Yeterli olan kan akımının sağlanması için; kalıcı (arteriovenöz fistül, kalıcı tünelli katater gibi) veya geçici vasküler giriş yolu (geçici diyaliz katateri gibi) sağlanmalıdır. Diyalizin etkinliğini arttırmak amacıyla diyalizat ve kan akımları ters yönlüdür (23, 25).

#### **2.2.1.1. Hemodiyaliz Tedavisinin Avantajları;**

- Hastanın diyaliz tedavisi sırasında haftada 2–3 kez 4–6 saat meşgul olması ve diğer zamanlarda serbest olması,
- Metabolik dengeyi daha az etkilediği için şişmanlığın daha az olması,
- Malnütrisyon ile daha az karşılaşılması,
- Hastaneye yatma gereksiniminin daha az olması,
- Karına ait komplikasyon görülmemesi,
- Serum trigliseridlerinin düşürülmesi,
- Etkili potasyum uzaklaştırılmasıdır (23-26).

#### **2.2.1.2. Hemodiyaliz Tedavisinin Dezavantajları:**

- Vasküler giriş yeri problemleri,
- Diyet ve sıvı kısıtlaması,
- Heparinizasyon gereksinimi,
- Fazla araç gereksinimi,
- Diyaliz sırasında dengesizlik sendromu ve hipotansiyon,
- Anemiye neden olan artmış kan kaybı,
- Özel yetişmiş personel gereksinimidir (23-26).

#### **2.2.1.3. Hemodiyaliz Komplikasyonları**

##### **A. Hemodiyalizde Akut Komplikasyonlar:**

- Hemodiyalizde sık görülen fakat az tehlikeli olan komplikasyonlar: Hipotansiyon, kas krampları, bulantı kusmalar, baş ağrıları, göğüs ve sırt ağrıları, ateş ve titreme, antikoagülasyona bağlı komplikasyonlardır.

- Hemodiyalizde daha az görülen fakat ciddi olan komplikasyonlar: Disekilibrium sendromu, aşırı duyarlılık reaksiyonları, aritmiler, kalp tamponadı, intrakranial kanamalar, konvülsiyonlar, hemoliz, hava embolisidir (23-27).

### **B. Hemodiyalizde Kronik Komplikasyonlar:**

Hemodiyalizin kronik komplikasyonları: Üremi, asetat birikimi, alüminyum toksisitesi, yetersiz diyaliz veya yetersiz beslenmeye bağlı olarak gelişir.

- Hematolojik komplikasyonlar: Anemi, kanama diatezi, hipokomplementemi, lökopeni ve enfeksiyona eğilim.

- Kalp damar sistemi komplikasyonları: HT, sistemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, perikardit.

- Gastrointestinal sistem komplikasyonları: Gastroenterit, GİS kanaması, konstipasyon, karaciğer hastalıkları, asit.

- İskelet sistemi komplikasyonları: Üremik kemik hastalığı

- Dermatolojik komplikasyonlar: Üremik kaşıntı ve küçük damarlardaki kalsifikasyonlara bağlı gelişen cilt nekrozları.

- Metabolik ve endokrin komplikasyonları: Hiperlipidemi, endokrin anormallikleri, infertilite ve seksüel fonksiyon bozuklukları.

- Nörolojik komplikasyonlar: Alüminyum nörotoksisitesi, üremik periferik nöropati.

- Enfeksiyonlar: Hepatitler, HIV.

- Fistül komplikasyonları

- Diyaliz amiloidozu

- Psikososyal sorunlar (23-27).

#### **2.2.1.4. Diyalizin Klinik Endikasyonları**

- Akut böbrek yetmezliği

• Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kreatinin klirensi 10-15 ml/dk'nin altına inince BRT başlanır, ancak bazı hastalarda kreatinin klirensi bu değere düşmeden çeşitli nedenlerle hipervolemi, hiperpotasemi, asidoz ve üremik komplikasyonlar (perikardit, plörit, ensefelopati, üremik akciğer, bulantı, kusma, kontrol edilemeyen hipertansiyon, kaşıntı v.b) gelişebilir. Bu hastalar konservatif tedavi ile düzeltilemez ise diyaliz ihtiyacı duyarlar.

- Yüksek doz ilaç alımı ve zehirlenmelerde
- Aşırı ve tedaviye dirençli ödem
- İleri derecede sıvı - sodyum dengesizliği (hiponatremi, hipervolemi)
- Hiperpotasemi (serum potasyumunun 6,5 -7 mEq/L ve üzerinde olması)
- Metabolik asidoz (plazma bikarbonat 15 mEq/L ve kan pH'sı 7,15'den düşük olması)
- Kan üresinin 200-300 mg/dl'den fazla olması
- Kan üresinin günde 100 mg/dl veya kan potasyumunun günde 1 mEq/L'den fazla yükseldiği katabolik durumlar
- Hiperfosfatemi
- Hiperkalsemi
- Hiperürisemi (24,25,27).

#### **2.2.2. PERİTON DİYALİZİ**

Bir BRT şekli olan PD son 20 yılda basit, rahat ve nispeten ucuz olması nedeni ile tercih edilir olmuştur. Esas olarak sıvı içeren iki kompartmanı ayıran bir membran aracılığıyla su ve solütlerin transportundan ibarettir. Burada diyalizer olarak iş gören periton zarıdır. Periton diyalizi tekniğinde amaç vücuttan ozmotik yolla uzaklaşmasını istediğimiz maddeleri kapsamayan, uzaklaşmasını istemediğimiz maddeleri ise bileşiminde kanda bulunduğu oranda içeren steril bir diyaliz solüsyonunu periton boşluğu içine güvenli bir

teknikle doldurmak, ozmotik eşitlemenin sağlanmasına kadar orada tutmak ve daha sonra bu sıvıyı vücuttan uzaklaştırarak bu işlemi gerektiği sürece tekrarlamaktır (28).

Periton diyalizi, Sürekli Ayaktan Periton Diyaliz, Aletli Periton Diyalizi (APD) ve bunların karma tipleri olarak üç grupta incelenebilir.

**1. Sürekli ayaktan periton diyalizi** günde 4 kez 2–2,5 lt değişimin yapıldığı en yaygın kronik diyaliz tipidir. Her değişim 5-6 saat önce periton boşluğuna doldurulmuş olan diyalizatın boşaltılması ile başlar, yeni torbanın verilmesi, sistemin kapatılması ile biter. Bu işlem 30 dk. kadar sürer takip eden 5–6 saat içinde hasta günlük aktivitesine devam ederken periton boşluğundaki sıvı plazmadaki üremik toksinlerle ozmotik eşitlenmeye girer ve diyaliz sağlanmış olur (21).

**2. Aletli periton diyalizi** ile gece otomatik bir makine kullanılarak 3 ile 10 kez değişim yapılır. Otomatik periton diyalizi, 5 litrelik diyaliz solüsyonu torbalarının özel otomatik periton diyaliz araçlarına takılması ve ev veya hastane şartlarında diyaliz solüsyonunun programlandığı sıklıkta ve volümde hastanın periton boşluğuna doldurulması ve boşaltılması ile gerçekleşir. Otomatik periton diyalizi tiplerinin ortak olumlu yönleri; solüsyon değişimi saatlerinin hastanın gereksinimine göre günün aktif olmayan saatlerine özellikle uyku dönemine kaydırılabilmesi, hastanın bu işleme kişisel katkısının en aza indirilebilmesi, peritonit sıklığının en az sağlanan, klirensin en yüksek olduğu periton diyalizi tipi olmasıdır. Olumsuz yönleri ise hastanın ev ve diyaliz makinesine bağımlılığının tekrar ortaya çıkması ve araca bağlı iken uyku kalitesi bakımından bazı hastaların sorunlar yaşamasıdır (21).

**3. Karma rejimler:** Standart SAPD ve APD ile sağlanan klirensleri ve ultrafiltrasyonu hastanın yaşam tarzını bozmayacak şekilde ayarlamak için geliştirilen karma bir yöntemdir (29).

### 2.2.2.1. Periton Diyalizinin Komplikasyonları

Periton diyalizinin komplikasyonları aşağıda belirtilmiştir (30).

**1. Peritonit:** Paryetal ve visseral peritonun enflamasyonudur.

**Peritonite Sebep Olan ve En Sık Rastlanan Mikroorganizmalar:**

%65–75 Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, Streptococcus mitis/species, %25–30 Enterobacteraeae, Esherishia coli, Pseudomonas auroginosa, %5 Candida albicans'tır (30).

**Peritonit Komplikasyonları:**

- Ultrafiltrasyon yetersizliği ve kilo artışı,
- Periton membranının geçirgenliğinin bozulması,
- Peritoneal protein kaybının artması,
- İntraperitoneal apse oluşumu,
- Sepsis,
- Abdominal yapışıklık,
- Katater kaybı,
- HD'e transfer,
- Ölüm (30).

**2. Katater çıkış yeri enfeksiyonu**

**3. Katater tünel enfeksiyonu**

**4. Peritoneal serozit, peritonda kronik değişiklikler ve sklerozan**

**peritonit:** Peritoneal serozit periton sıvısının bulanık ve hücre içeriği yönünden zengin olduğu halde kültürlerin negatif geldiği bir durumdur. Mezotelyumun hyalinize kollajen bir bant ile yer değiştirmesi sonucu gelişen tabaklanmış periton durumunda periton kuru ve buruşmuştur. Histolojik değişiklikler mural fibroze kadar ilerleyerek intestinal obstrüksiyona neden olabilir.



**5. Dislipidemi ve obesite:** Periton diyaliz solüsyonlarından aşırı glukoz emilimi ile ilişkilendirilmiştir. VLDL, trigliserid ve apolipoproteinlerde belirgin, total kolesterol ve LDL de orta derecede yükselme ve HDL de azalma görülür. Aterojenik risk unsuru olarak görülmektedir.

**6. Diğer:** Hipotansiyon, fitik, hidrotoraks, skrotal ödem gibi basınçla ilgili problemler, psikolojik problemler, hipoproteinemi vb.. (30).

### **2.2.3. RENAL TRANSPLANTASYONU**

Son dönem böbrek yetmezliğine erişen veya HD, sürekli periton diyaliz ve böbrek nakli gibi böbrek replasman tedavisi gerektiren KBY olguları için koşulların uygunluğunda gerek morbidite, gerek mortalite, gerekse yaşam kalitesi bakımından en seçkin uygulama böbrek naklidir (31).

Vericinin böbreği hasta böbreklerin görevini üstlendiğinden hastanın yaşam kalitesi yükselir. Böbrek nakli son dönem böbrek hastalığı olan kişilerin yaşam süresini uzatır. Böbrek nakli sonrası 5 yıllık yaşam süresi genel olarak %69 iken bu oran diyaliz hastalarında %32 dir (27, 28). En başarılı sonuç doku uyumu tam olan kişilerden yapılan nakil ile olmaktadır ve 10 yıllık greft yaşam oranı %82 dir. Bununla birlikte büyük bir cerrahi operasyon gerektirmesi, rejeksiyon riskinin olması ve kullanılan çok sayıda ilacın yan etkisi (enfeksiyonlara eğilim, mide rahatsızlıkları vb) olması gibi dezavantajları mevcuttur (32, 33).

Özellikle immüsupresiflerin gelişmesi ile birlikte böbrek nakli başarısında artış olmuştur. Kullanılan başlıca ajanlar azotipirin, mikofenolat mofetil, glukokortikoidler, siklosporin, takrolimus (FK- 506), sirolimusdur (32,33).

**2.2.3.1 Renal Transplantasyonun Komplikasyonları:** Böbrek transplantasyonunun komplikasyonları cerrahi ve medikal komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılmıştır (33).

**Cerrahi komplikasyonları:** Yara infeksiyonları, kanama, greft rüptürü, idrar kaçağı, arteryel ve venöz tromboz, lenfösel, renal arter darlığı ve tıkanma.

**Medikal komplikasyonlar:** Organ nakli sonrasında görülen medikal komplikasyonlar iki ana başlık altında incelenebilir. Allogreftte gözlenen komplikasyonlar ve sistemik komplikasyonlar.

#### **A. Allogreftte gözlenen komplikasyonlar**

##### 1. Rejeksiyonlar

- Hiperakut rejeksiyonlar
- Akselere (hızlanmış) rejeksiyonlar
- Akut rejeksiyonlar
- Kronik rejeksiyonlar

##### 2. Akut tübüler nekroz

##### 3. Primer böbrek hastalığının allogreftte nüksü

##### 4. “De-novo” böbrek hastalığı

##### 5. Üriner sistem infeksiyonu

##### 6. Kalsinörin nefrotoksitesi (takrolimus, siklosporinA nefrotoksitesisi)

#### **B. Sistemik Komplikasyonlar**

##### 1. İnfeksiyon,

##### 2. Sıvı elektrolit, asit- baz dengesi ile ilgili bozukluklar,

3. Kalp damar sistemi komplikasyonları (koroner arter hastalığı en sık, hipertansiyon),

4. Pulmoner komplikasyonlar (akciğer enfeksiyonları, pulmoner ödem, tümör vb),

##### 5. Gastrointestinal sistem komplikasyonları

6. Hematolojik komplikasyonlar (anemi, eritrositoz, trombositopeni, lökopeni),
7. Endokrin ve metabolik komplikasyonlar (hiperkalsemi, sekonder hiperparatiroidi, tübüler fonksiyon bozukluğu, hipofosfatemi, ilaçlara bağlı diyabet, hiperlipidemi),
8. Lokomotor sistem komplikasyonları (aseptik nekrozis, enfeksiyöz artrit vb),
9. Psikiyatrik komplikasyonlar (depresyon, steroid psikozu),
10. Göz ile ilgili komplikasyonlar (katarakt, CMV retinitisi, viral ve fungal enfeksiyonlar)
11. Kanser (32,33).

### **2.3. KBY HASTALARINDA BAŞLICA MORBİDİTE VE MORTALİTE NEDENLERİ**

Kalp damar hastalıkları Tablo 5’da görüldüğü gibi böbrek replasman tedavisi altında olan hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni olup, tüm ölümlerin yaklaşık %50’sinden ve toplam yatışların %20’sinden sorumludur (20).

Günümüzde böbrek replasman tedavisindeki gelişmelere rağmen son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda, kalp damar hastalığı riski genel popülasyonla karşılaştırıldığında yaklaşık 10 ila 20 kat daha fazladır (2, 3). ABD’de 25-34 yaş grubundaki diyaliz hastalarının yıllık kalp damar hastalığı mortalite oranı 85 yaş üzerindeki sağlıklı insanların yıllık kalp damar hastalığı mortalite oranına denk olduğu tespit edilmiştir (20).

<b>Tablo 5. 2008 yılında ölen HD hastalarının ölüm nedenlerine göre dağılımı</b>			
	<b>Ölen hasta sayısı</b>	<b>Tüm ölümlere oranı %</b>	<b>Toplam hasta sayısına oranı %</b>
<b>Kalp damar hastalığı</b>	2072	50,0	5,3
<b>Malignite</b>	454	11	1,2
<b>Serebrovasküler olay</b>	438	10,6	1,1
<b>İnfeksiyon</b>	318	7,7	0,8
<b>GİS kanaması</b>	62	1,5	0,2
<b>Karaciğer yetmezliği</b>	52	1,3	0,1
<b>Akciğer embolisi</b>	36	0,9	0,1
<b>Diyalize girmeyi reddetme</b>	23	0,6	0,1
<b>Diğer</b>	569	13,7	1,5
<b>Nedeni bilinmeyen</b>	117	2,8	0,3
<b>Toplam</b>	4141	100,0	10,6

**Tablo 5.** TND, Türkiyede Nefroloji-diyaliz ve transplantasyon registry raporu 2008

Kalp damar hastalığı olay sıklığı normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda 9.2-14/1000 hasta yılı iken hafif-orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda 22-27/1000 hasta yılı, son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda 380/1000 hasta yılına çıkmaktadır (34, 35). Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda koroner arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği sıklığı %40 iken, sol ventrikül hipertrofi sıklığı %75 dolaylarındadır (34, 36). Kronik böbrek yetmezliğinin henüz erken dönemlerinden itibaren miyokard infarktüsü (MI) sıklığı normal popülasyona göre yüksektir (34, 36). Diyaliz öncesi kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı (KAH) ve MI öyküsü olanlarda diyaliz tedavisi altındaki süreçte mortalite 2-3 kat artmaktadır (34). Bütün bu bulgular aslında KBY'li hastalarda erken evrelerden itibaren kalp damar

hastalığı riskinin bulunduğunu ve böbrek replasman tedavileri ile de bu riskin devam ettiğini göstermektedir (34-36).

TND'nin Türkiyede Nefroloji-diyaliz ve transplantasyon registry 2008 raporuna göre tüm kalp damar hastalığı bağlı ölümlerin %38,6'sı kalp yetmezliği, %32,3 ise iskemik kalp hastalığına bağlı gerçekleşmektedir. Yine %20'si ise ani kardiyak ölüm sonucu meydana gelmiştir. (20) (Tablo 6).

<b>Tablo 6. 2008 yılında kardiyovasküler nedenlerle ölen HD hastalarında ölüm nedenleri.</b>			
	<b>KV nedenle ölen hasta sayısı</b>	<b>Tüm KV nedenli ölümlere oranı %</b>	<b>Toplam hasta sayısına oranı %</b>
<b>Kalp yetersizliği</b>	799	38,6	2,0
<b>İskemik kalp hastalığı</b>	669	32,3	1,7
<b>Ani ölüm</b>	425	20,5	1,1
<b>Diğer</b>	126	6,1	0,3
<b>Nedeni bilinmeyen</b>	53	2,6	0,1
<b>Toplam</b>	2072	100,0	5,3

**Tablo 6.** TND, Türkiyede Nefroloji-diyaliz ve transplantasyon registry raporu 2008

Son dönem böbrek yetmezliği olgularında KDH riskinin bu kadar yüksek olmasının nedeni olarak bu hasta grubunda ileri yaş, DM, HT ve düşük HDL gibi geleneksel risk faktörlerinin sık görülüyor olması gösterilebilir ancak birçok çalışmada SDBY hastalarındaki KDH riskini ortaya koymak için geleneksel Framingham risk skorlamasının yetersizliği gösterilmiştir. Bunun anlamı Framingham risk skorlamasında yer almayan ve geleneksel olmayan risk faktörleri olarak tanımlanan hiperhomosisteinemi, Lipoprotein (a), anemi, elektrolit anormallikleri, bozulmuş kalsiyum-fosfor metabolizması, hipoalbuminemi, artmış oksidatif stres, serum ADMA seviyesinde artış ve

inflamasyon gibi faktörlerin SDBY hastalarında endotel disfonksiyonu gelişiminde önemli rol oynaması olarak değerlendirilmektedir (37)

#### **2.4. ENDOTEL YAPI VE FONKSİYONLARI**

Endotel hücreleri, büyük arterleri, venleri, kapillerleri ve lenf yatağının lüminal yüzeyini döşeyen, önemli yapısal ve işlevsel farklılıklarına rağmen temel fonksiyonları benzerlik gösteren, yassı epitel hücrelerinden köken alan hücrelerdir (38).

Endotel hücreleri, 10-15 mikrometre uzunluğunda olup, yassı-uzun çekirdeklere sahiptirler. Yetişkinlerde 2,5 kg civarında ağırlığa sahip olup, kapladıkları alan ortalama  $6000\text{ m}^2$  'dir (38,39).

Endotel hücreleri, birbirlerine iki tip bağla bağlanırlar (38,39):

- a) Sıkı bağlantılı birimler (tight junction)
- b) Aralıklı bağlantı birimleri (gap junction)

Araştırmacılar, endotel ile ilgili çalışmalar başlamadan önce, endotel hücrelerinin çok sayıda işlevi olabileceğini tahmin etmişlerdir. Bu konuyla ilgili deneysel çalışmalar, 1975 yılından sonra hız kazanmıştır. Endotelin, dokularla kan arasında seçici bir bariyer olmanın ötesinde, hemostazda da çok önemli görevleri olduğu gösterilmiştir. Bu genel fonksiyonlarına ek olarak endotel, çeşitli organlarda farklılaşarak o organa özgü fonksiyonların yerine getirilmesinde de rol alabilir. Örneğin, akciğerde gaz değişiminin sağlandığı alveoler endotel hücreleri veya dalak ve karaciğerde fagositoz yapan endotel hücreleri gibi (39).

Endotel hücrelerinin görevleri temel olarak şöyle sınıflandırılabilir:

- 1) Seçici bariyer görevi: Büyük moleküllü protein ve lipoproteinlerle çevre doku arasında, seçici geçirgen bir bariyer oluşturur. (40).

2) Trombosit agregasyonu ve trombozisi önleme: Trombüs oluşumu, dolaşan kandaki trombotik ve fibrinolitik faktörler arasındaki dengeye bağlıdır. Endotel hücreleri, kan hücrelerinin damar duvarına yapışmasına engel oluşturan ve trombojenik olmayan bir yüzey meydana getirirler. Güçlü bir trombosit antiagreganı ve vazodilatatör olan prostasiklin (PG I<sub>2</sub>: Prostaglandin I<sub>2</sub>), damar endotelinde, araşidonik asitten oluşan en önemli metabolittir (41,42). Endotel hücrelerinde oluşacak herhangi bir hasar, trombojenik olmayan yüzeyin bozulmasına ve pıhtılaşma sisteminin aktive olmasına neden olur. Endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan heparin/heparan sülfat tabakası, antitrombin III için kofaktör görevi görür. Antitrombin III'de trombin ve aktive olmuş IX, X ve XII faktörlerini inaktive ederek pıhtılaşmayı kontrol altında tutmaktadır (42,43).

3) İmmün kompetan hücrelerle birlikte savunma mekanizmalarına katılma: Endotel hücreleri, lokal etkili moleküller veya dolaşan hücreler için uygun yüzey reseptörleri sentezleyerek, bu hücrelerin fonksiyonlarını kontrol ederler. Sağlıklı endotel hücresi, lökositlerin yapışmasına karşı dirençlidir. Fonksiyonları normal olan endotel, doku hasarının olduğu bölgelere olan inflamatuvar hücre göçünü de düzenler. Fakat bu mekanizma bozulmuş ve yanlış işler hale gelmişse, aterosklerozun erken lezyonlarından da sorumlu olabilir (44,45). Arteriyel endotel hücresi, aterosklerotik diyet ile beslenme sonrasında, lökositleri bağlamak için özel adezyon molekülleri sentezler. Bunlar, immünglobülin ailesi üyeleri olan, damar hücresi adezyon molekülü (VCAM:Vascular Cell Adhesion Molecules), hücrelerarası adezyon molekülü (ICAM: Intercellular Adhesion Molecules) ve E-selektindir (46).

4) Dolaşımda bulunan lipoproteinlerin metabolizmasına katılarak, subendotelial bölgeye geçecek lipoproteinlerin tabiatına karar vermek (41).

5) Damar tonusunun düzenlenmesi: Arteriyel sistemin görevi, dokulara yeterli perfüzyonu sağlamak, her kalp atımı sırasında kan basıncında ve

akımında oluşabilecek değişiklikleri dengelemektir. Dokularda, kapiller damarlar düzeyinde kan akımı, arteriyol ve postkapiller venül tonusundaki değişimlerle sabit tutulur. Akımın bu şekilde düzenlenmesi, damar yatağının direncinin değiştirilebilmesine bağlıdır (47). Endotel hücreleri, çeşitli vazodilatatör ve vazokonstriktör maddeler salgırlar. Asetilkolinle endotelial dokudan NO salınımının gösterilmesinin ardından, bradikinin, serotonin, adenosin difosfat (ADP), adenosin trifosfat (ATP), vazopressin, endotelin, substans-P ve trombin gibi birçok farmakolojik ajanın da endotelial dokudan NO, endotel kökenli hiperpolarizan faktör, prostasiklin gibi vazodilatatör maddelerin salınımına yol açtıkları fark edilmiştir. Ayrıca, endotel hücrelerinden vazokonstriktör olarak, anjiyotensinojen, prostaglandinler, platelet aktive edici faktör (PAF) salgılanır (48). Bu ajanların, aynı zamanda damar düz kasları üzerinde de reseptörleri bulunmaktadır. Bu reseptörlerin söz konusu ajanlarla uyarılması, damarlarda kasılmayla sonuçlanır. Bir çok vasoaktif ajanın damarlar üzerindeki net etkileri, endotel üzerinden dolaylı olarak yaptıkları vazodilatasyon ile, düz kas üzerinden yaptığı vazokonstriksiyon arasındaki dengeye bağlıdır. Damar içindeki endotelin sıyrılması veya endotel fonksiyonlarının bozulması gibi durumlarda, söz konusu ajanların damarlar üzerindeki etkileri vazokonstriktif yönde olacaktır (49).

Endotel hücreleri, salgıladıkları medyatörlerle, pıhtılaşma, fibrinolizis, damar tonüsü, dolayısıyla kan akışı ve kan basıncı üzerine etkili olurlar. Endotel hücrelerinden salgılanan maddeler Tablo 7'de gösterilmiştir (50).



<b>Tablo 7. Endotel Hücresinde Sentezlenen ve Salgılanan Biyoaktif Maddeler</b>	
<b>Vazodilatatörler</b>	<b>Büyüme Faktörleri ve Sitokinler</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör (EDRF,NO)</li> <li>• Prostatiklin (PG I2)</li> <li>• Bradikinin</li> <li>• Adrenomedüllin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü</li> <li>• Granülosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör</li> <li>• Platelet Aktive Edici Faktör (PAF)</li> <li>• İnterlökinler (1,6,8)</li> </ul>
<b>Vazokonstriktörler</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endotelinler</li> <li>• Anjiyotensin II</li> <li>• Anjiyotensin dönüştürücü enzim</li> <li>• Tromboksan A2</li> </ul>	
<b>Prokoagülanlar</b>	<b>Antitrombotik ve Antikoagülan Faktörler</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plazminojen Aktivatör İnhibitörü (PAI-1, PAI-2, PAI-3 ve Proteaz Neksin)</li> <li>• Fibronektin</li> <li>• Faktör IX Bağlayıcı Protein</li> <li>• Faktör V ve XII Aktivatörü</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doku Plazminojen Aktivatörü (t-PA)</li> <li>• Trombomodulin</li> <li>• Protein S</li> <li>• NO</li> <li>• Ekstresek Sistem İnhibitörü</li> <li>• Antitrombin III</li> <li>• Prostatiklin (PG I2)</li> </ul>

Endotel hücreleri, bilinen en güçlü vazokonstriktör ajanlar olan endotelin ve anjiyotensin II (AT II) 'yi de üretirler. Anjiyotensin II, vazokonstriktör etkisinin yanında prooksidandır. Ayrıca endotelin üretimini de uyarır (50). Endotelin, AT II ile birlikte, düz kas hücre proliferasyonunu artırarak, ateromatöz plak gelişimine katkıda bulunur (51).

Endotelinlerin (ET), parakrin aktiviteleri ve güçlü vazokonstriktif özellikleri vardır (52). Şimdiye kadar ET-1, ET-2, ET-3 ve ET-4 tariflenmiştir. ET-1, bilinen en kuvvetli vazokonstriktördür ve bu grubun en önemli izoformudur. Endotelin denilince ET-1 anlaşılır. ET-2'nin rolü henüz

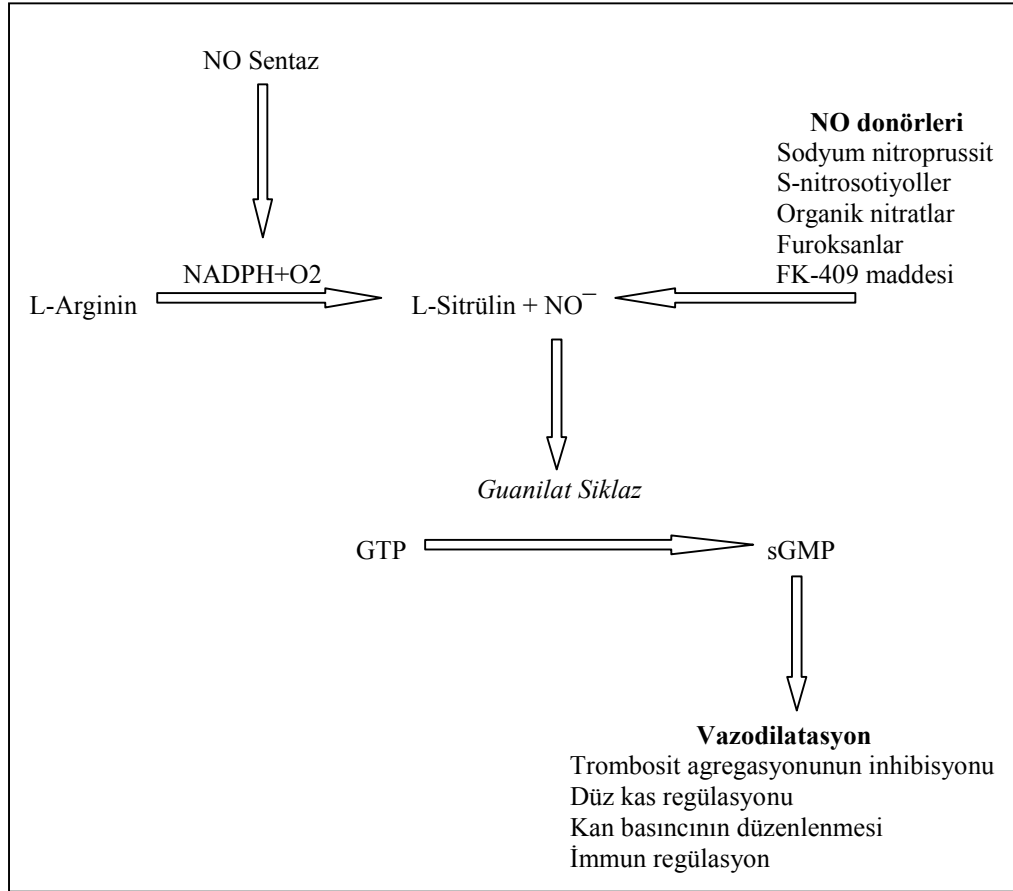
anlaşılammıştır. ET-3 ise beyin dokusunda çok bulunur, nöral endotelin olabilir (53). ET-1, öncü molekül olarak salgılanır ve endotelin dönüştürücü enzim tarafından aktif forma çevrilir (54). Endotelin, genelde düşük plazma konsantrasyonuna ve 4-7 dakika gibi kısa yarılanma ömrüne sahiptir. Bu nedenle dolaşan bir endokrin hormonu gibi işlev görmez. Aksine endotel hücresi tarafından salındığı zaman, hızlı bir şekilde düz kas hücrelerinin yüzeyine bağlanarak parakrin etkiye sahip lokal bir hormon gibi çalışır (55). ET-1, sürtünme gerimi, trombin ve sitokinlere yanıt olarak salgılanır. Hipertansiyon ve damar hasarı gözlenen durumlarda, dolaşımdaki ET-1 düzeyi artar (56). ET-1, vazokonstriktör etkisi yanında düz kas hücre çoğalmasını uyarıp, damarın yeniden şekillenmesine (remodeling) ve lökosit adezyonuna da yol açar. Böylece inflamasyon ve aterogeneizde önemli rol oynar (57).

Doku plazminojen aktivatörü (tissue plasminogen activator: t-PA), endotel hücreleri tarafından sentezlenen bir diğer medyatör olup, fibrin gibi bir takım kofaktörlerin yardımıyla plazminojenin, plazmine dönüşümünü sağlar. Yarı ömrü kısa olup, plazmada plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) tarafından etkisiz hale getirilir (58).

Endotel hücreleri, sitokin ve büyüme faktörleri salgılayarak, hasarlı bölgeye lökositlerin gelmesini sağlarlar. Sitokinler, immün ve inflamatuvar olaylara aracılık etmelerinin yanı sıra, endotel hücre proliferasyonunu ve apoptozisi de etkilemektedirler (59). Endotelden salgılanan büyüme faktörleri (VEGF:Vascular Endothelial Growth Factor), muhtemelen yeni damar oluşumunu da başlatmaktadır (60).

Endotelden salınan majör vazodilatatör ajan, önceden endotel kökenli gevşetici faktör (EDRF) olarak da bilinen nitrik oksittir (NO) (61). Endotelyal gevşetici bir faktörün varlığı ilk olarak 1980 yılında Furchgott ve Zawadzki tarafından ortaya konulmuştur. Yazarlar, sağlam endotel varlığında, asetilkoline cevap olarak tavşan aortik halkasının genişlediğini göstermişlerdir

(48). Bu faktörün NO olduğu, 1987 yılında Palmer ve ark. tarafından gösterilmiştir (62). Nitrik oksit, damar endotel hücrelerinde, L-arjinin terminal guanidino nitrojen atomlarının enzimatik oksidasyonu ile sentezlenir. Bu reaksiyonda görev alan enzim, nitrik oksit sentaz (eNOS)'dır (Şekil.2) (49).



Şekil 2. L-arjininden NO sentezi ve NO donörleri.

Nitrik oksit, hücre yüzeyine etki eden çeşitli uyarılara cevap olarak üretilir. Bu uyarılar: asetilkolin, katekolaminler, kan akımı (shear stress), bradikininler, serotonin, ADP, ATP, histamin, PAF, trombin, substans P ve kalsiyum gen ilişkili peptid'tir (63).

Nitrik oksitin, damar tonusunun düzenlenmesindeki önemli görevi dışında; endotel yüzeyine adezyon moleküllerinin yapışmasının önlenmesi, pulmoner arter basıncını düşürebilme, kanın oksijenlenmesini arttırabilme,

trombosit adezyon ve agregasyonunu engelleme, inflamasyona olumsuz katkıda bulunma, damar düz kas hücrelerinin çoğalmalarını baskılama ve köpük hücresi oluşumunu önleyebilme gibi etkileri de vardır (49).

## **2.5. ENDOTEL DİSFONKSİYONU**

### **2.5.1. Tanım**

Endotel kan damarlarının iç tabakasında yer alır ve kan ile temasını sağlar. Kanın damarlar içerisinde rahatça akmasını sağlar. 1980’de endotel tabakasının sadece ‘teflon’ benzeri tabaka olmadığı ve vücutta sekresyon yapan en büyük organ olduğu saptandı. Endotel kan basıncı, pıhtılaşma ve inflamatuvar olaylarda rol alan ve homeostazı sağlayan aktif bir yapıdır. Normal endotel fonksiyonunu gösteren en önemli madde iki atom moleküllü Nitrik oksitdir. Nitrik oksit, diğer maddelerle beraber, damar tonusu, inflamasyon, koagülasyon ve oksidasyonda rol alır. Eğer bunlar uygun şekilde düzenlenmezse damar yapısında bozulmaya, subklinik ateroskleroz, ve sonuçta kalp damar hastalığına yol açarlar (48).

Endotel disfonksiyonu; genetik, sigara, diyabet, yüksek kan basıncı gibi kalp damar hastalığı risk faktörlerinin endotele kümülatif hasarı sonucu ortaya çıkar. Bu risk faktörleri endotelin fonksiyonlarını yapamamasına neden olur. Bunun sonucunda daha az miktarda NO gibi koruyucu molekül üretilir ve aterosklerotik plak oluşumuna neden olan maddelerin üretilmesine yol açar. Endotel disfonksiyonu endotelyumun azalmış vazodilatasyonu, proinflamatuvar durum ve protrombotik özellikleri ile karakterizedir. Kalp damar hastalıklarının çoğu, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı, diyabet ve kronik böbrek yetersizliği ile ilişkilidir (48).

Endotel disfonksiyonunda azalmış vazodilatasyon yanıtının mekanizması, azalmış NO üretimi, oksidatif stres ve azalmış hiperpolarizan madde üretimiyle ilişkilidir. Adhezyon moleküllerinin artması, makrofaj kemoatraktan peptid 1 gibi kemokinlerin üretilmesi ve plazminojen aktivatör

inhibitör 1 üretimi inflamatuvar yanıt ve protrombotik durumdan sorumludur. Anjiotensin II ve endotelin-1 gibi vasoaktif peptidler, endojen NO inhibitörü olan asimetrik dimethylarginin birikimi, hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi ve hiperglisemi farklı mekanizmalarda rol alabilir. Asetil kolinin vazodilatasyona yol açabilmesi için endotel hücrelerinin gerekli olduğunun 1980’de keşfinden beri damar homeostazisi için endotel hücre tabakasının önemi anlaşılmıştır (48,64).

Vücuttaki en büyük organ olan endotel, damar duvarları ile kan akımı arasında yerleşmiştir. Basınç ve bükülme stresi gibi mekanik uyarıyı ve vasoaktif maddeler gibi hormonal uyarıyı algılar. Yanıt olarak vazomotor fonksiyonu düzenleyen ajanlar salgılar, inflamatuvar yanıtı tetikler ve hemostazı etkiler. Endotelyum tarafından üretilen vazodilatatör maddeler; nitrik oksit, prostasiklin, endotel-kökenli hiperpolarizan faktörler ve C-tip natriüretik peptiddir. Vazokonstriktörler ise endotelin-1 (ET-1), anjiotensin II (Ang II), tromboksan A2 ve reaktif oksijen türleri (ROS)’dir (59,60). Nitrik oksit, intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler adezyon molekülü-1 (VCAM-1), E selektin ve NF- $\kappa$ B ise inflamatuvar modülatörlerdir. Hemostazın düzenlenmesi NO, prostasiklin, tromboksan A2, fibrinojen, doku faktör inhibitörü, von Willebrand faktör, plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve plazminojen aktivatör salınımıyla olur. Endotelyum aynı zamanda mitogenez, anjiogenez, damar permeabilitesi ve sıvı dengesinde de rol alır. Endotel disfonksiyonu ilk olarak asetilkolin veya bradikinin gibi özel uyarıya karşı azalmış vazodilatasyon olarak tanımlandı. Endotel disfonksiyonun sadece azalmış vazodilatasyon yanıtı olarak anlamamak gerekir, aynı zamanda proinflamatuvar ve protrombotik durum mevcuttur (64,65).

### **2.5.2. Endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler hastalık**

Endotel disfonksiyonu ilk olarak 1990’da hipertansiyon hastasının ön kol damarında tanımlandı (66). Hipertansiyonda bozulmuş vazodilatasyon yanıtı, küçük rezistans damarları kapsayan farklı çalışmalarda da doğrulandı (67, 68).

Evre I esansiyal hipertansiyon hastaların yaklaşık %60'ında, in vitro gluteal subkutan biyopsilerde damarlarda bozulmuş küçük arter vazodilatasyonu saptandı (69).

Vazodilatasyon yanıtının bozulması aynı zamanda Tip I (69) ve Tip II Diyabet (71), koroner arter hastalığı (72), konjestif kalp yetmezliği (73) ve kronik böbrek yetmezliğinde de (74-76) tanımlanmıştır. Vazodilatasyon yanıtının bozulması sadece kalp damar hastalığı ile ilişkili olmakla kalmayıp hipertansiyonu olanlarda da (77) endotel disfonksiyonu gelişimine de yol açabilir. Bir başka çalışmada ateroskleroz açısından yüksek risk taşıyan, semptomu olmayan çocuklarda ve genç erişkinlerde endotel disfonksiyonu saptandı (78). Metabolik sendrom ve dislipidemi (79) hastalarında, obezlerde (80), hiperhomosisteinemi (81), sedanter yaşayanlarda (82) ve sigara kullananlarda (83) aşikar kalp damar hastalığı olmasa dahi endotel disfonksiyonu gösterilmiştir.

### **2.5.3 Patofizyoloji**

#### **2.5.3.1. Nitrik Oksit (O)**

NO birçok dokuda hücrel ve fizyolojik işlevlerin düzenlenmesini sağlayan önemli bir sinyalizasyon molekülüdür (84). Bu molekülün rolü ilk olarak vasküler tonusun düzenlenmesinden sorumlu ajanların tanımlanması çalışmaları sırasında keşfedilmiştir. Bu ajan başlangıçta endotel kökenli gevşetici faktör olarak isimlendirilmiş ve EDRF'nin diğer birçok sinyalizasyon molekülü gibi protein benzeri bir yapıya sahip olabileceği düşünülmüştür. Son 15 senede bu konu bilimsel alandaki popülaritesini katlayarak arttırmıştır. Nihayetinde; EDRF'nin aslında bir protein değil, oldukça reaktif bir gaz olan nitrik oksit olduğu gerçeğinin keşfi, Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro ve Ferid Murad'a 1998 Nobel Tıp Ödülü'nü kazandırmıştır (84-86).

Nitrik oksit çok kısa yarı ömürlü bir serbest radikaldir. Bir atom nitrojen ve oksijenden oluşmuş, çiftleşmemiş elektronu bulunan küçük ve yüksüz bir

moleküldür. NO'nun bu özellikleri, onu ideal bir molekül haline getirir ve bu sayede NO, oksijen, süperoksit radikalleri ve geçiş metalleriyle (demir, bakır, kobalt, manganez gibi) reaksiyona girer. NO, küçük bir molekül olması nedeniyle membranlardan serbest difüzyona uğrar. Yüksek derecede reaktif olan NO, suda çok az çözünebilir bir gazdır. NO'nun dokuda, 10-60 saniyelik kısa bir yarı ömrü vardır. Daha sonra nitrite parçalanır (86-88).

Kalp damar hastalığından koruyucu etkisi olan NO; nitrik oksit sentazın (NOS) etkisiyle L-arjininden sentezlenir. Aktivitesine veya ilk tanımlandığı doku tipine göre NOS'un üç izoformu tespit edilmiştir (6, 84):

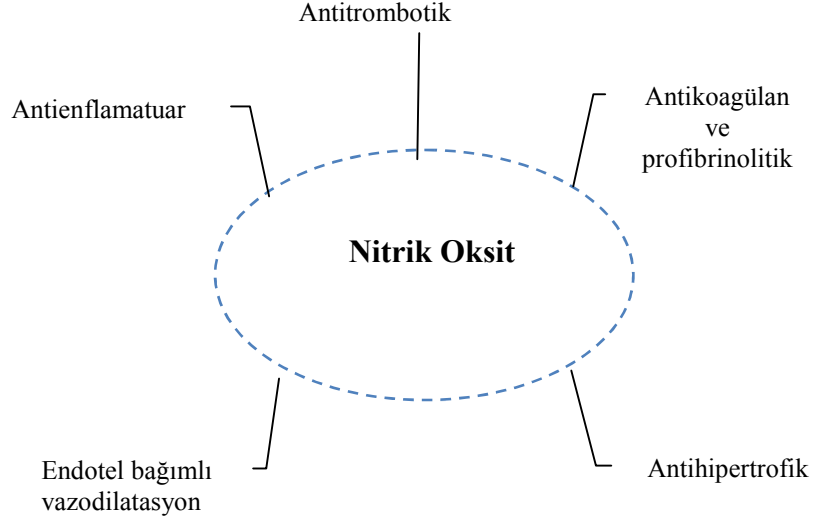
1-Endotelial NOS (eNOS): İlk olarak vasküler endotel hücrelerinde tanımlanmıştır yapısal olarak kalsiyuma bağımlıdır.

2-Nöronal NOS (nNOS): İlk olarak sinir dokusunda bulunmuştur. Yapısal olarak kalsiyuma bağımlıdır

3-İndüklenebilir NOS (iNOS): İlk olarak endotoksinler ve sitotoksinler aracılığıyla karaciğer hücreleri ve makrofajlarda uyarılan bir enzim olarak tanımlanmıştır. Bu izoform fizyolojik şartlarda kalsiyuma bağlı değildir. Nedeni ise kalmoduline çok sıkı bağlanmış olmasıdır. Son zamanlarda her üç izoenzimin değişik hücrelerde bulunabildiği ve uyarılabildiği gösterilmiştir. Örneğin; eNOS endotel hücreleri, nöronlar, barsak interstisyel hücrelerinde bulunabilir.

Bu izoformlar isimlerinden bağımsız olarak birçok doku veya hücrede bulunabilir. eNOS tarafından fizyolojik uyarıya cevap olarak sentezlenen NO; vasküler düz kas hücrelerinde çözünür guanil siklaza bağlanarak bu enzimi inaktive eder. Böylece hücre içi siklik guanidin monofosfat (cGMP) birikimine yol açarak damarlarda gevşemeye neden olur. NO, endotele lökosit ve

trombosit agregasyon ve adhezyonunun inhibisyonunda, kas hücre proliferasyonunun azaltılmasında da rol alır (Şekil 3).



**Şekil 3.** NO'in kardiyovasküler sistem üzerindeki koruyucu etkileri ve eksikliğinde gelişen endotel disfonksiyonu.

Sonuç olarak endotelin antitrombojenik özelliklerine temel katkıyı sağlayan molekül NO'dur. Hiperhomosistinemide olduğu gibi aterosklerotik lezyonların gelişiminde kilit mekanizmalardan biri olan endotel fonksiyonunun bozulmasında, bu fonksiyonların devamını sağlayan NO'nun miktarında veya biyoyararlanımındaki azalmanın rol oynuyor olması aşıkardır. eNOS'u inhibe etmek yoluyla NO miktarını azaltan ve böylece endotelin koruyucu etkisini ortadan kaldırarak ateroskleroza yol açan temel madde asimetrik dimetilarjinin (ADMA)'dır. (4,6,89)

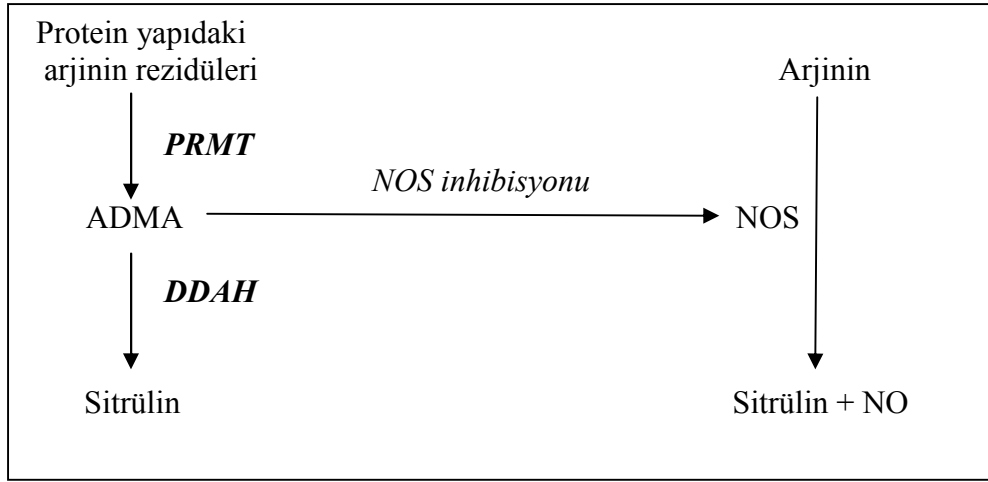
### **2.5.3.2. Asimetrik Dimetilarjinin (ADMA)**

ADMA; proteinlerin arjinin rezidülerinden protein arjinin *N*-metiltransferaz (PRMT) tip 1 sayesinde sentezlenmektedir (5,6). PRMT tip 1 metil donörü olarak *S*-adenozilmetiyonini (SAM) kullanmaktadır. ADMA



vücuttan ya böbrekler yoluyla ya da dimetilarjindimetilaminohidrolaz (DDAH) enzimi tarafından sitrulin ve dimetilamine metabolize olarak uzaklaştırılır (Şekil 5). Böbrek yetmezliğinin geliştiği durumlarda ADMA'nın böbrekten atılımı azalır ve dolayısıyla plazma ADMA seviyesi yükselir.

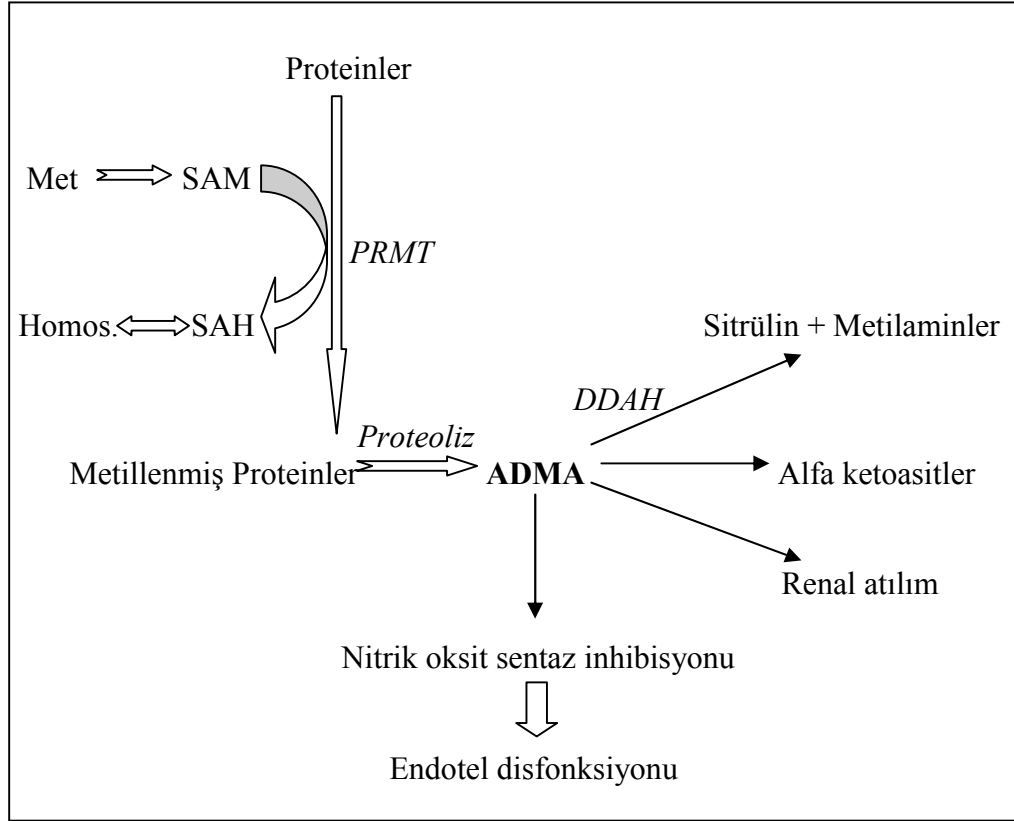
Bir L-arjinin analogu olup eNOS' un kompetatif inhibitörüdür (Şekil 4).



Şekil 4. ADMA sentezi ve NOS üzerine inhibitör etkisi.

ADMA yüksekliği ateroskleroz gelişimi için potansiyel bir risk faktörüdür (90,91). 3-15  $\mu\text{mol/l}$  gibi patofizyolojik düzeylerde vasküler NO sentezini, eNOS enzimi üzerinden inhibe eder (8). ADMA bu major etkisinin yanı sıra eNOS'un aktivitesini bu enzimin ayrışmasına neden olarak da bozar; eNOS'un 2 domenine olağan elektron akışı bozulur ve enzim NO yerine superoksit radikalleri üretmeye başlar (92). Bu durum enzimin kofaktörü tetrahidrobiopterin veya substratı arjinin eksikliğinde de görülür (91). Yüksek ADMA düzeyi varlığında bloke olan bir diğer mekanizma ise substrat arjininin hücre içine alımıdır. ADMA ve homosistein yüksekliği ateroskleroz gelişimi açısından iki ayrı risk faktörüdür (90). İlginç olan nokta ise bu iki aterojenik molekülün metabolik yollarının ortak bir noktada kesişmesidir (Şekil 5). Çünkü ADMA'nın metil grupları metiyonin homosistein döngüsünden gelmektedir. Nihayetinde hiperhomosistineminin hem kendisi hem de dolaylı

olarak yol açtığı ADMA yüksekliği ateroskleroz gelişimini daha da hızlandırmaktadır (4,5).



**Şekil 5.** ADMA metabolizması.

Artmış ADMA seviyelerinin de, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda CRP, karotid intima-media kalınlığı, konsentrik sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül disfonksiyonu gibi artmış kalp damar hastalığı risk faktörleriyle ilişkili olduğu saptanmıştır (93,94). Bununla birlikte, ADMA seviyeleri akut koroner olayların (95), kronik böbrek yetmezliği (51) ve ciddi hastalığı olan hastaların mortalitesinde bir gösterge olarak bulunmuştur (96).

## 2.6 ENDOTEL FONKSİYONLARINI DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

Kardiyovasküler sistemin kontrolünde, sağlıklı endotelin rolü büyüktür. Aterosklerozun, henüz klinik bulgu vermeden önce, uzun ve sessiz bir dönemi olduğunun anlaşılmasıyla, asemptomatik vakalarda erken tanı konulabilmesi için, çeşitli yöntemler geliştirme çabaları yoğunlaşmıştır. Aterosklerozun başlangıcında endotel fonksiyon bozukluğu olduğunun düşünülmesi, endotele bağlı vazodilatasyonun veya endotelden salınan hücresel veya moleküler ürünlerin tanı testi olarak kullanılabilceğini akla getirmiştir (97).

Endotel fonksiyonlarını değerlendiren yöntemleri, girişimsel ve girişimsel olmayan yöntemler olarak sınıflandırabiliriz (Tablo 8).

<b>Tablo 8. Endotel Fonksiyon Göstergeleri ve Diğer Testler</b>	
NO'e bağlı vazomotor aktivitenin bazı fonksiyonel testler ile ölçülmesi	
<b>İnvaziv testler</b>	<b>Noninvaziv testler</b>
İnvaziv koroner testi	Noninvaziv koroner testi - PET
İnvaziv ön kol testi: Pletismografi metodu	Noninvaziv ultrason metodu (akıma bağlı vazodilatasyon)(FMD)
<b>Entotel disfonksiyonunun dolaşımdaki markırları</b>	<b>Adezyon molekülleri</b>
Asimetrik dimetilarginin (ADMA)	Hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1)
Endotelin-1 (ET-1)	Vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1)
Von Willebrand faktör (vWF)	Trombosit-endotelyal hücre adezyon molekülü (PECAM-1)
Doku tipi plazminojen aktivatör (t-PA)	E-selektin
Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)	P-selektin

### 2.6.1. Girişimsel Yöntemler:

a) Girişimsel koroner testler: İlk kez Ludmer ve ark., asetilkolinin koroner arter içerisine güvenli bir şekilde verilebileceğini ve koroner vazomotor tonusun değerlendirilebileceğini gösterdiler (98). Çalışmada, koroner arter çapı, asetilkolinin koroner arter içerisine verilmesi öncesi ve sonrasında, anjiyografik olarak değerlendirilmiştir. Endotel fonksiyonlarının normal olduğu durumlarda, asetilkoline cevap olarak NO salınımı olmakta ve bu da vazodilatasyon ile sonuçlanmaktadır. Ancak endotel fonksiyonlarının bozuk olduğu durumlarda, asetilkoline cevap olarak NO salınımı olmamakta, asetilkolinin damar düz kası üzerine etkisiyle vazokonstriksiyon oluşmakta ve neticede damar çapı azalmaktadır (61). Nitrogliserin infüzyonu, endotel fonksiyonları hem normal, hem de bozuk olanlarda vazodilatasyona neden olur. Bu da aterosklerotik hastalarda, asetilkoline bağlı anormal cevabın düz kas hücrelerinden değil de, endotelin bozulmuş vazodilatatör fonksiyonlarından kaynaklandığını düşündürmektedir (99).

b) Brakiyal Arter Kateterizasyon Eşliğinde Venöz Pletismografi: Bu yöntemde, brakiyal artere bir kateter yerleştirilir ve ön kola doğrudan, düşük dozda ilaç infüzyonu yapılır. Kan akımı, farmakolojik ilaçların infüzyonu sırasında gerilim ölçüm pletismografisi ile farklı zamanlarda ölçülür. Bu teknik, venöz akımın engellenmesi prensibine dayanır. Bu da, kola takılan manşonun diyastolik basıncın altında olacak şekilde şişirilmesiyle sağlanır. Arteriyel akım bozulmadığı için koldaki hacim artışı, doğrudan arteriyel akım hızı ile orantılıdır. Civalı gerilim ölçer önkola yerleştirildiğinde, ekstremitte kan hacmindeki değişiklikler, bu cihazın uygulanım yerindeki değişimler olarak pletismografi ile kaydedilir.

Gerilim ölçer düzgün şekilde kalibre edildiğinde, elektriksel direnç değişikliği ile önkol çevresindeki değişiklikler arasında doğru orantı olduğu görülmektedir. Böylece hacim ile akım arasındaki ilişki değerlendirilebilmektedir (100).

### 2.6.2. Girişimsel Olmayan Yöntemler:

a) Pozitron Emisyon Tomografisi (PET): PET, miyokardiyal kan akımının girişimsel olmayan bir şekilde gösterilmesini sağlar. Kan akımı, istirahat ve farmakolojik ajan (dipiridamol, adenozin) uygulaması sonrasında değerlendirilir ve koroner kan akım rezervi hesaplanabilir (101).

b) İntima-media kalınlığının değerlendirilmesi: Aterosklerozun erken dönemlerinde yaygın intimal kalınlaşma mevcuttur. Erken dönemdeki bu değişiklikler, B-Mod Ultrasonografi ile değerlendirilebilir. Uygulaması ve tekrarlanabilirliği kolay, girişimsel olmayan etkin bir yöntemdir. Vücudun değişik bölgelerindeki damarların tüm katmanları, B-Mod Ultrasonografi ile görüntülenebilmektedir. Yüzeysel yerleşimli, hareketsiz ve büyük olmaları nedeniyle kolay görüntülenebilen karotis arterler, bu yöntem için tercih edilirler. İntima ve medianın toplam kalınlığının ölçümü sık kullanılan bir yöntemdir (102).

c) Akım Aracılı Vazodilatasyon (FMD:Flow Mediated Dilatation): Pek çok damar, gerilme stresine vazodilatasyon ile cevap verir. Bu olaya akım aracılı vazodilatasyon, FMD denir. FMD'de ana medyatör, endotel kaynaklı NO'dur. Brakiyal arterin çapı ölçülür ve bazal değer olarak kaydedilir. Daha sonra, tansiyon manşonu antekubital fossanın altına kadar sarılır ve sistolik basıncın hemen üstünde bir değere kadar şişirilir. Üç-beş dakika kadar süren iskemi sonrasında, damarda vazodilatasyon gelişir. Takiben, vazodilatasyona uyum için kısa süreli bir yüksek akım dönemi (reaktif hiperemi) görülür. Manşon indirildikten 60 saniye sonra, brakiyal arter çapı tekrar ölçülerek reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan FMD hesaplanır (103).

$$\text{FMD} = \% \text{ Hiperemik Akım Sonrası Ortalama Çap} - \text{Bazal Çap} / \text{Bazal Çap}$$

d) Arteriyel Sertliğin Değerlendirilmesi: Değerlendirmede, arteriyel nabız dalgası incelemelerini temel alan, girişimsel olmayan teknikler

kullanılmaktadır. Brakiyal, radyal ve femoral arter gibi yüzeysel arterler kullanılarak applanasyon tonometrisi ile ölçümler alınır. Maksimal pulsasyonun alındığı yere kalem şeklinde bir prob yerleştirilir ve arter duvarının hafifçe düzleştirilmesi sağlanır. Bu, arter duvarındaki çevresel stresi normalleştirmek suretiyle basınç dalgalarının doğru bir şekilde kaydedilmesine olanak sağlar. Elde edilen nabız dalgaları, arteriyel kompliyans hakkında bilgi sağlar ve genellikle arteriyel sertlik indeksi hesaplamasında kullanılır (103). Günümüzde, parmağa takılan bir prob aracılığıyla, kızılötesi ışın göndermek suretiyle, arteriyel nabız kayıtlarını kullanarak sertlik indekslerini çabucak hesaplayabilen yöntemler geliştirilmiştir (fotopletismografik yöntem). Sistolde perifere atılan kanın oluşturmuş olduğu nabız dalgası kaydedilir. Dalganın sistolik bileşenini, ileri doğru yol alan basınç dalgası oluşturur. Vücudun alt kısmındaki küçük ve orta boydaki arterlerden aorta boyunca geriye yansıyan dalgalar ise, diyastolik bileşeni oluştururlar. Büyük arterlerin sertliğini gösteren Stiffness İndeks (SI), kişinin boyunun, sistolik ve diyastolik bileşenler arasında geçen zamana oranlanmasıyla bulunur. Yansıma indeksi olan Refleksiyon İndeksi (RI) ise, dalganın diyastolik bileşen yüksekliğinin sistolik bileşenin yüksekliğine oranlanmasıyla bulunur (104). SI ile PWV arasında yüksek oranda ilişki bulunmaktadır (105).

Arteriyel sertliği değerlendirmede kullanılan bir diğer yöntem de, PWV'dir. PWV, arteriyel sistemde, nabız dalgasının belli mesafeler arasında ilerleme hızıdır. Ölçümde genellikle, femoral ve karotis arterlerden alınan kayıtlar kullanılır. Kayıt alınan iki nokta arasındaki mesafenin, nabız dalgasının iki nokta arasındaki geçiş zamanına oranı, PWV'yi vermektedir (106).

e) Endotel Fonksiyonlarının Dolaşımdaki Belirteçleri:

- Asimetrik dimetilarjinin (ADMA) (Nitrik Oksit sentazın endojen inhibitörü) (4,6,89-90).
- Endotelin-1 (ET-1) (107-109).

- Von Willebrand faktör (vWF) (107).
- Doku tipi plazminojen aktivator (t-PA) (108).
- Plazminojen aktivator inhibitör-1 (PAI-1) (90,93,97).
- VCAM-1, ICAM-1, E-selektin ve P-selektin vb. adhezyon molekülleri (109-110).
- C-reaktif protein (110).

ADMA endojen nitrik oksit sentataz inhibitörüdür (4,6,89). eNOS'u inhibe etmek yoluyla NO miktarını azaltan ve böylece endotelin koruyucu etkisini ortadan kaldırarak ateroskleroza yol açan temel madde asimetrik dimetilarjinin (ADMA)'dır. (4,6,89). ADMA yüksekliği ateroskleroz gelişimi için potansiyel bir risk faktörüdür (90, 91).

Von Willebrand faktörü (vWf), koagülasyon sisteminde önemli rolü olan ve endotelden salınan bir moleküldür. Kalp damar hastalığı olanlarda, artmış plazma vWf seviyelerinin, tekrarlayan olay riskini öngörebileceği düşünülmektedir (107). t-PA ve PAI-1, kalp damar hastalığı riski artışı ile ilişkisi olan, endotel kökenli iki belirteçtir. PAI-1'in genetik olarak fazla sentezlenmesinin, koroner arter trombozu ve infarktüs oluşumunu uyardığı gösterilmiştir(108).

Dolaşımda bulunan lökositlerle endotel arasındaki ilişkiyi düzenleyen adezyon molekülleri, endotel fonksiyonlarının tanısında kullanılmaktadır. VCAM-1, ICAM-1, E-selektin ve P-selektin en çok çalışılan moleküllerdir (104). C-reaktif protein (CRP, hsCRP) kullanılabilir biyobelirteçlerin en iyi tanımlanmış olanıdır. Kalp damar hastalığı riskinin güçlü bir belirteçidir (110).

## **2.7. FİBROBLAST GROWTH FAKTÖR 21**

FGF 21, FGF ailesinin tipik bir üyesidir ve bir endokrin hormon gibi çalışır (14, 15). Metabolik etkileri ilk kez Kharitonenkov tarafından ağızdaki 3T3-4 adipositlerindeki glukoz geri alımını uyarıcı etkisiyle ortaya çıkarılmıştır (16).

Farelerde karaciğerde FGF 21 düzeyi arttıkça insülin duyarlılığı artmış, plazma glukoz ve trigliserid düzeyleri azalmıştır(16). Yüksek yağlı diyet alan farelerde yağ yakımını, enerji harcanmasını arttırmış, plazma glukoz, insülin ve lipid konsantrasyonunu azalttığı gösterilmiştir (16, 111, 112). Diyabetik maymunlarda yapılan diğer bir çalışmada da enerji harcanmasını arttırdığı, plazma glukoz, insülin ve lipid konsantrasyonunu azalttığı gibi benzer sonuçlar görülmüştür (113, 114). LDL'yi düşürücü, HDL'yi arttırıcı etkileri ile ılımlı kilo kaybına sebep olmuş hipoglisemi ise görülmemiştir (113, 114).

Etkilerinden bazılarını direk olarak pankreas endokrin uyarımı sonucu ortaya çıkarır (118). FGF21 ile tedavi edilen insülin dirençli farelerde pankreas adacık hücrelerinde insülin miktarını arttırdığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada hem adacık hücrelerinden salınan ve hemde plazmadaki glukagon miktarını azalttığı gösterilmiştir (16).

2007 yılında yapılan 3 ayrı çalışmada da FGF21'in karaciğer üzerindeki etkisinin PPAR alfa reseptörleri aracılığı ile MRNA artışı ile olduğu gösterilmiştir (114). PPAR alfa reseptörleri yağ asitleri ile aktive olan nükleer reseptörlerdir (114). Buna göre fibratlar, PPAR alfa agonistleri ve ketojenik diyet ile indüklenebilir (115- 117).

Karaciğerde glukoneogenezi, yağ asidi oksidasyonunu ve ketogenezi indükler (115-117). Glukoneogenezin erken safhalarında değil uzamış açlık durumundaki glikojen depolarının boşaldığı durumlarda ketogenez ve glukoneogenezi indüklediği görülmüştür (119).

FGF ailesinin diğer üyelerinden FGF 15,19 ve 23 safra asidi ve fosfat metabolizması üzerine etkilidirler. (118,120) FGF 21 ise karaciğer, pankreas ve beyaz yağ dokusu üzerine etkilidir (14, 15).



FGF21 hücre yüzeyindeki tirozin kinaz yapısındaki reseptörler aracılığı ile beta klotho ile düzenlenmektedir (121,124). Beta klotho karaciğer, pankreas, testis ve beyaz yağ dokusunda bulunur (124,125). Bu da FGF 21'in aktivasyonunda etkilidir (123-125). Çalışmalar FGF21'in obez kemirgenler ve primatlarda insülin duyarlılığını arttırıcı, trigliserid konsantrasyonunu düşürücü ve kilo kaybına yol açıcı geniş bir metabolik etkisinin olduğunu göstermiştir (16). Zayıf kemirgenlerde FGF 21'in karaciğerdeki güçlü uyarıcı etkisinin, uzun süren açlık durumlarında ortaya çıkan PPAR alfa reseptör aktivasyonu ile oluştuğu anlaşılmıştır (119). FGF 21 hepatik glukoneogenezi, yağ asidi oksidasyonunu ve ketogenezi indükler (121, 122, 126). FGF 21 ayrıca fareler üzerinde hücresel büyümeyi bloke ederek kış uykusu benzeri bir uyuşukluk meydana getirmiştir (115, 127). Böylece FGF 21 adaptatif açlık tepkisinin ortaya çıkmasında anahtar rol oynamıştır (115, 127). FGF 21'in yağ dokusu üzerindeki etkisi PPAR gama aktivitesi ile olmaktadır. Bu aynı zamanda yağ metabolizmasını kontrol edici bir etkide oluşturur. Yakın zamanda edinilen bilgiler yüksek kilolu, tip 2 diyabetik veya bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde FGF 21 düzeyinin dolaşımda arttığını göstermiştir (128-131). Anorexia nevrozada ise belirgin olarak düşük bulunmuştur (132). FGF 21 vücut ağırlığı ve yağ dokusu ile korelasyon gösterir (129). Yine benzer şekilde beyaz yağ dokusu ve karaciğerde FGF 21 mRNA konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir (131).

Beyaz yağ dokusunda beta klotho ve FGF 21 , FGF 21 reseptör kompleksleri çok miktarda bulunur (124). Buna uygun olarak da FGF 21 farelerde 3T3-L1 adipositlerindeki glukoz geri Emilimini indükler (16). Beyaz yağ dokusundaki hormona duyarlı lipazları ve triaçilgliserol lipazları uyararak yağ asidinin yağ dokusundan karaciğere geçişini hızlandırır (111, 116).

Yeni bir metabolik regülatör olan FGF 21'in böbrek yetmezliğindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Böbrek yetmezlikli hastalarda sınırlı sayıda çalışma vardır. Stein ve ark. yaptığı çalışmada FGF21 kronik böbrek

yetmezliği olan hastalarda kontrol grubuna göre yaklaşık 15 kat artmış olarak bulunmuştur (17). Endotel disfonksiyonu ile ilişkisi yeteri kadar aydınlatılmamıştır. Kalp damar hastalığında yaklaşık 3 kat arttığı gösterilmiştir (18). Metabolik regülatör olarak tedavide kullanılabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda endotel disfonksiyonunun iyi bir göstergesi olan ADMA düzeyi ile fibroblast growth faktör 21 düzeyi ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nin İç Hastalıkları AD'da gerçekleştirilmiştir. Araştırma süresince Dünya Tıp Birliği ( WMA ) HELSİNKİ Bildirgesi ve Dünya Psikiyatri Birliği HAWAİİ Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamaları ve İyi Laboratuvar Uygulamaları Kuralları'na uyulmuştur.

Çalışmamız Mayıs 2010 ile Ekim 2010 tarihleri arasında çalışmayı kabul eden, yazılı ve sözlü bilgilendirilmiş onamı alınan 18 ile 70 yaş arasındaki toplam 124 denek ile yapıldı. Denekler üç ayrı grupta toplandı.

1- Grup 1: GFR'si 60ml/dk'nın altında olan evre 3-5 KBY olan 21 erkek, 20 kadın olmak üzere 41 kişilik hasta grubuydu.

2- Grup 2: En az 6 aydır BRT (Hemodiyaliz) almakta olan 21 erkek, 22 kadın olmak üzere 43 kişilik kronik böbrek yetmezliği olan hasta grubuydu.

Grup 3: Kendilerini sağlıklı olarak ifade eden, bilinen herhangi bir hastalığı, böbrek hastalığı anamnezi ve bulgusu olmayan, İç Hastalıkları AD. polikliniklerine genel kontrol amaçlı gelen bireylerden oluşan kontrol grubuydu ve bu gruba 18 erkek ve 22 kadın toplam 40 kişi alındı. Hemodiyaliz grubundaki hastalar haftada 3 defa 4 saatlik hemodiyaliz programına alınmaktaydı. Hemodiyaliz işlemi bikarbonatlı diyalizatla gerçekleştirilmekteydi. Standart antikoagülasyon için konvansiyonel heparin ya da düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılmaktaydı.

Tüm hastalardan sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilmiş onay alındı. Çalışmaya 18 yaş altı, 70 yaş üzeri olanlar, diyabetes mellitus, KAH, periferik arter hastalığı, SVO hikayesi, KKY, Akut böbrek yetmezliği (ABY) şüphesi taşıyanlar, obezler, kronik inflamasyonu (Romatoid artrit, SLE, inflamatuvar

barsak hastalığı vb.) olanlar, hamileler, kronik karaciğer hastalığı, aktif enfeksiyonu olanlar, çalışmaya katılmak istemeyen ve bilgilendirilmiş onam vermek istemeyen hastalarla kendi iradesi ile onam veremeyecek durumda olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Çalışmaya katılan tüm bireylerin en az on dakika oturur pozisyonda istirahati sonrasında kan basınçları ölçüldü. Kilo, boy ve bel çevreleri ölçüldü. Vücut yağ ve su oranları bioempedans yöntemi ile Beurer, BG 55 (Almanya) tartısı ile ölçüldü. Kilo (kg)/ boy (m)<sup>2</sup> formülüyle vücut kitle indeksi (BMI) hesaplandı. Tüm hastaların fizik muayene bulguları ayrıntılı olarak kaydedildi. Hastalar KBY etyolojisi yönünden sorgulandı ve dosyaları incelenerek kayıt edildi.

### **Laboratuvar İnceleme**

Kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben antekubital venden serum biyokimyası çalışılmak üzere iki adet düz biyokimya tüpüne alındı. HD hastalarında haftanın 2. diyaliz seansından önce ve diyaliz seansı bitiminde kan örnekleri alındı. Örnekler oda sıcaklığında 4000 devirde 15 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serumlar çalışılmak üzere -80 C de saklanırken, rutin biyokimyasal incelemeler Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD. Laboratuvarında yapıldı.

Deneklerden alınan serum örneklerinden kreatinin, kan üre nitrojeni (BUN), kalsiyum, fosfor, albumin, total kolesterol (Total-K), trigliserid (TG), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL), açlık kan şekeri (AKŞ), parathormon (PTH) ve C reaktif protein çalışıldı. Hemogloblin ölçümleri CDC cihazı ile; kreatinin, BUN, kalsiyum, fosfor, albumin, AST, ALT, Total-K, TG, HDL-K, LDL-K, AKŞ, PTH, TSH (Cobas 5000-6000 e 601, Roche hitachi, Mannheim, GERMANY) otoanalizör ile, CRP nefelometrik yöntemle ölçüldü. Serum FGF 21 (Bio Vendor Laboratory Medicine, Modrice, CZECH REPUBLIC) ve ADMA

(İmmun diagnostik Ag, Bensheim, GERMANY kiti) düzeyleri elisa yöntemi ile çalışılarak Trinity Biotech Captiva Reader (Wicklow, IRELAND) cihazı ile okutuldu.

Çalışmaya alınan bireylerin tümünün glomerüler filtrasyon hızı MDRD yöntemiyle (The Modification of Diet in Renal Disease ) hesaplandı (23). Bireyler optimal şartlarda 24 saatlik idrar toplayamadıkları için GFR, MDRD yöntemi ile hesaplandı. Diyaliz hastalarında MDRD ile hesaplanan GFR'nin gerçekte olduğundan daha yüksek ölçüleceği göz önünde bulunduruldu (23).

MDRD formülü;  $GFR (mL/dk/1,73 m^2) = 186 \times (Scr)^{-1.154} \times (Yas)^{-0.203} \times (0,742 \text{ kadınsa})$  şeklindedir (23).

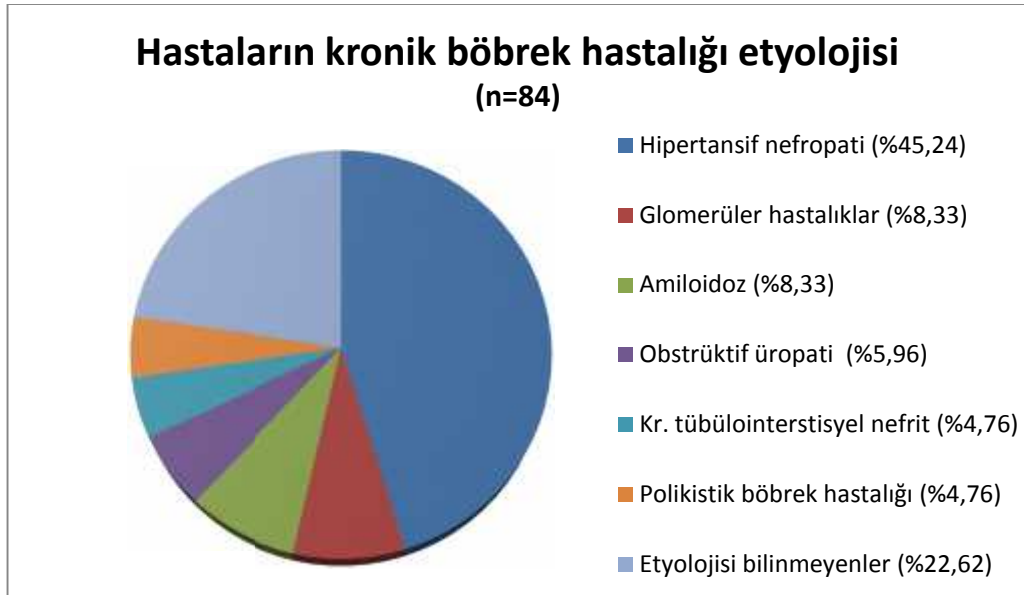
### 3.5.1. İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama±Standart sapma) yanı sıra, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren parametrelerin ikili grup karşılaştırmalarında student-t testi, çoklu gruplar arasında ise One-Way ANOVA ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise ikili grup karşılaştırmalarında Mann Whitney-U testi, çoklu grupların analizinde ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample-t testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Korelasyon analizi Pearson korelasyon analiz testi ile yapıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık ise  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

## IV. BULGULAR

Çalışma kontrol, prediyaliz ve hemodiyaliz hastalarından oluşan toplam 124 olgu ile yapıldı. Çalışmaya prediyaliz grubuna 21 erkek (%51), 20 kadın (%49) olmak üzere 41, hemodiyaliz grubuna 21 erkek (%49), 22 kadın (%51) olmak üzere 43 olgu dahil edildi. Olguların yaş ortalaması prediyaliz grubunda  $52.26 \pm 11$  yaş aralığı 28-69 yıldır. Hemodiyaliz grubunda yaş ortalaması  $50,67 \pm 12$  olup yaş aralığı 32-69 yıldır. Kontrol grubu olarak sağlıklı gönüllü 18 erkek (%45) ve 22 kadın (%55) toplam 40 kişi alındı. Kontrol grubundaki kişilerin yaş ortalaması  $50,27 \pm 10$  olup yaş aralığı 29-69 yıldır. Her üç grup arasında yaş ( $p=0,721$ ) ve cinsiyet açısından fark yoktu ( $p=0,853$ ). Hemodiyaliz grubundaki hastaların hemodiyaliz süresi  $65,62 \pm 39$  ay, KBY süresi  $80,18 \pm 39$  ay idi. Prediyaliz grubunun KBY süresi ise  $32,85 \pm 19$  ay idi.

Çalışma grubundaki hastaları etiyolojilerine göre sınıflandırdığımızda en büyük grubu hipertansiyon, glomerüler hastalıklar ve amiloidozun oluşturduğu görüldü (Şekil 6).



**Şekil 6.** Hastaların kronik böbrek hastalığı etiyolojisine göre dağılımı.

Çalışmamızda gruplar arasında yaş, cinsiyet, bel çevresi, bel-kalça oranı, serum TSH, AST, ALT, glukoz düzeyi ortalamaları yönünden farklılık yoktu. Hastaların klinik karakteristik özellikleri Tablo 9’de belirtilmiştir.

Prediyaliz grubunda ortalama sistolik kan basıncının kontrol grubundan daha yüksek olduğu ( $p<0,001$ ), hemodiyaliz grubunda ise hem sistolik ( $p<0,001$ ) hem de diastolik ( $p<0,001$ ) kan basıncının kontrol grubundan daha yüksek olduğu saptandı. Prediyaliz ve hemodiyaliz grupları arasında anlamlı fark yoktu.

Çalışmamızda gruplar arası karşılaştırmalarda hem hemoglobin, hem de hematokrit ortalamalarının, kontrol grubunda, prediyaliz ( $p<0,001$ ) ve hemodiyaliz ( $p<0,001$ ) gruplarına göre yüksek olduğu ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu saptandı (Tablo 9). Prediyaliz ile hemodiyaliz grupları arasında da hemoglobin ve hematokrit ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark vardı, Prediyaliz grubunda hemoglobin ( $p=0,006$ ) ve hematokrit ( $p=0,017$ ) ortalamaları hemodiyaliz grubuna göre yüksek idi. Lökosit ( $p=0,148$ ), trombosit ( $p=0,264$ ) ve MCV ( $p=0,076$ ) düzeyleri yönünden ise gruplar arasında farklılık yoktu (Tablo 12).

Çalışmamızda grupların ortalama kreatinin düzeyleri, kontrol grubunda  $0,78\pm0,13$  mg/dl, prediyaliz grubunda  $2,64\pm1,66$  mg/dl, hemodiyaliz grubunda ise  $7,36\pm2,12$  mg/dl idi (Tablo 9). Ortalama kreatinin klirensi ise kontrol grubunda  $118,20\pm16,60$  ml/dk, prediyaliz grubunda  $34,48\pm14,36$  ml/dk, hemodiyaliz grubunda ise  $9,25\pm2,17$  ml/dk olarak saptandı. Hem kreatinin hem de kreatinin klirensi ( $p<0,001$ ) yönünden üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık mevcuttu (Tablo 9). Yine hemodiyaliz grubu ile prediyaliz grubunun karşılaştırılmasında da anlamlı düzeyde farklılık vardı (Tablo 10).

Her 3 grubun ortalama fosfor düzeyleri yönünden istatistiksel olarak

birbirinden farklı olduğu gözlemlendi. Prediyaliz-hemodiyaliz ( $p=0,001$ ), prediyaliz-kontrol ( $p<0,001$ ), hemodiyaliz-kontrol ( $p<0,001$ ) grupları arasında fosfor yönünden farklılık mevcuttu. Ortalama serum kalsiyum düzeyleri yönünden ise kontrol grubu ile prediyaliz ( $p=0,045$ ) ve hemodiyaliz ( $p<0,001$ ) grupları arasında istatistiksel farklılık mevcuttu. Prediyaliz grubu ile hemodiyaliz grubu arasında ise anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,089$ ). Kalsiyum-fosfor çarpımı yönünden de yine benzer şekilde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0,001$ ). Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde tüm gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttu (Prediyaliz-hemodiyaliz ( $p=0,023$ ), prediyaliz-kontrol ( $p=0,002$ ), hemodiyaliz-kontrol ( $p<0,001$ )) (Tablo 9-12).

Serum PTH düzeyi açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut idi ( $p<0,001$ ) (Tablo 9). Post Hoc analizde hemodiyaliz grubunun serum PTH düzeyi kontrol grubundan ( $p<0,001$ ) ve prediyaliz grubundan ( $p<0,001$ ) anlamlı olarak yüksek idi. Yine Prediyaliz grubunun serum PTH düzeyi kontrol grubuna göre ( $p<0,001$ ) anlamlı olarak yüksek idi (Tablo 10).

Serum CRP düzeyleri prediyaliz ( $p<0,001$ ) ve hemodiyaliz ( $p=0,002$ ) grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek iken prediyaliz ve hemodiyaliz grupları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,858$ ) (Tablo 11,14). Albümin düzeyleri de kontrol grubunda prediyaliz ( $p=0,009$ ) ile hemodiyaliz ( $p<0,001$ ) grubuna göre yüksek saptandı (Tablo 11). Hem CRP hem de albümin benzer şekilde kontrol grubu ile prediyaliz ve hemodiyaliz grupları arasında istatistiksel olarak farklılık göstermekte iken prediyaliz-hemodiyaliz grupları arasında farklılık göstermemekteydi (Tablo 12).

Lipid parametreleri değerlendirildiğinde ise HDL, LDL ve trigliserid düzeyleri yönünden prediyaliz ve kontrol grupları arasında fark yok iken hemodiyaliz grubunda HDL ( $p=0,001$ ) ve LDL ( $p=0,042$ ) düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görüldü (Tablo 9-12).



Üç grup arasında BMI açısından anlamlı fark mevcut idi ( $p=0,004$ ). Post Hoc analizde bu fark hemodiyaliz grubuna bağlı olup, hemodiyaliz grubunun BMI'si kontrol grubundan ( $p=0,014$ ) ve prediyaliz grubundan ( $p=0,040$ ) anlamlı olarak düşük idi (Tablo 9-12).

<b>Tablo 9. Hastaların klinik karakteristik özellikleri</b>					
		<b>Kontrol n:40 Ort±SD</b>	<b>Prediyaliz n:41 Ort±SD</b>	<b>Hemodiyaliz n:43 Ort±SD</b>	<b>P</b>
<b>Hasta Sayısı</b>	<b>E</b>	18	21	21	0,853
	<b>K</b>	22	20	22	
<b>Yaş (Yıl)</b>		50,27 ± 10,87	52,26±11,44	50,67±12,81	0,721
<b>Krea. Kli. (ml/dk/1,73)</b>		118,20±16,60	34,48±14,36	9,25±2,17	<b>&lt;0,001</b>
<b>ADMA µmol/l</b>		0,42±0,04	0,55±0,07	0,74±0,13	<b>&lt;0,001</b>
<b>FGF 21 pg/ml</b>		191,25±150,29	942,15±939,73	2227,22±1301,25	<b>&lt;0,001</b>
<b>BMI (kg/m2)</b>		23,04±1,62	22,90±1,86	21,57±2,86	<b>0,004</b>
<b>Bel çevresi (cm)</b>		79,05±5,7	78,90±9,48	75,60±8,68	0,095
<b>Bel / Kalça oranı</b>		0,84±0,06	0,84±0,07	0,83±0,08	0,511
<b>Sistolik Kan basıncı (mmHg)</b>		112,75±11,03	129,75±14,91	130,58±18,45	<b>&lt;0,001</b>
<b>Diastolik kan basıncı (mmHg)</b>		67,12±6,68	73,90±11,91	78,02±14,06	<b>0,001</b>
<b>Hemoglobün (g/dl)</b>		14,19±1,18	12,13±1,95	10,88±1,52	<b>&lt;0,001</b>
<b>Trombosit (x1000/u)</b>		239,95±53,49	242,14±68,90	223,88±42,40	0,264
<b>Lökosit (/u)</b>		6855,37±165	7014,39±145	6400,79±155	0,148
<b>Sedimentasyon (mm/saat)</b>		10,07±6,28	27,97±13,31	20,30±15,80	<b>&lt;0,001</b>
<b>CRP (mg/dl)</b>		0,35±0,19	0,71±0,44	0,96±0,94	<b>&lt;0,001</b>
<b>LDL (mg/dl)</b>		97,43±23,81	93,50±29,15	85,72±18,04	0,080
<b>HDL (mg/dl)</b>		46,74±11,50	42,64±12,08	37,14±12,24	<b>0,002</b>
<b>TG (mg/L)</b>		117,44±46,20	141,70±65,00	136,63±52,55	0,118
<b>T.Kolesterol (mg/dl)</b>		170,15±24,92	164,70±36,94	149,90±22,04	<b>0,005</b>
<b>Glukoz (mg/dl)</b>		92,50±5,91	91,29±8,31	87,67±9,93	0,062
<b>BUN (mg/dl)</b>		13,80±5,40	36,17±17,97	51,71±11,59	<b>&lt;0,001</b>
<b>Üre (mg/dl)</b>		30,19±6,30	79,34±16,89	110,10±25,54	<b>&lt;0,001</b>
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>		0,78±0,13	2,64±1,66	7,36±2,12	<b>&lt;0,001</b>
<b>AST (U/L)</b>		19,53±4,55	18,26±6,05	16,56±8,17	0,115
<b>ALT (U/L)</b>		20,09±7,56	17,19±7,47	16,09±8,84	0,069
<b>T.protein (g/dl)</b>		7,16±0,39	7,31±0,74	6,50±0,73	<b>&lt;0,001</b>
<b>Albumin (g/dl)</b>		4,41±0,30	4,17±,40	3,98±0,455	<b>&lt;0,001</b>
<b>K(mEq/L)</b>		4,44±0,28	4,89±0,59	5,54±0,93	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ca (mg/dl)</b>		9,58±0,43	9,22±0,81	8,72±1,23	<b>&lt;0,001</b>
<b>P (mg/dl)</b>		3,26±0,59	3,97±0,88	4,95±1,39	<b>&lt;0,001</b>
<b>CaxP</b>		31,27±5,6	36,84±8,35	43,38±14,35	<b>&lt;0,001</b>
<b>Saturasyon indexi (%)</b>		25,23±8,87	24,72±9,88	36,27±17,93	<b>0,001</b>
<b>Ferritin (ng/ml)</b>		79,51±62,20	159±59	839,98±506,06	<b>&lt;0,001</b>
<b>TSH (uIU/ml)</b>		1,75±0,97	1,85±1,18	1,61±0,90	0,555
<b>PTH (pg/ml)</b>		49,01±17,69	170,60±156,41	405±303,40	<b>&lt;0,001</b>
<b>V. Su oranı (%)</b>		59,27±3,01	60,18±3,81	53,90±6,14	<b>&lt;0,001</b>
<b>V. Yağ oranı (%)</b>		24,07±3,96	25,76±5,83	26,19±6,69	0,204

<b>Tablo 10. Prediyaliz grubu ile kontrol grubunda antropometrik ve metabolik parametrelerin karşılaştırması</b>				
		<b>Kontrol n:40 Ort±SD</b>	<b>Prediyaliz n:41 Ort±SD</b>	<b>P</b>
<b>Hasta Sayısı</b>	<b>E</b>	18	21	0,563
	<b>K</b>	22	20	
<b>Yaş (Yıl)</b>		50,27 ± 10,87	52,26±11,44	0,745
<b>Krea. Kli. (ml/dk/1,73)</b>		118,20±16,60	34,48±14,36	<b>&lt;0,001</b>
<b>ADMA <math>\mu</math>mol/l</b>		0,42±0,04	0,55±0,07	<b>&lt;0,001</b>
<b>FGF 21 pg/ml</b>		191,25±150,29	942,15±939,73	<b>&lt;0,001</b>
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>		23,04±1,62	22,90±1,86	<b>0,974</b>
<b>Bel çevresi (cm)</b>		79,05±5,7	78,90±9,48	1,00
<b>Bel / Kalça oranı</b>		0,84±0,06	0,84±0,07	1,00
<b>Sistolik Kan basıncı (mmHg)</b>		112,75±11,03	129,75±14,91	<b>&lt;0,001</b>
<b>Diastolik kan basıncı (mmHg)</b>		67,12±6,68	73,90±11,91	<b>0,017</b>
<b>Hemoglobin (g/dl)</b>		14,19±1,18	12,13±1,95	<b>&lt;0,001</b>
<b>Trombosit (x1000/u)</b>		239,95±53,49	242,14±68,90	0,998
<b>Lökosit (/u)</b>		6855,37±165	7014,39±145	0,490
<b>Sedimentasyon (mm/saat)</b>		10,07±6,28	27,97±13,31	<b>&lt;0,001</b>
<b>CRP (mg/dl)</b>		0,35±0,19	0,71±0,44	<b>&lt;0,001</b>
<b>LDL (mg/dl)</b>		97,43±23,81	93,50±29,15	0,879
<b>HDL (mg/dl)</b>		46,74±11,50	42,64±12,08	0,320
<b>TG (mg/L)</b>		117,44±46,20	141,70±65,00	0,158
<b>T.Kolesterol (mg/dl)</b>		170,15±24,92	164,70±36,94	0,820
<b>Glukoz (mg/dl)</b>		92,50±5,91	91,29±8,31	0,999
<b>BUN (mg/dl)</b>		13,80±5,40	36,17±17,97	<b>&lt;0,001</b>
<b>Üre (mg/dl)</b>		30,19±6,30	79,34±16,89	<b>&lt;0,001</b>
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>		0,78±0,13	2,64±1,66	<b>&lt;0,001</b>
<b>AST (U/L)</b>		19,53±4,55	18,26±6,05	0,639
<b>ALT (U/L)</b>		20,09±7,56	17,19±7,47	0,058
<b>T.protein (g/dl)</b>		7,16±0,39	7,31±0,74	0,639
<b>Albumin (g/dl)</b>		4,41±0,30	4,17±,40	<b>0,009</b>
<b>Na(mEq/L)</b>		140,85±2,56	140,46±3,30	0,811
<b>K(mEq/L)</b>		4,44±0,28	4,89±0,59	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ca (mg/dl)</b>		9,58±0,43	9,22±0,81	<b>0,045</b>
<b>P (mg/dl)</b>		3,26±0,59	3,97±0,88	<b>&lt;0,001</b>
<b>CaxP</b>		31,27±5,6	36,84±8,35	<b>0,002</b>
<b>Saturasyon indexi (%)</b>		25,23±8,87	24,72±9,88	0,910
<b>Ferritin (ng/ml)</b>		79,51±62,20	159±59	<b>0,027</b>
<b>TSH (uIU/ml)</b>		1,75±0,97	1,85±1,18	0,969
<b>PTH (pg/ml)</b>		49,01±17,69	170,60±156,41	<b>&lt;0,001</b>
<b>V. Su oranı %</b>		59,27±3,01	60,18±3,81	0,551
<b>V. Yağ oranı %</b>		24,07±3,96	25,76±5,83	0,342

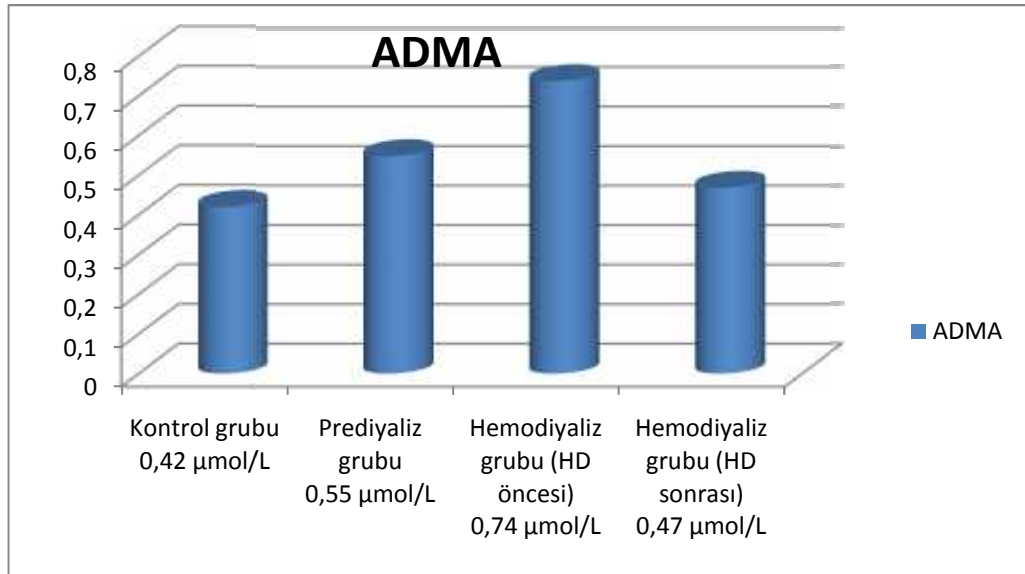
**Tablo 11. Hemodiyaliz grubu ile kontrol grubu nda antropometrik ve metabolik parametrelerin karşılaştırılması**

		<b>Kontrol n:40 Ort±SD</b>	<b>Hemodiyaliz n:43 Ort±SD</b>	<b>P</b>
<b>Hasta Sayısı</b>	<b>E</b>	18	21	0,551
	<b>K</b>	22	22	
<b>Yaş (Yıl)</b>		50,27 ± 10,87	50,67±12,81	0,135
<b>Krea. Kli. (ml/dk/1,73)</b>		118,20±16,60	9,25±2,17	<b>&lt;0,001</b>
<b>ADMA µmol/l</b>		0,42±0,04	0,74±0,13	<b>&lt;0,001</b>
<b>FGF 21 pg/ml</b>		191,25±150,29	2227,22±1301,25	<b>&lt;0,001</b>
<b>BMI (kg/m2)</b>		23,04±1,62	21,57±2,86	<b>0,014</b>
<b>Bel çevresi (cm)</b>		79,05±5,7	75,60±8,68	0,101
<b>Bel / Kalça oranı</b>		0,84±0,06	0,83±0,08	0,654
<b>Sistolik Kan basıncı (mmHg)</b>		112,75±11,03	130,58±18,45	<b>&lt;0,001</b>
<b>Diastolik kan basıncı (mmHg)</b>		67,12±6,68	78,02±14,06	<b>&lt;0,001</b>
<b>Hemogloblin (g/dl)</b>		14,19±1,18	10,88±1,52	<b>&lt;0,001</b>
<b>Trombosit (x1000/u)</b>		239,95±53,49	223,88±42,40	0,351
<b>Lökosit (/u)</b>		6855,37±165	6400,79±155	0,245
<b>Sedimentasyon (mm/saat)</b>		10,07±6,28	20,30±15,80	<b>0,001</b>
<b>CRP (mg/dl)</b>		0,35±0,19	0,96±0,94	<b>0,002</b>
<b>LDL (mg/dl)</b>		97,43±23,81	85,72±18,04	<b>0,042</b>
<b>HDL (mg/dl)</b>		46,74±11,50	37,14±12,24	<b>0,001</b>
<b>TG (mg/L)</b>		117,44±46,20	136,63±52,55	0,221
<b>T.Kolesterol (mg/dl)</b>		170,15±24,92	149,90±22,04	<b>0,001</b>
<b>Glukoz (mg/dl)</b>		92,50±5,91	87,67±9,93	0,101
<b>BUN (mg/dl)</b>		13,80±5,40	51,71±11,59	<b>&lt;0,001</b>
<b>Üre (mg/dl)</b>		30,19±6,30	110,10±25,54	<b>&lt;0,001</b>
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>		0,78±0,13	7,36±2,12	<b>&lt;0,001</b>
<b>AST (U/L)</b>		19,53±4,55	16,56±8,17	0,123
<b>ALT (U/L)</b>		20,09±7,56	16,09±8,84	<b>0,003</b>
<b>T.protein (g/dl)</b>		7,16±0,39	6,50±0,73	<b>&lt;0,001</b>
<b>Albumin (g/dl)</b>		4,41±0,30	3,98±0,455	<b>&lt;0,001</b>
<b>K(mEq/L)</b>		4,44±0,28	5,54±0,93	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ca (mg/dl)</b>		9,58±0,43	8,72±1,23	<b>&lt;0,001</b>
<b>P (mg/dl)</b>		3,26±0,59	4,95±1,39	<b>&lt;0,001</b>
<b>CaxP</b>		31,27±5,6	43,38±14,35	<b>&lt;0,001</b>
<b>Saturasyon indexi (%)</b>		25,23±8,87	36,27±17,93	<b>0,001</b>
<b>Ferritin (ng/ml)</b>		79,51±62,20	839,98±506,06	<b>&lt;0,001</b>
<b>TSH (uIU/ml)</b>		1,75±0,97	1,61±0,90	0,862
<b>PTH (pg/ml)</b>		49,01±17,69	405±303,40	<b>&lt;0,001</b>
<b>V. Su oranı %</b>		59,27±3,01	53,90±6,14	<b>&lt;0,001</b>
<b>V. Yağ oranı %</b>		24,07±3,96	26,19±6,69	0,222

**Tablo 12. Hemodiyaliz grubu ile prediyaliz grubunda antropometrik ve metabolik parametrelerin karşılaştırılması**

		Prediyaliz n:41 Ort±SD	Hemodiyaliz n:43 Ort±SD	P
Hasta Sayısı	E	21	21	0,651
	K	20	22	
Yaş (Yıl)		52,26±11,44	50,67±12,81	0,252
Krea. Kli. (ml/dk/1,73)		34,48±14,36	9,25±2,17	<0,001
ADMA µmol/l		0,55±0,07	0,74±0,13	<0,001
FGF 21 pg/ml		942,15±939,73	2227,22±1301,25	<0,001
BMI (kg/m2)		22,90±1,86	21,57±2,86	<b>0,040</b>
Bel çevresi (cm)		78,90±9,48	75,60±8,68	0,271
Bel / Kalça oranı		0,84±0,07	0,83±0,08	0,731
Sistolik Kan basıncı mmHg		129,14±14,91	130,58±18,45	0,065
Diastolik kan basıncı mmHg		73,90±11,91	78,02±14,06	0,117
Hemoglobün (g/dl)		12,13±1,95	10,88±1,52	<b>0,005</b>
Trombosit (x1000/u)		242,14±68,90	223,88±42,40	0,384
Lökosit (/u)		7014,39±145	6400,79±155	0,051
Sedimantasyon (mm/saat)		27,97±13,31	20,30±15,80	0,053
CRP (mg/dl)		0,71±0,44	0,96±0,94	0,858
LDL (mg/dl)		93,50±29,15	85,72±18,04	0,378
HDL (mg/dl)		42,64±12,08	37,14±12,24	0,119
TG (mg/L)		141,70±65,00	136,63±52,55	0,971
T.Kolesterol (mg/dl)		164,70±36,94	149,90±22,04	0,087
Glukoz (mg/dl)		91,29±8,31	87,67±9,93	0,203
BUN (mg/dl)		36,17±17,97	51,71±11,59	<0,001
Üre (mg/dl)		79,34±16,89	110,10±25,54	<0,001
Kreatinin (mg/dl)		2,64±1,66	7,36±2,12	<0,001
AST (U/L)		18,26±6,05	16,56±8,17	0,624
ALT (U/L)		17,19±7,47	16,09±8,84	0,234
T.protein (g/dl)		7,31±0,74	6,50±0,73	<0,001
Albumin (g/dl)		4,17±,40	3,98±0,455	0,131
K(mEq/L)		4,89±0,59	5,54±0,93	<0,001
Ca (mg/dl)		9,22±0,81	8,72±1,23	0,089
P (mg/dl)		3,97±0,88	4,95±1,39	<b>0,001</b>
CaxP		36,84±8,35	43,38±14,35	<b>0,023</b>
Saturasyon indexi (%)		24,72±9,88	36,27±17,93	<b>0,002</b>
Ferritin (ng/ml)		159±59	839,98±506,06	<0,001
TSH (uIU/ml)		1,85±1,18	1,61±0,90	0,651
PTH (pg/ml)		170,60±156,41	405±303,40	<0,001
V. Su oranı %		60,18±3,81	53,90±6,14	<0,001
V. Yağ oranı %		25,76±5,83	26,19±6,69	0,985

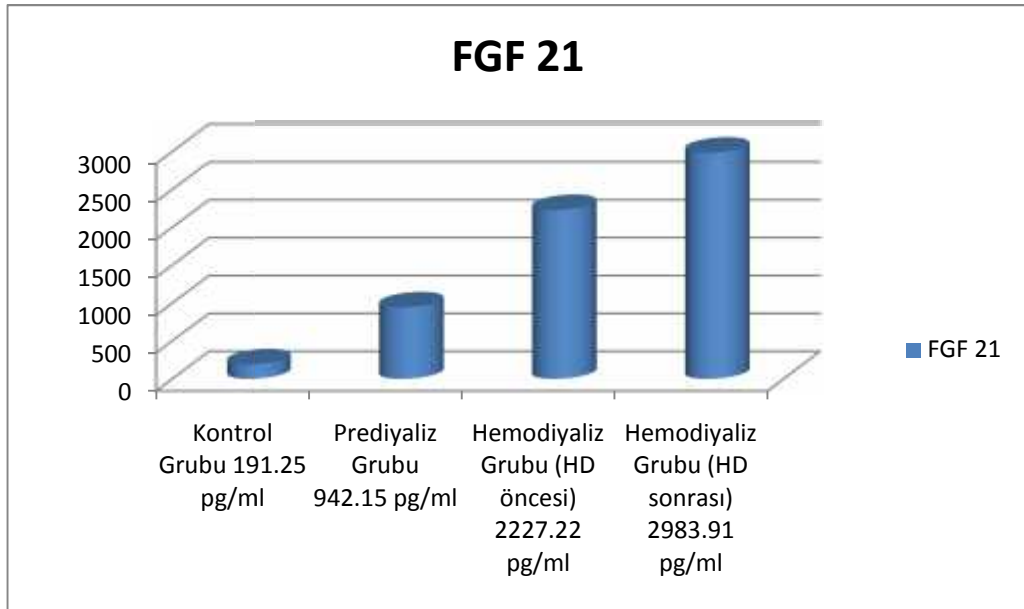
Serum ADMA düzeyi açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut idi ( $p<0,001$ ) (Tablo 11). Post Hoc analizde hemodiyaliz grubunun serum ADMA düzeyi kontrol grubundan ( $p<0,001$ ) ve prediyaliz grubundan ( $p<0,001$ ) anlamlı olarak yüksek idi. Yine Prediyaliz grubunun serum ADMA düzeyi kontrol grubuna göre ( $p<0,001$ ) anlamlı olarak yüksek bulundu. Hemodiyaliz grubundaki olguların serum ADMA düzeylerinin hemodiyaliz sonrası istatistiksel olarak anlamlı derecede ( $p<0,001$ ) azaldığı görüldü. Hemodiyaliz sonrası değerler ile karşılaştırıldığında diyaliz sonrası ADMA düzeylerinde anlamlı ve belirgin olarak düşme gözlemlendi ( $p<0,001$ ) (Tablo 13, Şekil 7).



Şekil 7. Grupların ortalama ADMA düzeyleri (µmol/L).

Tablo 13. Hemodiyaliz grubunda ADMA (µmol/L) ve FGF 21 (pg/ml)'in HD öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılması (Ort±SD)		
ADMA giriş	ADMA çıkış	P
0,74±0,13	0,47±0,10	<0,001
FGF 21 giriş	FGF 21 çıkış	P
2227,22±1301,25	2983,91±1491,18	<0,001
Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon		

Serum FGF 21 dağılımı normal olmadığı için üç grup arası serum FGF21 düzeyi karşılaştırması yapıldı ve farkın görülmesi üzerine ( $p<0,001$ ) yapılan ikili grup karşılaştırmalarında; kontrol grubunun FGF 21 düzeyi hemodiyaliz ve prediyaliz grubundan daha düşüktü ( $p<0,001$ ) Hemodiyaliz ile prediyaliz grubu karşılaştırıldığında hemodiyaliz grubunda serum FGF 21 düzeyleri yine anlamlı olarak ( $p<0,001$ ) daha yüksek bulundu. Hemodiyaliz grubundaki olguların serum FGF 21 düzeylerinin hemodiyaliz öncesi ve hemodiyaliz sonrası değerleri karşılaştırıldığında ise hemodiyaliz sonrası FGF 21 düzeyleri anlamlı olarak yüksek idi ( $p<0,001$ ) (Tablo 13).



Şekil 8. Grupların ortalama FGF 21 düzeyleri (pg/ml).

### FGF 21 ile ADMA ve diğer parametrelerin karşılaştırılması

Çalışma modelimizde kronik böbrek yetmezliği hastaları grubuna (prediyaliz+diyaliz) FGF 21 ve ADMA parametreleri yönünden korelasyon analizi uyguladık. Aşağıdaki tabloda da görüldüğü üzere (Tablo 15) FGF 21'in ADMA düzeyi ile pozitif yönde ( $P=0,001$ ) korelasyon gösterdiği tespit edildi. ADMA ve FGF 21 kreatinin klirensi, hemoglobin ve hematokrit ile istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde, kronik böbrek yetmezliği yılı, serum kreatinin ve ferritin düzeyi ile pozitif yönde korelasyon göstermekte idi (Tablo 15).

FGF 21 (p=0,791) ve ADMA (p=0,612) düzeyleri cinsiyete göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Serum FGF 21 düzeyi ile kronik böbrek yetmezliği süresi (p=0,002, r=0,327), serum ADMA düzeyi (p=0,001, r=0,361), kreatinin (p=0,002, r=0,341), PTH (p=0,049, r=0,216) ve ferritin (p=<0,001, r=0,481) arasında pozitif yönde korelasyon varken; VKI (p=0,023, r=-0,248), kreatinin klirensi (p=<0,001, r=0,422), hemoglobin (p<0,001, r=0,388) ve hemotokrit (p=0,001, r=-0,344) arasında negatif korelasyon izlendi (Tablo 14-15).

Vücut su oranı tüm olgular karşılaştırıldığında FGF 21 (r=-0,413, p<0,001) ve ADMA (r=-0,385, p<0,001) ile güçlü negatif korelasyon vardı. Yine tüm KBY hastaları incelendiğinde FGF 21 (r=-0,388, p<0,001) ve ADMA (r=-0,364, p<0,001) düzeyleri ile vücut su oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korele idi (Tablo 14,15).

Vücut yağ oranı ile FGF 21 tüm olgular incelendiğinde pozitif korele idi (r=0,246, p=0,006). KBY hastalarında da (r=0,216, p=0,048) yine benzer şekilde pozitif korele saptandı. Diğer gruplarda ve serum ADMA düzeyleri ile korelasyon izlenmedi (Tablo 14-18).

Serum ADMA düzeyi ile kronik böbrek yetmezliği süresi (p<0,001, r=0,586), serum FGF21 düzeyi (p=0,001, r=0,361), BUN (p<0,001, r=0,423), kreatinin (p<0,001, r=0,541), potasyum (p=0,002, r=0,332) ve ferritin (p=<0,001, r=0,380) arasında pozitif yönde korelasyon varken; kreatinin klirensi (p=<0,001, r=0,422), fosfor (p=0,012, r=-0,274), hemoglobin (p=0,021, r=-0,252) ve hemotokrit (p=0,032, r=-0,235) arasında negatif korelasyon izlendi (Tablo 14-15).



**Tablo 14. Tüm olgularda FGF 21 ile ADMA ve metabolik parametreler arasındaki ilişki**

	FGF 21		ADMA	
	R	P	R	P
Krea. Kli. (ml/dk/1,73)	-0,588	<0,001	-0,737	<0,001
Yaş (Yıl)	0,114	0,205	0,021	0,814
ADMA (µmol/l)	0,571	<0,001	1	-
FGF 21 (pg/ml)	1	-	0,571	<b>0,001</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-0,278	<b>0,002</b>	-0,205	<b>0,022</b>
Bel çevresi (cm)	-0,131	0,148	-0,103	0,253
Bel / Kalça oranı	-0,119	0,187	-0,045	0,616
Hemoglobin (g/dl)	-0,558	<0,001	-0,525	<0,001
Sedimentasyon (mm/saat)	0,353	<0,001	0,240	<b>0,007</b>
CRP (mg/dl)	0,337	<0,001	0,339	<0,001
LDL (mg/dl)	-0,032	0,720	-0,178	<b>0,047</b>
HDL (mg/dl)	-0,50	0,578	-0,219	<b>0,015</b>
TG (mg/L)	-0,025	0,781	0,001	0,991
T.Kolesterol (mg/dl)	-0,096	0,288	-0,267	<b>0,003</b>
BUN (mg/dl)	0,492	<0,001	0,683	<0,001
Kreatinin (mg/dl)	0,554	<0,001	0,721	<0,001
T.protein (g/dl)	-0,134	0,138	-0,334	<0,001
Albumin (g/dl)	-0,263	<b>0,003</b>	-0,352	<0,001
K(mEq/L)	0,355	<0,001	0,517	<0,001
Ca (mg/dl)	-0,185	<b>0,039</b>	-0,288	<b>0,001</b>
P (mg/dl)	0,372	<0,001	0,479	<0,001
CaxP	0,349	<0,001	0,379	<0,001
Saturasyon indexi (%)	0,184	<b>0,041</b>	0,325	<0,001
Ferritin (ng/ml)	0,590	<0,001	0,532	<0,001
TSH (uIU/ml)	-0,126	0,165	-0,054	0,550
PTH (pg/ml)	0,402	<0,001	0,431	<0,001
Sistolik Kan basıncı mmHg	0,234	<b>0,009</b>	0,231	<b>0,010</b>
Diastolik kan basıncı mmHg	0,208	<b>0,020</b>	0,200	<b>0,026</b>
V. Su oranı (%)	-0,413	<0,001	-0,385	<0,001
V.Yağ oranı (%)	0,246	<b>0,006</b>	0,120	0,185

Tüm olguların korelasyon analizinde serum FGF 21 düzeyi ile serum ADMA düzeyi ( $p<0,001$ ,  $r=0,570$ ), BUN ( $p<0,001$ ,  $r=0,492$ ), kreatinin ( $p<0,001$ ,  $r=0,554$ ), Sedimantasyon ( $p<0,001$ ,  $r=0,353$ ), CRP ( $p<0,001$ ,  $r=0,337$ ), PTH ( $p<0,001$ ,  $r=0,402$ ), vücut yağ oranı ( $r=0,246$ ,  $p=0,006$ ), ferritin ( $p<0,001$ ,  $r=0,590$ ), potasyum ( $p<0,001$ ,  $r=0,355$ ), fosfor ( $p<0,001$ ,  $r=0,372$ ) ve kalsiyum fosfor çarpımı ( $p<0,001$ ,  $r=0,349$ ) arasında pozitif yönde korelasyon varken; VKI ( $p=0,002$ ,  $r=-0,278$ ), kreatinin klirensi ( $p<0,001$ ,  $r=0,588$ ), kalsiyum ( $p=0,039$ ,  $r=-0,185$ ), albumin ( $p=0,003$ ,  $r=-0,263$ ), vücut su oranı ( $r=-0,413$ ,  $p<0,001$ ), hemoglobin ( $p<0,001$ ,  $r=-0,558$ ) ve hemotokrit ( $p<0,001$ ,  $r=-0,530$ ) arasında negatif korelasyon izlendi (Tablo 14-15).

Tüm olguların korelasyon analizinde ADMA düzeyi ile FGF 21 düzeyi ( $p<0,001$ ,  $r=0,570$ ), BUN ( $p<0,001$ ,  $r=0,683$ ), kreatinin ( $p<0,001$ ,  $r=0,721$ ), Sedimantasyon ( $p=0,007$ ,  $r=0,240$ ), CRP ( $p<0,001$ ,  $r=0,339$ ), PTH ( $p<0,001$ ,  $r=0,431$ ), ferritin ( $p<0,001$ ,  $r=0,532$ ), potasyum ( $p<0,001$ ,  $r=0,517$ ), fosfor ( $p<0,001$ ,  $r=0,479$ ), saturasyon indexi ( $P<0,001$ ,  $r=0,325$ ), kalsiyum fosfor çarpımı ( $p<0,001$ ,  $r=0,379$ ) arasında pozitif yönde korelasyon varken; VKI ( $p=0,002$ ,  $r=-0,205$ ), vücut su oranı ( $r=-0,385$ ,  $p<0,001$ ), kreatinin klirensi ( $p<0,001$ ,  $r=0,737$ ), kalsiyum ( $p=0,001$ ,  $r=-0,288$ ), albumin ( $p<0,001$ ,  $r=-0,352$ ), LDL kolesterol ( $p=0,047$ ,  $r=-0,178$ ), HDL kolesterol ( $p=0,015$ ,  $r=-0,219$ ) hemoglobin ( $p<0,001$ ,  $r=0,525$ ) ve hemotokrit ( $p<0,001$ ,  $r=-0,505$ ) arasında negatif korelasyon izlendi (Tablo 14-15).

**Tablo 15. Tüm KBY hastalarında FGF 21 ile ADMA ve metabolik parametreler arasındaki ilişki**

	FGF 21		ADMA	
	R	P	R	P
Krea. Kli. (ml/dk/1,73)	-0,422	<b>&lt;0,001</b>	-0,552	<b>&lt;0,001</b>
Yaş (Yıl)	0,114	0,205	0,021	0,814
ADMA (µmol/l)	0,361	<b>0,001</b>	1	-
FGF 21 (pg/ml)	1	-	0,361	<b>0,001</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-0,248	<b>0,023</b>	-0,144	0,192
Bel çevresi(cm)	-0,101	0,361	-0,049	0,656
Bel / Kalça oranı	-0,124	0,259	-0,022	0,842
KBY süresi (yıl)	0,327	<b>0,002</b>	0,586	<b>&lt;0,001</b>
Hemoglobin (g/dl)	-0,388	<b>&lt;0,001</b>	-0,252	<b>0,021</b>
Sedimentasyon (mm/saat)	0,158	0,151	-0,097	0,382
CRP (mg/dl)	-0,202	0,066	0,168	0,126
LDL (mg/dl)	0,063	0,569	-0,151	0,170
HDL (mg/dl)	0,134	0,225	-0,085	0,441
TG (mg/L)	-0,172	0,117	-0,197	0,073
T.Kolesterol (mg/dl)	0,019	0,862	-0,231	0,034
BUN (mg/dl)	0,209	0,056	0,423	<b>&lt;0,001</b>
Kreatinin (mg/dl)	0,341	<b>0,002</b>	0,541	<b>&lt;0,001</b>
T.protein (g/dl)	-0,051	0,645	-0,305	<b>0,005</b>
Albumin (g/dl)	-0,096	0,383	-0,162	0,141
K(mEq/L)	0,155	0,160	0,332	<b>0,002</b>
Ca (mg/dl)	-0,036	0,744	-0,131	0,235
P (mg/dl)	0,178	0,105	-0,274	<b>0,012</b>
CaxP	-0,201	0,067	0,200	0,069
Saturasyon indexi (%)	0,114	0,304	0,315	<b>0,003</b>
Ferritin (ng/ml)	0,481	<b>&lt;0,001</b>	0,380	<b>&lt;0,001</b>
TSH (uIU/ml)	-0,160	0,147	-0,066	0,553
PTH (pg/ml)	0,216	<b>0,049</b>	0,200	0,068
Sistolik Kan basıncı mmHg	-0,021	0,853	-0,192	0,081
Diastolik kan basıncı mmHg	0,070	0,528	-0,049	0,655
V. Su oranı %	-0,388	<b>&lt;0,001</b>	-0,364	<b>0,001</b>
V. Yağ oranı %	0,216	<b>0,048</b>	0,043	0,696

Çalışma modelimizde kontrol hastalarına da korelasyon analizi uygulandı. Kontrol hastalarında ADMA ve FGF21 düzeyleri ile diğer

parametreler arasında bakılan analizde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde herhangi bir ilişki saptanmadı (Tablo 18).

<b>Tablo 16. Kontrol grubunda FGF 21, ADMA ve metabolik parametreler arasındaki ilişki</b>				
	<b>FGF 21</b>		<b>ADMA</b>	
	<b>R</b>	<b>P</b>	<b>R</b>	<b>P</b>
<b>Krea. Kli. (ml/dk/1,73)</b>	0,310	0,052	-0,270	0,092
<b>Yaş (yıl)</b>	-0,159	0,326	0,204	0,207
<b>ADMA (µmol/l)</b>	0,127	0,435	1	-
<b>FGF 21 (pg/ml)</b>	1	-	0,127	0,435
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	0,039	0,809	0,026	0,871
<b>Bel çevresi (cm)</b>	0,090	0,580	-0,029	0,860
<b>Bel / Kalça oranı</b>	0,073	0,653	0,066	0,684
<b>Hemoglobin (g/dl)</b>	-0,012	0,941	0,131	0,420
<b>Sedimentasyon (mm/saat)</b>	0,023	0,890	0,115	0,481
<b>CRP (mg/dl)</b>	0,082	0,615	0,051	0,755
<b>LDL (mg/dl)</b>	0,099	0,545	0,139	0,392
<b>HDL (mg/dl)</b>	-0,202	0,212	0,024	0,883
<b>TG (mg/L)</b>	0,176	0,276	0,094	0,565
<b>T.Kolesterol (mg/dl)</b>	-0,068	0,676	0,181	0,263
<b>BUN (mg/dl)</b>	-0,190	0,241	0,175	0,281
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	-0,028	0,868	0,184	0,255
<b>T.protein (g/dl)</b>	-0,123	0,450	-0,190	0,241
<b>Albumin (g/dl)</b>	-0,018	0,913	-0,139	0,391
<b>K(mEq/L)</b>	-0,023	0,888	0,091	0,576
<b>Ca (mg/dl)</b>	0,046	0,779	-0,065	0,692
<b>P (mg/dl)</b>	0,177	0,275	0,174	0,284
<b>CaxP</b>	0,198	0,220	0,149	0,360
<b>Saturasyon indexi (%)</b>	0,014	0,929	-0,123	0,450
<b>Ferritin (ng/ml)</b>	-0,168	0,299	0,056	0,731
<b>TSH (uIU/ml)</b>	-0,131	0,421	-0,058	0,723
<b>PTH (pg/ml)</b>	0,144	0,374	0,162	0,317
<b>Sistolik Kan basıncı mmHg</b>	0,055	0,735	0,240	0,137
<b>Diastolik kan basıncı mmHg</b>	-0,062	0,702	0,157	0,332
<b>V. Su oranı %</b>	-0,504	0,739	-0,069	0,673
<b>V. Yağ oranı %</b>	-0,130	0,426	-0,188	0,246

**Tablo 17. Prediyaliz grubunda FGF 21 ile ADMA ve metabolik parametreler arasındaki ilişki**

	FGF 21		ADMA	
	R	P	R	P
Krea. Kli. (ml/dk/1,73)	-0,083	0,608	-0,175	0,274
Yaş	-0,047	0,772	0,113	0,480
ADMA (µmol/l)	-0,311	<b>0,048</b>	1	-
FGF 21 (pg/ml)	1	-	-0,311	<b>0,048</b>
BMI (kg/m2)	0,043	0,787	-0,049	0,760
Bel çevresi (cm)	0,237	0,135	-0,091	0,570
Bel / Kalça oranı	0,143	0,372	-0,80	0,621
Hemoglobin (g/dl)	-0,267	0,091	-0,004	0,982
Sedimentasyon (mm/saat)	0,176	0,272	0,095	0,553
CRP (mg/dl)	0,147	0,358	-0,003	0,984
LDL (mg/dl)	0,262	0,110	0,017	0,915
HDL (mg/dl)	0,116	0,469	0,149	0,354
TG (mg/L)	0,034	0,832	-0,134	0,403
T.Kolesterol (mg/dl)	0,253	0,110	0,020	0,902
BUN (mg/dl)	-0,004	0,978	0,111	0,489
Kreatinin (mg/dl)	-0,008	0,963	0,128	0,427
T.protein (g/dl)	0,263	0,097	0,041	0,799
Albumin (g/dl)	0,044	0,784	0,046	0,776
K(mEq/L)	-0,033	0,838	0,048	0,765
Ca (mg/dl)	-0,086	0,594	0,004	0,980
P (mg/dl)	0,031	0,847	0,014	0,931
CaxP	0,141	0,378	-0,001	0,997
Saturasyon indexi (%)	-0,074	0,647	-0,051	0,754
Ferritin (ng/ml)	0,203	0,202	-0,173	0,279
PTH (pg/ml)	-0,119	0,460	0,074	0,647
Sistolik Kan basıncı mmHg	-0,189	0,237	-0,300	0,057
Diastolik kan basıncı mmHg	-0,108	0,503	0,006	0,972
V. Su oranı %	-0,122	0,449	0,128	0,424
V. Yağ oranı %	0,265	0,094	-0,077	0,634

**Tablo 18. Hemodiyaliz grubunda FGF 21 ile ADMA ve metabolik parametreler arasındaki ilişki**

	FGF 21		ADMA	
	R	P	R	P
Yaş	0,337	<b>0,027</b>	-0,055	0,727
Krea. Kli. (ml/dk/1,73)	-0,135	0,387	-0,043	0,786
ADMA (µmol/l)	0,200	0,200	1	-
FGF 21 (pg/ml)	1	-	0,200	0,200
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0,221	0,155	0,073	0,642
Bel çevresi (cm)	-0,202	0,194	0,206	0,186
Bel / Kalça oranı	-0,235	0,129	0,131	0,404
Hemogloblin (g/dl)	-0,290	0,059	-0,073	0,644
Sedimentasyon (mm/saat)	0,436	<b>0,003</b>	0,098	0,530
CRP (mg/dl)	0,141	0,367	0,104	0,508
LDL (mg/dl)	0,090	0,565	-0,146	0,351
HDL (mg/dl)	0,411	<b>0,006</b>	0,050	0,749
TG (mg/L)	-0,362	<b>0,017</b>	-0,309	<b>0,044</b>
T.Kolesterol (mg/dl)	0,093	0,553	-0,240	0,121
BUN (mg/dl)	-0,054	0,733	0,282	0,067
Kreatinin (mg/dl)	-0,126	0,421	0,045	0,775
T.protein (g/dl)	0,243	0,116	0,002	0,992
Albumin (g/dl)	-0,005	0,975	-0,063	0,688
K(mEq/L)	-0,054	0,733	0,134	0,391
Ca (mg/dl)	0,176	0,258	0,038	0,807
P (mg/dl)	-0,039	0,804	0,036	0,821
CaxP	0,057	0,718	0,043	0,784
Saturasyon indexi (%)	-0,094	0,548	0,149	0,340
Ferritin (ng/ml)	0,252	0,102	-0,069	0,659
PTH (pg/ml)	0,039	0,803	-0,180	0,247
Sistolik Kan basıncı mmHg	0,030	0,850	-0,292	0,058
Diastolik kan basıncı mmHg	0,047	0,764	-0,303	<b>0,048</b>
V. Su oranı %	-0,196	0,208	-0,086	0,583
V. Yağ oranı %	0,210	0,177	0,076	0,627

## V. TARTIŞMA

Dünyada her yıl 1 milyon kişiden 50 - 250'si SDBY'ne girmektedir. 2010 yılında ABD'de 547.982 kişinin böbrek replasman tedavisi (diyaliz veya transplantasyon) aldığı rapor edilmiştir (133). Kronik böbrek yetmezliği, kronik seyirli böbrek hastalıklarında, ilerleyici nefron kaybı sonucunda böbrek fonksiyonlarının giderek bozulması ile ortaya çıkan, kalıcı GFR azalması ile kendini gösteren bir tablodur. Böbrek fonksiyon kaybı kritik bir düzeyi aşınca altta yatan nedenin giderilmesi, çoğu kez hastalığın ilerlemesini durduramamaktadır (134).

Diyabet ve HT , KBY'nin etiyopatogenezinde rol alan en önemli iki faktördür (1, 20) Çalışmamızda diyabetik hastalar çalışmaya alınmadığından KBY'li hastaların birincil etyolojik faktörlerine baktığımızda hipertansiyon, glomerüler hastalıklar ve amiloidozu ön planda görmekteyiz.

Kalp damar hastalığı, KBY'li hastalarda ölümün en önemli nedenidir (134-137). Bu hastalardaki artmış kalp damar hastalığı ve mortalite riski özellikle genç hastalarda rölatif olarak daha yüksektir ve bu durum böbrek hastalığının erken evrelerinde de ortaya çıkabilmektedir (135,138). Yaş, cinsiyet, ırk ve diyabet varlığı açısından düzeltme yapıldıktan sonra bile diyaliz hastaları arasında kalp damar hastalığı mortalite oranının sağlıklı popülasyondan 10-20 kat daha fazla olması böbrek yetmezliğinin kendisinin kalp damar hastalığı için önemli bir risk olduğunu göstermektedir (135).

Diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve ilerlemiş yaş gibi geleneksel risk faktörleri KBY'li hastalar arasında sık görülmesine rağmen, bu faktörler KBY'lilerdeki kalp damar hastalıklarının yüksek prevalansını açıklamada yeterli değildir (139, 140). Bu nedenle üremik kalp damar hastalıklarının patogenezini açıklamak için geleneksel olmayan risk faktörlerini araştırmak oldukça önemli bir araştırma sahası haline gelmiştir.

Endotel disfonksiyonu; fibrinolizis, düz kas hücre proliferasyonu, damarlarda vazodilatasyonun kaybı, endotelin düzenli fonksiyonlarının bozulmasında ve kalp damar hastalığı patogenezinde önemli bir role sahiptir (137, 139). Endotel disfonksiyonu gelişimi için bilinen geleneksel risk faktörleri; ileri yaş, erkek cinsiyet, aile öyküsü, sigara kullanımı, DM, hiperlipidemi, HT, obezite, stres ve sedanter yaşamdır (133, 135, 141, 142). Diyaliz hastalarında endotel disfonksiyonunun geleneksel risk faktörlerine ek olarak, üremi, hipoproteinemi, sekonder hiperparatiroidizm, anemi, vasküler kalsifikasyonlar, homosistein düzeylerinde artma, artmış CRP, kazanılmış hiperkoagulabilite ve ADMA gibi faktörlerin endotel disfonksiyonunu hızlandırdığı düşünülmektedir (35, 136, 141-145).

Endotel disfonksiyonu ve aterosklerozun birçok hastalığın gelişiminde rol oynaması, yüksek morbidite ve mortaliteye yol açması, bu konuya ilgiyi arttırmış, özellikle ateroskleroza bağlı komplikasyonları önleyebilmek ve bu konuda asemptomatik aşamadayken kolay uygulanabilir tetkiklerle tanı koyup gerekli önlemleri alabilmek son derece önem arzeder hale gelmiştir (142).

Endotel disfonksiyonuna bağlı gelişebilecek hastalıkların ortaya çıkmasını önlemek, bu hastalıkların geliştiği vakalarda ise aterogenezin durdurulması, hatta geriletilmesi risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasına bağlıdır (141, 142).

Bu çalışmada ayrıca endotel disfonksiyonunun güçlü bir belirteci olan serum ADMA düzeyi ile FGF 21 düzeylerinin ilişkisi incelendi. Lin Z. ve arkadaşları 2010 yılında 135 koroner arter hastası ile yaptıkları çalışmada koroner arter hastalarında FGF 21'in 3 kat arttığını göstermişlerdir (18). Literatürlerde birçok araştırmacı üremik hastalarda ADMA konsantrasyonlarının arttığını, kreatinin klirensi ile ADMA oranında negatif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (143, 177, 183, 188-192). Bizim



çalışmamızda da benzer şekilde ADMA seviyelerinin, sağlıklı bireylere oranla prediyaliz grubunda % 30, hemodiyaliz hastalarında ise seans öncesinde yaklaşık olarak %75' lik bir artış gösterdiği belirlenmiştir. Hemodiyaliz seansı sonrası ise yine diğer çalışmalara benzer şekilde (81-83) hemodiyaliz öncesine göre yaklaşık %37 düşüş göstermiştir (188-190). Çalışmamızda da kreatinin klirensi ile serum ADMA düzeyi negatif korelasyon göstermiştir. Bu bulgular kronik böbrek hastalarında kreatinin klirensi düştükçe endotel disfonksiyonunun, dolayısıyla kalp damar hastalığı risklerin arttığını işaret etmektedir. Hemodiyaliz seansı sonrası serum ADMA düzeylerinin düşmesi ise yeterli diyaliz, daha sık yada daha uzun diyaliz seanslarının kalp damar hastalığı morbidite ve mortaliteyi neden azalttığına dair bir ipucu oluşturmaktadır. ADMA düzeylerinin uzun süre düşük düzeylerde tutulabilmesi endotel disfonksiyonunu, dolayısıyla kalp damar hastalığı riskini azaltıyor olabilir.

FGF 21, güçlü antidiyabetik özelliklerinin olduğu bilinen yeni bir hepatoadipokindir (16, 113-115). FGF 21'in insanlardaki etkileri ile ilgili bilgiler sınırlı olduğu gibi, kronik böbrek hastalarında hastalık patofizyolojisindeki yeri ile ilgili çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Stein ve arkadaşları FGF 21'in kronik hemodiyaliz hastalarında kontrol grubuna göre 15 kat arttığını, GFR>50 ml/dk olan diyabetik bireylerde de kreatinin ve GFR düzeylerinin dolaşımdaki FGF 21 düzeyinin bağımsız birer belirleyicisi olduğunu ileri sürmüşlerdir (17). Aynı çalışmada FGF21 ile BMI, kreatinin düzeyi, açlık glukozu, bel kalça oranı ile pozitif korele, kreatinin klirensi, LDL kolesterol ile negatif korele saptanmıştır. Periton diyaliz hastalarında yapılmış bir çalışmada ise FGF 21 düzeylerinin kontrol grubuna göre 8 kat arttığı, inflamasyon ve insülin direnci ile pozitif korelasyon, reziduel böbrek fonksiyon ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (195). Bu sonuç FGF 21'in de endotel disfonksiyonu ile ilişkili olabileceğini akla getirmektedir.

Yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz bulgulara göre, Stein ve

arkadaşlarının çalışmalarına benzer şekilde; KBY'li bireylerin FGF21 seviyeleri ile sağlıklı bireylerin FGF21 seviyeleri kıyaslandığında, sağlıklı bireylere göre prediyaliz grubunda yaklaşık 5 kat, hemodiyaliz grubunda ise yaklaşık 11 kat yüksek saptanmıştır. Böbrek yetmezliğindeki bu artış Stein ve arkadaşlarının da öne sürdüğü gibi FGF 21 klirensinde azalma, metabolik olarak kompensatuar bir artış veya FGF 21 direnci ile ilişkili olabilir (17). Hemodiyaliz sonrası ise ortalama FGF21 düzeyi ilginç olarak hemodiyaliz öncesine göre %30 oranında artmış olarak saptandı. Bu da Stein ve arkadaşlarının basılı olmayan bir çalışmalarında 2 yıl sonra HD hastalarında tekrar serum FGF 21 düzeyleri bakıldığında anlamlı artış olduğunu saptamışlar ve FGF 21'in diyalize uğramadığını öne sürmüşlerdir (17). Bizim çalışmamızda FGF 21 düzeyleri diyaliz öncesi ve sonrası çalışılmış olup, hemodiyaliz seansı sonrası FGF 21 düzeylerindeki artışın ultrafiltrasyon sonrası oluşan hemokonsantrasyon ve/veya serum ADMA düzeyindeki azalma ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda tüm olgular bir arada veya KBY hastaları kendi içinde değerlendirildiğinde serum FGF 21 düzeylerinin serum ADMA düzeyleri ile güçlü pozitif korelasyon gösterdiği saptandı. Kontrol, prediyaliz ve hemodiyaliz grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise yalnızca prediyaliz grubunda FGF 21 ile ADMA düzeyleri arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Bu çelişkili sonuç gruplarımızda olgu sayısının düşük olmasına bağlı olabilir.

Hipertansiyonun ve özellikle sistolik kan basıncının gerek BRT alan hastalarda gerekse genel popülasyonda ateroskerozu hem başlatıcı hem de hızlandırıcı etkilerinin olduğu gösterilmiştir (159). Literatürde serum ADMA düzeyi ile hipertansiyon ve böbrek sodyum atılımında azalma ilişkili bulunmuştur (199, 200). Kan basıncı regülasyonunun sağlanması ile aterosklerotik KDH sıklığı ve uç organ hasarı sıklığı azalmaktadır (159-161). Çalışmamızda gruplar arasında HT oranları yönünden farklılık mevcuttu.

Kontrol grubunda hipertansif hasta yok idi. Prediyaliz hastalarının %71'i, diyaliz hastalarının %69'u hipertansif idi. Porush ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada kronik böbrek yetmezliği hastalarının %83 ünde hipertansiyon olduğu saptanmıştır (162). Ridao ve arkadaşlarının yaptığı 1921 hasta içeren çalışmada ise bu oranın % 80 olduğu görülmüştür (163). Çalışmamızda, ortalama FGF 21 düzeylerinin hipertansiflerde hipertansif olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı. Yine serum ADMA düzeyleri de hipertansiflerde hipertansif olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı. Bu sonuçlar FGF 21'in ADMA gibi endotel disfonksiyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Endotel disfonksiyonu ile yakın ilişkili olduğu bilinen malnütrisyon ise KBY hastalarında %23-76 oranında sık görülen bir problemdir (196-198). Hemodiyaliz hastalarında görülen malnütrisyonun %10'u ciddi, %30 kadarı ise orta dereceli malnütrisyonudur (197, 198) Zhang ve arkadaşları metabolik sendromlu hastalarla yaptıkları çalışmada FGF 21'in BMI ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (131). Diğer bir çalışma PD hastaları ile yapılmış olup BMI ile FGF 21 arasında ilişki olmadığı görülmüştür (195). Dostalova ve arkadaşlarının çalışmasında ise anoreksiya nevrozalı hastalarda FGF 21 düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada hastaların tedavi öncesine göre tedavi sonrasında FGF 21 düzeylerinin azaldığı görülmüştür (132). Yapılan hayvan deneylerinde de uzun süreli açlıkta FGF 21'in arttığı gösterilmiştir (115-117). Bizim çalışmamızda diğer çalışmaların aksine FGF 21 ile BMI arasında negatif korelasyon saptandı. Vücut yağ oranı ile FGF 21 tüm olgular birarada değerlendirildiğinde ve KBY hastaları incelendiğinde anlamlı pozitif korelasyon izlendi ancak alt grup analizinde korelasyon saptanmadı. Zhang ve arkadaşları benign nedenlerle abdominal cerrahi geçiren hastalardan alınan adipoz doku örneklerinden FGF 21 gen ekspresyonu çalışmışlar ve subkutan yağ dokusunda FGF 21 mRNA ekspresyonu ile serum FGF 21 düzeyleri arasında pozitif ilişki bulmuşlardır (131). FGF 21 ile ilişkili olan asıl faktör BMI değil vücut yağ oranı olabilir.

Çalışmamızdaki farklı sonuçların bir diğer nedeni hem KBY'nin farklı evrelerinde hem de farklı diyaliz modalitelerinin metabolik parametreler, vücut su oranı ve üremik toksinler ile farklı etkileşiminden kaynaklanıyor olabilir. Ancak daha net ilişkileri ortaya kayabilmek için daha fazla sayıda olguyla yapılmış çalışmalar gerekmektedir.

Lipid metabolizma bozukluğu ve dislipidemi tüm böbrek hastalığı formlarında sık karşılaşılan bir sorundur (164). Üremik ortamın etkisiyle lipoprotein konsantrasyon ve kompozisyonlarında değişiklikler meydana gelmektedir (164-166). Lipoproteinlerin oksidasyonunun çeşitli mekanizmalarla ateroskleroza hızlandırdığı iyi bilinmektedir (166). SDBY'de en yaygın lipid anormalliği serum TG seviyelerinde artış ve HDL düzeylerinde azalmadır. Ayrıca LDL, IDL, VLDL ve Apo B'nin serumda düzeyleri de artmaktadır (165). Bu aterojenik partiküllerin artışı böbrek hastalığının ilerlemesine de katkıda bulunmaktadır. Lin ve Zhang FGF 21'in koroner arter hastalığı ve metabolik sendrom olan bireylerde yüksek olduğunu saptanmışlar, FGF 21'in TG düzeyi ile pozitif, HDL ve HDL'nin major protein komponenti olan apolipoprotein A1 düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiğini bulmuşlar (18, 131). Coen ve arkadaşlarının hemodiyaliz hastalarında yaptığı çalışmada ADMA ile total kolesterol, hdl düzeylerini negatif korelasyon saptamışlardır (205). Diğer çalışmalarda olduğu gibi tüm gruplar karşılaştırıldığında HDL düzeyleri arasında fark vardı. Bu farklılığın hemodiyaliz grubundan kaynaklandığı görüldü ve kontrol grubuna göre HDL düzeyi ile anlamlı olarak düşük izlendi. Tüm olgular birlikte incelendiğinde serum total kolesterol, LDL ve HDL düzeyi ile serum ADMA düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı. Çalışmamızda ayrı ayrı kontrol grubu ve tüm KBY grubunda total kolesterol, TG ve LDL ile FGF21 ve ADMA düzeyleri arasında korelasyon saptamadık. Hemodiyaliz hasta grubu ayrı değerlendirildiğinde FGF 21 ile HDL arasında pozitif korelasyon vardı. Çalışmamızda gruplar arasında tutarlı sonuçların elde edilememesi örneklem sayısının az olmasına bağlı olabilir.

C-reaktif protein karaciğer tarafından sentezlenen bir akut faz proteinidir ve sentezi başlıca akut faz sitokini olan IL-6 salınımı ile uyarılır (168, 169). Son yıllardaki çalışmalarda ateroskleroz ile inflamasyonun yakın ilişkili olduğu görüşü hakim olup, bir çok çalışmada aterosklerotik göstergelerle CRP'nin yakın ilişkisinin olduğu bildirilmiştir (168-170). CRP gibi akut faz reaktanların artmasıyla karakterize olan kronik inflamasyon SDBY hastalarında kalp damar hastalığı ve mortalite göstergesi olarak kabul edilmektedir (168-171). Çalışmamızda serum CRP düzeyleri kontrol grubuna göre prediyaliz ve hemodiyaliz grubunda anlamlı orandayüksek bulundu. Ayrıca total kohortta yapılan korelasyon analizinde CRP ile FGF21 ve ADMA arasında pozitif korelasyon olduğu ortaya çıkmıştır. Bu bulgumuz inflamasyon-ateroskleroz hipotezi ile uyumludur. Yakın dönemde CRP'nin aterosklerozun ilerleme hızı ile daha çok ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (169). Zocalli ve ark. bazal dönemde CRP ile IMK'yi çok değişkenli analizde ilişkisiz bulurken, zaman içinde IMK değişiklikleri CRP ile ilişkili bulunmuştur (168). Diğer bir inflamasyon göstergesi olan sedimantasyon düzeyleri kontrol grubuna göre prediyaliz ve hemodiyaliz grubunda anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır. Tüm olgular değerlendirildiğinde CRP ve ESR ile ADMA ve FGF21 arasında aynı yönde güçlü bir ilişki saptandı. Bu sonuç FGF 21'in endotel disfonksiyonu yanı sıra inflamasyon ile de ilişkisinin olduğuna işaret etmektedir.

Diyaliz tedavisi gören hastalarda hipotalbüminemi sıklığı ile kardiyak mortalite ve morbiditede artış olduğu literatürde bildirilmektedir (172). Bu hasta grubunda beslenmenin yetersizliği, özellikle de protein alımındaki yetersizlik serum albümin seviyelerindeki düşüklüğü açıklamak için tek başına yeterli değildir. Sistemik inflamatuvar cevap, albüminin ekzojen kaybı ve volüm ekspansiyonu bu hasta grubunda hipotalbümineminin önemli sebepleri arasındadır. Akut faz reaktanı olan albümin düzeyleri ile akut inflamasyon göstergeleri CRP ve IL 6 düzeyleri arasında ters bir ilişki vardır (174). SDBY hastalarında inflamatuvar bir sürecin varlığı hem albümin sentezinde azalmaya yol açar hem de albüminin fraksiyone katabolizma hızını artırır. Böylece

hipoalbuminemi gelişmesine yol açar. Ross ve ark. çalışmalarında albumin düzeylerinde düşme ile birlikte Lipo (a) ve apo B düzeylerinde artış tespit etmişlerdir (173). Bu nedenle hipoalbuminemi endotel disfonksiyonunu artırır (173). Lowrie ve ark. 12,000 HD hastasını 1 yıl takip ederek yapmış olduğu bir çalışmada serum albumin düzeyini mortalitenin en önemli göstergesi olarak bulmuştur (175). Çalışmamızda prediyaliz ve hemodiyaliz grubunda kontrol grubuna göre serum albumin düzeyleri daha düşüktü. Endotel disfonksiyonu ve aterosklerozda önemli faktörlerden olan hipoalbuminemi için, hem KBY hem de hemodiyaliz grupları ayrı ayrı incelendiğinde korelasyon saptanmaz iken total kohortta albumin düzeyi ile FGF 21 ve ADMA arasında negatif yönde kuvvetli korelasyon bulundu. Serum albumin düzeyi ile negatif korelasyon göstermesi inflamasyon FGF21 ilişkisini ortaya koyan diğer bir bulgudur.

KBY'li hastalarda en önemli ölüm nedeni olan kalp damar hastalığının öncüsü olan sol ventrikül hipertrofisini ve mortaliteyi, aneminin arttırdığı gösterilmiştir (194). Yamauchi ve arkadaşlarının çalışmasında zebra balıklarında FGF 21'in hematopoezi arttırdığı gösterilmiştir (193). Çalışmamızda hemoglobin değerleri prediyaliz ve hemodiyaliz gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük idi. FGF 21 ile hemoglobin değerleri arasında negatif korelasyon vardı. Yine ADMA ile de benzer şekilde hemoglobin değerleri negatif koreleydi. Anemisi olan KBY hastalarında FGF 21 kompensatuar olarak artıyor olabilir. Anemik hastalarda kalp damar hastalığı mortalitesinin artmasında kompensatuar olarak artmış olan FGF 21 düzeyleri ile ilişkili endotel disfonksiyonu ve inflamasyon etkili olabilir.

Hiperparatiroidi, hiperfosfatemi ve artmış Ca x P değeri hemodiyaliz hastalarında endotel disfonksiyonu ve artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (35, 136, 201). Böbrek yetmezliğinde hiperfosfateminin yeterli şekilde kontrol edilmesi mortalitenin azaltılması açısından önemlidir (202). Serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinin çarpımının (Ca x P) yüksekliği ile birlikte hiperfosfatemi, plazma ve doku pH değişiklikleri ve sekonder hiperparatiroidi,

kronik böbrek yetersizliğinde doku kalsifikasyonu oluşumunda en önemli risk faktörleridir (203). Üremik hastalarda koroner plaklar daha labil ve rüptüre yatkındır, fakat bu hastalarda asıl dikkati çeken koroner arterlerdeki hiperfosfatemi-hiperparatiroidi etkisiyle oluşan yaygın kalsifikasyondur (203). Coen ve arkadaşlarının 79 hemodiyaliz hastası ile yaptıkları çalışmada kalp damar hastalığı risk faktörü olarak serum ADMA düzeyinin PTH ve kalsiyum-fosfor çarpımı ve ile güçlü korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (204). Çalışmamızda tüm olgular değerlendirildiğinde serum ADMA ve FGF 21 düzeyleri kalsiyum fosfor çarpımı ve serum PTH düzeyleri ile kuvvetli pozitif korelasyon göstermiştir. Bu bulgular FGF 21'in endotel disfonksiyonu ve kalp damar hastalığı riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Literatürdeki diğer çalışmalar ve bizim bulgularımız karşılaştırıldığında, çalışma grupları arasında beslenme, coğrafi dağılım, ırk ve genetik özellikler farklı olmasına rağmen benzer sonuçlar gözlenmiştir. Bulgularımız, FGF 21 düzeylerindeki artış ile endotel disfonksiyon göstergesi olan ADMA ve diğer kalp damar hastalığı risk faktörleri olan anemi, hipoalbuminemi, yüksek CRP düzeyleri, yüksek kan basıncı düzeyleri arasında yakın ilişki olduğuna işaret etmektedir. Bu çalışmayla ilk defa FGF 21'in kronik böbrek hastalarında endotel disfonksiyon göstergesi olan ADMA ile ilişkisi ortaya konmuştur. Ancak tüm olgular yerine yalnızca KBY hastaları değerlendirmeye alındığında diğer kalp damar hastalığı risk faktörleri olan anemi, serum albumin değeri, CRP ve kan basıncı ile ilişki bulunamamıştır. Bunun sebebinin büyük ihtimalle çalışmamızın küçük gruplarda yapılmış olması olduğu kanaatindeyiz. FGF 21 üzerinde yapılacak olan daha geniş çaplı çalışmaların kalp damar hastalığı, anemi ve malnütrisyon tedavisine ışık tutacağına inanıyoruz.

## VI. SONUÇLAR

- 1- FGF 21 ve ADMA serum konsantrasyonları hem prediyaliz hemde diyaliz aşamasındaki KBY hastalarında normal böbrek fonksiyona sahip kontrol hastalarına göre yüksektir.
- 2- FGF 21 ve ADMA kreatinin ve böbrek yetmezliği süresi ile pozitif yönde GFR ile negatif yönde korelasyon göstermektedir.
- 3- FGF 21 ve ADMA hemoglobin, serum kalsiyum ve serum albumin düzeyi ile negatif yönde, paratiroid hormon ve kalsiyum fosfor çarpımı ile pozitif korelasyon göstermiştir.
- 4- FGF 21 ve ADMA düzeyleri hipertansif böbrek yetmezlikli hastalarda hipertansif olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır.
- 5- Günümüzde inflamasyon ve endotel disfonksiyonunda önemli bir belirteç olarak kabul edilen CRP, ADMA ve FGF 21 ile pozitif korelasyon göstermiştir.
- 6- FGF 21, BMI ile ilişkili bulunmayıp, vücut su oranı ile negatif, vücut yağ oranı ile ise pozitif korelasyon saptanmıştır.
- 7- Hemodiyaliz grubundaki olguların HDL kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır.
- 8- FGF 21 düzeylerindeki artış ile endotel disfonksiyon göstergesi olan ADMA ve diğer kalp damar hastalığı risk faktörleri olan anemi, hipoalbuminemi, yüksek CRP düzeyleri, yüksek kan basıncı düzeyleri arasında ilişki vardır.



## VII. ÖZET

### KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE FİBROBLAST GROWTH FAKTÖR 21 İLE İLİŞKİSİ

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda endotel disfonksiyonuna yol açan nedenler halen tam olarak açıklanamamıştır. Bu çalışma ile KBY olan hastalarda endotel disfonksiyonu göstergesi olan serum ADMA düzeyi ile yeni bir adipokin olan FGF 21 ve KBY hastalarında kalp damar hastalığının mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiş olan diğer biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Çalışmaya 6 aydır bilinen KBY'si olan ve GFH'ı 60ml/dk'nın altında olan 41 olgu, 6 aydır hemodiyaliz programında olan 43 olgu ve bilinen hastalığı olmayan 40 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Tüm olguların kan basıncı, antropometrik ölçümleri alındı. Serum biyokimyasal tetkikleri, PTH, ADMA ve FGF 21 düzeyi çalışıldı.

FGF 21 düzeylerinin KBY olgularında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu, hemodiyaliz seansının FGF 21 düzeylerini arttırdığı izlendi. Serum FGF 21 düzeyi ile kronik böbrek yetmezliği süresi, vücut yağ oranı, serum ADMA düzeyi, kreatinin, CRP, kalsiyum fosfor çarpımı ve PTH arasında pozitif yönde korelasyon varken; VKI, vücut su oranı, albumin, kreatinin klirensi ve hemoglobin arasında negatif korelasyon izlendi.

Bulgularımız, FGF 21 düzeylerindeki artış ile ADMA ve diğer kalp damar hastalığı risk faktörleri olan anemi, hipoalbuminemi, yüksek CRP düzeyleri, yüksek kan basıncı düzeyleri arasında yakın ilişki olduğuna işaret etmektedir. Bu çalışmayla ilk defa FGF 21'in kronik böbrek hastalarında endotel disfonksiyon göstergesi olan ADMA ile ilişkisi ortaya konmuştur.

Ancak tüm olgular yerine yalnızca KBY hastaları değerlendirmeye alındığında diğer kalp damar hastalığı risk faktörleri olan anemi, serum albumin değeri, CRP ve kan basıncı ile ilişki bulunamamıştır. Bunun sebebinin büyük ihtimalle çalışmamızın küçük gruplarda yapılmış olması olduğu kanaatindeyiz. FGF 21 üzerinde yapılacak olan daha geniş çaplı çalışmaların kalp damar hastalığı, anemi ve malnütrisyon tedavisine ışık tutacağına inanıyoruz.

## VIII. SUMMARY

### ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CRONIC KIDNEY FAILURE AND ITS RELATION WITH FIBROBLAST GROWTH FACTOR 21

The reasons leading to endothelial dysfunction in patients with cronic kidney disease (CKD) haven't been explained satisfactorily yet. Through this study, the relation of the serum ADMA level , an indicator of endotel dysfunction in patients with CKD, with FGF21, which is a new adipokinine, and other biochemical parameter which are related to cardiovascular mortality are investigated.

Fourty one cases, having CKD for the last 6 months and having GFR below 60 ml /min. Fourty three cases, hemodialysis treatment for the last 6 months, and 40 health volunteers were included to the study. Blood pressure of all subjects was examined and antropometric evoluotionwas performed. Serum biochemical tests, PTH, ADMA and FGF21 levels were studied.

FGF 21 levels were found to be high in CRD cases in comparison with the control group, and FGF 21 levels were increased after HD seansion. While there was a positive correlation between the serum FGF 21 levels and duration of CKD, body-fat ratio, serum ADMA level, creatinine, CRP, calcium phosphorus product and PTH, a negative correlation was observed with the BMI, body water ratio, albumin, creatinine clearance and hemoglobine.

These results suggested that there was a close relation between, serum FGF 21 level and ADMA, and other cardiovascular risk factors such as anemia hypoalbuminemia, high CRP levels and elevated blood pressure. With this study the relationship between FGF 21 and ADMA, an indicator of endothelial dysfunction in CKD patients was determined for the first time.

However, when CRF patients rather than all cases are evaluated, no relation is found with the other cardiovascular risk factors like anemia, serum albumine level, CRP and blood pressure. We thought that it was because the study has been carried out in small group. We believe that a larger scale study which will be done on FGF 21 will put a light on cardiovascular disease , anemia and malnutrition remedies.

## IX. KAYNAKLAR

1. Türkiye’de Nefroloji-Dializ ve Transplantasyon kayıtları. TND. 2008
2. Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. Am J Med Sci. 2003; 325:163-7.
3. Paparello J, Kshirsagar A, Batlle D. Comorbidity and cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. Semin Nephrol. 2002; 22:494-506.
4. Dayal S, Lentz SR. ADMA and hyperhomocysteinemia. Vasc Med 2005;10:27-33.
5. Lentz SR, Rodionov RN, Dayal S. Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular risk: the potential role of ADMA. Atheroscler Suppl 2003;4:61-5.
6. Siekmeier R, Grammer T, Marz W. Role of Oxidants, Nitric Oxide and Asymmetric Dimethylarginine in Endothelial Function. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2008;13:279-97.
7. Tran CT, Leiper JM, Vallance P. The DDAH/ADMA/NOS pathway. Atheroscler Suppl 2003;4:33-40.
8. Boger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. Cardiovasc Res 2003;59:824-33
9. Keough-Ryan T, Hutchinson T, MacGibbon B, et al. Studies of prognostic factors in end-stage renal disease: an epidemiological and statistical critique. Am J Kidney Dis.2002;39:1196-1205.
10. Jaradad MI, Molitoris BA. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. Semin Nephrol. 2002;22:459-73.
11. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. Hypertension. 2001; 38: 938-42
12. Wang AY, Wang M, Woo J, et al. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. J Am Soc Nephrol.

2003;14: 159-68.

13. Goodman WG, Goldin, J, Kuizon, BD et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1478-83

14. Itoh N, Ornitz DM. Functional evolutionary history of the mouse Fgf gene family. *Dev Dyn* 2008;237:18–27.

15. Goetz R, Beenken A, Ibrahimi OA, et al. Molecular insights into the klotho dependent, endocrine mode of action of fibroblast growth factor 19 subfamily members. *Mol Cell Biol* 2007;27:3417–28.

16. Kharitonkov A, Shiyanova TL, Koester A, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest* 2005;115:1627–35.

17. Stein S, Bachmann A, Lossner U, et al. Serum Levels of the Adipokine FGF21 Depend on Renal Function. *Diabetes Care.* 2009; 32:126–128.

18. Lin Z, Wu Z, Yin X, et al. Serum levels of FGF 21 are increased in coronary heart disease patients and are independently associated with adverse lipid profile. *Plos one* 5(12):e15534. Doi:10.1371/journal.pone.0015534. 2010.

19. Sahin İ. Kronik böbrek yetmezliğinde çölyak hastalığı prevalansı ve çölyak hastalığı saptanan olgularda çölyak hastalığının beslenme parametreleri, anemi ve sekonder hiperparatiroidi üzerine etkileri. Yan dal uzmanlık tezi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı. Tez Yürütücüsü: Doç.Dr. Reha Erkoç, Van 2004.

20. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:1–266

21. Akoğlu E, Süleymanlar G. Kronik Böbrek Yetmezliği -Son Dönem Böbrek Yetmezliğinin Tedavisi. *Temel İç Hastalıkları.* 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi 2003; 1298-1338.

22. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single - pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4:1205-1213

23. Akpolat T. Utař C. Renal replasman tedavisi, diyaliz hakkında genel bilgiler, hemodiyaliz. In Akpolat T. Utař C. Süleymanlar G. (eds) Nefroloji El Kitabı 4. Baskı Nobel Yayınevi, İstanbul, 2007: 324–339.
24. Akpolat T, Utař C, Hemodiyaliz, Hemodiyaliz Hekimi El kitabı 2001:15–22.
25. Utař C. Akpolat T. Diyaliz Genel Bilgileri, Akpolat T. Utař C.(eds) Hemodiyaliz Hemřire El Kitabı 3. Baskı, Güzel Sanatlar Matbaası A.S, İstanbul 2001: 29–38.
26. Lewis SM, Collier IC, Heitkemper M. Nursing Assesment And Management. Medical Surgical Nursing Assesment And Management Of Clinical Problems, osby, Fourty Edition, 2000:1392–1401.
27. ınar MS. Hemodiyaliz Komplikasyonları Akoğlu E. ınar MS, Tuđlular S. Ve ark. Hemodiyaliz El Kitabı, Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüđü, Ankara, 2000:27–60.
28. Daugirdas JT, Blake GP, Ing TS. Diyaliz El Kitabı. Bozfakıoğlu S (cev. ed.). Ankara, Güneş Kitabevi, 2003:281 -330.
29. Levy J, Morgan J, Brown E. Oxford Diyaliz El Kitabı. Uslan I (cev. ed.), İstanbul, Nobel Kitabevi, 2002:262-300
30. Akıek F. Renal replasman tedavisi, sürekli ayaktan periton diyaliz (SAPD), In Akpolat T. Utas C. Süleymanlar G. (eds) Nefroloji El Kitabı 4. baskı. Nobel Yayınevi, İstanbul, 2007: 340–348.
31. Yenicesu M. Böbrek Transplantasyonu, Arık N.(eds) Nefroloji 1.Baskı Deniz Matbaacılık İstanbul 2001: 251–267.
32. Carpenter CB, Milford EL, Sayegh M.H Böbrek yetmezliği tedavisinde transplantasyon, Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL et al (eds) Harrison İç Hastalıklar Prensipleri (ev. Edit: Yahya Sağlıker) Cilt 2 Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Sti, McGraw Hill Co, İstanbul 2004: 1567–1572.
33. Ecder T, Akpolat T. Renal replasman tedavisi, Renal Transplantasyon. Akpolat T. Utas C. Sleymanlar G. (eds) Nefroloji El Kitabı 4. baskı. Nobel Yayınevi, İstanbul, 2007: 349–364.
34. Menso J. Nube. The acute phase response in chronic haemodialysis

patients: a marker of cardiovascular disease ?. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:19-23.

35. Culeton BF, Larson MG, Wilson PW, et al. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int.* 1999;56:2214-9.

36. Garg AX, Clark WF, Haynes RB, House AA. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I. *Kidney Int.* 2002;61:1486-94.

37. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003; 42:1050–1065.

38. Gottlieb AI, Langille BL, Wong MK, Kim DW. Structure and function of the endothelial cytoskeleton. *Lab Invest* 1991; 65: 123-137.

39. Vanhoutte PM, Rubanyi GM, Miller VM, Houston DS. Modulation of vascular smooth muscle contractions by the endothelium. *Annu Rev Physiol* 1986; 48: 307-20.

40. Herrmann J, Lerman A. The endothelium: Dysfunction and beyond. *J Nuc Cardiol* 2001;8: 197-206.

41. Emre M, Şan M. Endoteldeki iyon kanalları ve işlevleri. *Erciyes Tıp Dergisi* 2004; 26:169-183.

42. Schini VB, Vanhoutte PM. Endothelium-derived vasoactive factors. In *Trombosis and Hemorrhage*. Ed: J Loscal 20, I Schafer Blackwell Scientific Publications, Oxford.1994: 349-67.

43. Stemerman MB, Colton C, Morell E. Perturbations of the endothelium. In *Progress in Hemostasis and Thrombosis* Ed:T.H.Spact. 1984: 289-324.

44. Lefter AM, Lefter DJ. The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischemia-reperfusion. *Cardiovasc Res* 1996;32: 743-51.



45. Pothula A, Serebruany VL, Gurbel PA, et al. Pathophysiology and therapeutic modification of thrombin generation in patients with coronary artery disease. *Eur J Pharmacol* 2000; 402:1-10.
46. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43.
47. Koller A, Kaley G. Shear stress dependent regulation of vascular resistance in health and disease : role of endothelium. *Endothelium* 1996; 4: 247-72.
48. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholin. *Nature* 1980;228: 373-76.
49. Şan M. Yaşamın Gizli Gücü Endotel ve Sistemlerimiz. Printaş Basım A.Ş. İstanbul 2005:2-306
50. Kinlay S, Behrendt D, Wainstein M, et al. Role of endothelin-1 in the constriction of human atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 2001; 104:1114-18.
51. Drexler H. Factors involved in the maintenance of endothelial function. *Am J Cardiol* 1998; 82: 20-22.
52. Myauchi T, Masaki T. Pathophysiology of endothelin in the cardiovascular system. *Annu Rev Physiol* 1999; 61: 391-415.
53. Levin ER. Endothelins. *N Eng J Med* 1995;333: 356-63.
54. Ortega Mateo A, de Artinano AA. Highlights on endothelins. *Pharmacol. Res* 1997; 36: 339-51.
55. Mayes MD. Endothelin and endothelin receptor antagonists in systemic rheumatic disease. *Arthr and Rheum* 2003;4: 1190-99.
56. Born GVR, Scwartz CJ. Vascular endothelium:Physiology Pathology and Therapeutic Opporunities. Stuttgart, Schattauer . 1977. 123:130-80
57. Zouki C, Baron C, Fournier A, Filep JG. Endothelin –1 enhances neutrophil adhesion to human coronary artery endothelial cells. Role of ET(A) receptors and platelet-activating factor. *Br J Pharmacol* 1999; 127: 969-79.

58. Lijnen HR, Collen D. Mechanism of plasminogen activation by mammalian plasminogen activators. *Enzyme* 1988; 40: 90-96.
59. Michiels C. Endothelial cell functions. *J Cell Physiol* 2003; 196: 430-43.
60. Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, et al. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in flk-1-deficient mice. *Nature* 1995; 376: 62-66.
61. Drexler H, Zeiher AM. Endothelial function in human coronary arteries in vivo. *Hypertension* 1991; 18: 90-99.
62. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-26.
63. Fleming I, Busse R. Control and consequences of endothelial nitric oxide formation. *Adv Pharmacol* 1995; 34: 187-206.
64. Schiffrin EL: A critical review of the role of endothelial factors in the pathogenesis of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001; 38:3-6.
65. Verma S, Anderson TJ: Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; 105: 546-549.
66. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endotheliumdependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med*, 1990; 323: 22-27.
67. Park JB, Charbonneau F, Schiffrin EL. Correlation of endothelial function in large and small arteries in human essential hypertension. *J Hypertens*, 2001. 19: 415-420.
68. Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation.* 2000; 101: 1653-1659
69. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertens*, 2001; 19: 921-930.

70. Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, et al. Oral antioxidant therapy improves endothelial function in type 1 but not type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003; 285: 2392–2398.

71. Endemann D, Pu Q, De Ciuceis C, et al. Persistent remodeling of resistance arteries in type 2 diabetic patients on antihypertensive treatment. *Hypertension*, 2004; 43: 399–404.

72. Monnick SH, van Haelst PL, van Boven AJ, et al. Endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease: A comparison of three frequently reported tests. *J Investig Med*, 2002; 50: 19–24.

73. Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S, et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: Role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation*, 2002; 106: 3073–3078.

74. Bolton CH, Downs LG, Victory JG, et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: Roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant*, 2001; 16: 1189–1197.

75. Thambyrajah J, Landray MJ, McGlynn FJ, et al. Abnormalities of endothelial function in patients with predialysis renal failure. *Heart*, 2000; 83: 205–209.

76. Yildiz A, Oflaz H, Pusuroglu H, et al. Left ventricular hypertrophy and endothelial dysfunction in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2003; 41: 616–623.

77. Taddei S, Viridis A, Mattei P, et al. Defective Larginine- nitric oxide pathway in offspring of essential hypertensive patients. *Circulation*, 1996; 94: 1298–1303

78. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 1992; 340: 1111–1115.

79. Engler MM, Engler MB, Malloy MJ, et al. Antioxidant vitamins C and E improve endothelial function in children with hyperlipidemia:

Endothelial Assessment of Risk from Lipids in Youth (EARLY) Trial. *Circulation*, 2003; 108: 1059–1063.

80. Raitakari M, Ilvonen T, Ahotupa M, et al. Weight reduction with very-low-caloric diet and endothelial function in overweight adults: Role of plasma glucose. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004; 24: 124–128.

81. Viridis A, Ghiadoni L, Cardinal H, et al. Mechanisms responsible for endothelial dysfunction induced by fasting hyperhomocystinemia in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 38: 1106–1115.

82. Green DJ, Walsh JH, Maiorana A, et al. Exercise-induced improvement in endothelial dysfunction is not mediated by changes in CV risk factors: Pooled analysis of diverse patient populations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003; 285: 2679–2687.

83. Oida K, Ebata K, Kanehara H, et al. Effect of cilostazol on impaired vasodilatory response of the brachial artery to ischemia in smokers. *J Atheroscler Thromb*, 2003; 10: 93–98.

84. Dash P. Nitric Oxide Basic. 2008 sep Medical Sciences, St.George's, of London available from URL: <http://www.sgul.ac.uk/depts/immunology/~dash/no/no.pdf>.

85. Marsh N, Marsh A. A short history of nitroglycerine and nitric oxide in pharmacology and physiology. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27:313-9.

86. Bian K, Murad F. Nitric oxide (NO)--biogenesis, regulation, and relevance to human diseases. *Front Biosci* 2003;8:264-78.

87. Hakim TS, Sugimori K, Camporesi EM, Anderson G. Half-life of nitric oxide in aqueous solutions with and without haemoglobin. *Physiol Meas* 1996;17:267-77.

88. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994;120:227-37

89. Chatterjee A, Catravas JD. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. *Vascul Pharmacol* 2008;49:134-40.

90. Kullo IJ, Ballantyne CM. Conditional risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:219-30.

91. Sydow K, Munzel T. ADMA and oxidative stress. *Atherosclerosis* 2003;4, 41–51.
92. Pritchard KA Jr, Groszek L, Smalley DM, et al. Native low-density lipoprotein increases endothelial cell nitric oxide synthase generation of superoxide anion. *Circ Res* 1995;77:510–8.
93. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, et al. Nitric oxide activity in the human coronary circulation: impact of risk factors for coronary atherosclerosis. *J Clin Invest*. 1995;95: 1747- 1755.
94. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Eur Heart J*. 1997;18: 19- 29
95. Ross R. Cell biology of atherosclerosis. *Annu Rev Physiol* 1995;57: 791- 804.
96. Vilaseca MA, Monros E, Artuch R, et al. Antiepileptic drug treatment in children: hyperhomocysteinaemia, B-vitamins and the 677C-->T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Eur J Paediatr Neurol* 2000;4:269-77.
97. Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med* 2000; 32: 293-304.
98. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315:1046 –51.
99. Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, et al. The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilation of hypercholesterolemic patients *Circulation* 1993; 88: 2541-47.
100. Greenfield AD, Whitney RJ, Mowbray JF. Methods for the investigation of peripheral blood flow. *Br Med Bull* 1963; 19:101-09.
101. Laine H, Raitakari OT, Niinikoski H, et al. Early impairment of coronary flow reserve in young man with borderline hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:147-53.

102. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74:1399-1406.
103. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257-65.
104. Broyd C, Harrisona E, Rajaa Millasseau SC, et al. Association of pulse waveform characteristics with birth weight in young adults. *Journal of Hypertension* 2005;23:1391-96.
105. Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, Chowienczyk PJ. The vascular impact of aging and vasoactive drugs: Comparison of two digital volume pulse measurements. *Am J Hypertension* 2003; 16: 467-72.
106. Shokawa T, Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M, et al. Pulse Wave Velocity Predicts Cardiovascular Mortality. *Circulation* 2005; 69: 259 – 64.
107. Jansson JH, Nilsson TK, Johnson O. Von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death. *Br Heart J* 1991; 66: 351-55.
108. Saksela O, Rifkin DB. Cell-associated plasminogen activation: regulation and physiological functions. *Annu Rev Cell Biol* 1988; 4: 93-126.
109. Pigott R, Dillon LP, Hemingway I, Gearing AJ. Soluble forms of Eselectin, ICAM-1 and VCAM-1 are present in the supernatants of cytokine activated cultured endothelial cell. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 187: 584-89.
110. Ridker PM. Clinical application of C- reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107: 363-69.
111. Coskun T, Bina HA, Schneider MA, et al. Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice. *Endocrinology* 2008;149:6018–27.

112. Xu J, Lloyd DJ, Hale C, et al. Fibroblast growth factor 21 reverses hepatic steatosis, increases energy expenditure, and improves insulin sensitivity in diet-induced obese mice. *Diabetes* 2009;58:250–9.
113. Kharitonov A, Wroblewski VJ, Koester A, et al. The metabolic state of diabetic monkeys is regulated by fibroblast growth factor-21. *Endocrinology* 2007;148:774–81.
114. Wente W, Efanov AM, Brenner M, et al. Fibroblast growth factor-21 improves pancreatic beta-cell function and survival by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Akt signaling pathways. *Diabetes* 2006;55:2470–8.
115. Badman MK, Pissios P, Kennedy AR, et al. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPARalpha and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. *Cell Metab* 2007;5:426–37.
116. Inagaki T, Dutchak P, Zhao G, et al. Endocrine regulation of the fasting response by PPARalpha-mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell Metab* 2007;5:415–25.
117. Lundasen T, Hunt MC, Nilsson LM, et al. PPAR alpha is a key regulator of hepatic FGF21. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;360:437–40.
118. Fukumoto S. Actions and mode of actions of FGF19 subfamily members. *Endocr J* 2008;55:23–31.
119. Galman C, Lundasen T, Kharitonov A, et al. The circulating metabolic regulator FGF21 is induced by prolonged fasting and PPAR alpha activation in man. *Cell Metab* 2008;8:169–74.
120. Kurosu H, Kuro OM. The Klotho gene family as a regulator of endocrine fibroblast growth factors. *Mol Cell Endocrinol* 2009;299:72–8.
121. Kharitonov A, Dunbar JD, Bina HA, et al. FGF-21/FGF-21 receptor interaction and activation is determined by betaKlotho. *J Cell Physiol* 2008;215:1–7.
122. Kurosu H, Choi M, Ogawa Y, et al. Tissue-specific expression of beta-Klotho and fibroblast growth factor (FGF) receptor isoforms determines metabolic activity of FGF19 and FGF21. *J Biol Chem* 2007;282: 26687–95.

123. Suzuki M, Uehara Y, Motomura-Matsuzaka K, et al. betaKlotho is required for fibroblast growth factor (FGF) 21 signaling through FGF receptor (FGFR) 1c and FGFR3c. *Mol Endocrinol* 2008;22:1006–14.
124. Ogawa Y, Kurosu H, Yamamoto M, et al. BetaKlotho is required for metabolic activity of fibroblast growth factor 21. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:7432–7.
125. Ito S, Kinoshita S, Shiraishi N, et al. Molecular cloning and expression analyses of mouse betaklotho, which encodes a novel Klotho family protein. *Mech Dev* 2000;98:115–9.
126. Potthoff MJ, Inagaki T, Satapati S, et al. FGF21 induces PGC-1 $\alpha$  and regulates carbohydrate and fatty acid metabolism during the adaptive starvation response. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:10853–8.
127. Lundasen T, Hunt MC, Nilsson LM, et al. PPAR  $\alpha$  is a key regulator of hepatic FGF21. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;360:437–40.
128. Chen WW, Li L, Yang GY, et al. Circulating FGF-21 levels in normal subjects and in newly diagnosed patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116:65–8.
129. Li H, Bao Y, Xu A, et al. Serum fibroblast growth factor 21 is associated with adverse lipid profiles and c-glutamyltransferase but not insulin sensitivity in Chinese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94: 2151–6.
130. Li L, Yang G, Ning H, et al. Plasma FGF-21 levels in type 2 diabetic patients with ketosis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;82: 209–13.
131. Zhang X, Yeung DC, Karpisek M, et al. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. *Diabetes* 2008;57:1246–53.
132. Dostalova I, Kavalkova P, Haluzikova D, et al. Plasma concentrations of fibroblast growth factors 19 and 21 in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3627–32.
133. US Renal Data System (USRDS) Annual Report 2010
134. Vural A. Kronik böbrek yetmezliği ve tedavisi. Koçer İH ES, Baykal Y (eds) , İç Hastalıkları Günleri III. GATA Basımevi, Ankara 2002; 339 -358.



135. Foley RN, Parfrey PS. Cardiovascular disease and mortality in ESRD. *J Nephrol.* 1998;11: 112-119, 239-245.
136. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9: 16-23.
137. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, et al. Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues. *Registro Lombardo Dialisi e Trapianto. Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:69 -80.
138. Mitsnefes MM, Daniels SR, Schwartz SM, et al. Severe left ventricular hypertrophy in pediatric dialysis: prevalence and predictors. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:898-902.
139. Ma KW, Greene EL, Raj L. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure and hemodialysis populations. *Am J Kidney Dis* 1992; 19:505 - 513.
140. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Et al. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000; 356:147-152.
141. Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T, et al. High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int.* 1995;48: 820-6.
142. Jungers P, Massy ZA, Nguyen Khoa T, et al. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12: 2597-602.
143. Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001; 358:2113 -2117.
144. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55:648 -658.
145. Jaradat MI, Molitoris BA. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2002;22: 459-73.

146. El Nahas M. Chronic renal failure and uremic syndrome. Progression of chronic renal failure. Johnson RJ, Freehally J (8eds). In Comprehensive Clinical Nephrology. Masby (Elsevier Limited) 2nd edition Philadelphia, Pennsylvania, USA; 2003:843-56.
147. Lazarus JM, Brenner BM. Chronic renal failure. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th edition. The McGraw-Hill Companies, inc .USA 1998;1513-20.
148. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. Stroke. 1992;23:1752-60.
149. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, et al. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. Am J Epidemiol. 1991;134: 250-6.
150. Wagenknecht LE, D'Agostino R Jr, Savage PJ, et al. Duration of diabetes and carotid wall thickness. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Stroke. 1997;28: 999-1005.
151. Zoungas S, Ristevski S, Lightfoot P, et al. Carotid artery intima-medial thickness is increased in chronic renal failure. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2000;27: 639-41.
152. Hojs R. Carotid intima-media thickness and plaques in hemodialysis patients. Artif Organs. 2000;24: 691-5.
153. Libby P, Sukhova G, Lee RT, et al. Molecular biology of atherosclerosis. Int J Cardiol. 1997;62: 23-9.
154. Zimarino M, Cappelletti L, Venarucci V, et al. Age-dependence of risk factors for carotid stenosis: an observational study among candidates for coronary arteriography. Atherosclerosis. 2001;159: 165-73
155. Malatino LS, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Smoking, blood pressure and serum albumin are major determinants of carotid atherosclerosis

in dialysis patients. CREED Investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis patients. *J Nephrol.* 1999;12: 256-60.

156. Neugarten J, Acharya A, Sharon R, Silbiger. Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease:A Meta –Analysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:319-329

157. Duthie GG, Arthur JR, Beattie JA, et al. Cigarette smoking, antioxidants, lipid peroxidation, and coronary heart disease. *Ann N Y Acad Sci.* 1993;686: 120-9.

158. Biesenbach G, Hubmann R, Grafinger P, et al. 5-year overall survival rates of uremic type 1 and type 2 diabetic patients in comparison with age-matched nondiabetic patients with end-stage renal disease from a single dialysis center from 1991 to 1997. *Diabetes Care.* 2000;23: 1860-2.

159. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet.* 1990;335: 765-74.

160. Brown JH, Hunt LP, Vites NP, et al. Comparative mortality from cardiovascular disease in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9: 1136-42.

161. Savage T, Clarke AL, Giles M, et al. Calcified plaque is common in the carotid and femoral arteries of dialysis patients without clinical vascular disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13: 2004-12.

162. Porush JG. Hipertansion and chronic renal failure the use of ACE inhibitors . *Am J Kidney Dis.* 1998; 31:177-84.

163. Ridao, Luna J, Vinuesa S G, et al. Prevalance of hipertansion In renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:70-73

164. Burdick L, Periti M, Salvaggio A, et al. Relation between carotid artery atherosclerosis and time on dialysis. A non-invasive study in vivo. *Clin Nephrol.* 1994;42: 121-6.

165. Cheung AK, Wu LL, Kablitz C, et al. Atherogenic lipids and lipoproteins in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1993;22: 271-6.

166. Kimak E, Solski J, Janicka L, et al. Plasma lipoproteins in patients with chronic renal failure (CRF). *Int Urol Nephrol*. 1997;29: 597-601.

167. Libetta C, Villa G, Pirrelli S, et al. Homocysteine plasma levels correlate with intimal carotid artery thickness in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16: 2444-5.

168. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. Creed Investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients. *J Hypertens*. 2000;18: 1207-13.

169. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1999;55: 1899-911.

170. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet*. 1997;349: 462-6.

171. Oh J, Wunsch R, Turzer M, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation*. 2002;106: 100-5.

172. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7: 728-36.

173. Ross EA, Shah GM, Kashyap ML. Elevated plasma lipoprotein(a) levels and hypoalbuminemia in peritoneal dialysis patients. *Int J Artif Organs*. 1995;18: 751-6.

174. Bologa RM, Levine DM, Parker TS et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 107–114.

175. 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. *Am J Kidney Dis* 1990; 15:458-82.

176. Moncada S. The L-arginine: nitric oxide pathway, cellular transduction and immunological roles. *Adv Second Messenger Phosphoprotein Res* 1993; 28:97-99.
177. Vallance P, Leone A, Calver A, et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339:572-575.
178. Boger RH, Bode-Boger SM. Asymmetric dimethylarginine, derangements of the endothelial nitric oxide synthase pathway, and cardiovascular diseases. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26:539-545.
179. Nijveldt RJ, Van Leeuwen PA, Van Guldener C, et al. Net renal extraction of asymmetrical (ADMA) and symmetrical (SDMA) dimethylarginine in fasting humans. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1999-2002.
180. Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, et al. Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 1999; 99:3092-3095.
181. Kielstein JT, Boger RH, Bode -Boger SM, et al. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:170-176.
182. Panichi, V., Mantuano, E., Paoletti, S., et al. C. Effect of simvastatin on plasma asymmetric dimethylarginine concentration in patients with chronic kidney disease. *J. Nephrol.* 2008; 21: 38-44.
183. Anderstam, B., Katzarski, K., Bergstrom, J. Serum levels of NG, NG dimethyl- L-arginine, a potential endogenous nitric oxide inhibitor in dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1997; 8: 1437-1442.
184. MacAllister, R.J., Rambausek, M.H., Vallance et al. Concentration of dimethyl-L-arginine in the plasma of patients with end- stage renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 11: 2449-2452.
185. Schmidt RJ, Baylis C. Total nitric oxide production is low in patients with chronic renal disease. *Kidney Int*, 2000; 58:1261-1266.

186. Tsikas, D., Boger, R., Sandmann, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitors are responsible for the Larginine paradox. *FEBS Lett.*, 2000; 478: 1–3.
187. Pannier, B., Guerin, A.P., Marchais, et al. Postischemic vasodilation, endothelial activation, and cardiovascular remodeling in end-stage renal disease. *Kidney Int.*, 2000; 57: 1091–1099.
188. Bergamini, S., Vandelli, L., Bellei, et al. Relationship Of Asymetric Dimetilarginine To Haemodialysis Hypotension. *Nitrix Oxide*, 2004; 11:273-278.
189. Martens-Lobenhoffer, J., Krug, O., Bode-Boger, SM. Determination of arginine and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in human plasma by liquid chromatography/mass spectrometry with the isotope dilution technique. *J. Mass. Spectrom.*, 2004; 39: 1287–1294.
190. Wang, J., Sim, A.S., Wang, X.L., et al. Relation between plasma asymmetric dimthylarginine (ADMA) and risk factors for coronary disease. *Atheroscl.*, 2006; 184: 383-388.
191. Busch, M., Fleck, C., Wolf, G., Stein, G. Asymmetrical (ADMA) and symmetrical dimethylarginine (SDMA) as potential risk factors for cardiovascular and renal outcome in chronic kidney disease- possible candidates for paradoxical epidemiology?. *Amino Acid.*, 2006; 30: 225-232.
192. Csiky, B., Sulyok, E., Lakatos, O., et al. Response of asymmetric dimetil arginine to hemodialysis –associated hypotension in end stage renal disease patients. *Nephron. Clin. Pract.*, 2008; 108: 127-34.
193. Yamauchi H, Hotta Y, Konishi M, et al. FGF 21 is essential for haematopoiesis in zebrafish. *EMBO reports*, 2006; 7, 649–654.
194. Levin A. ,Ethier j, Thompson CR . Left ventriküler mass Index Increase In early renal disease:Impact of decline In hemoglobin. ; *Am J Kidney Dis.* 1999; 34:125-34.
195. Han S H., Choi S H, Cho B J et. al. Serum fibroblast growth factor-21 concentration is associated with residual renal function and insülin

resistance in end-stage renal disease patients receiving long-term peritoneal dialysis. *Metabolism clinical and experimental* 2010; 59: 1656-1662.

196. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome) *Nephrol Dial Transplant*, 2000; 15;7: 953-60.

197. Maria Guadalupe ST, Alejandro Eduardo PR, Laura SB. Practical aspects of intradialytic nutritional support. *Curr Opin Clin Nutr & Metab Care*, 2002; 5: 293-296.

198. Hakim RM, Levin N. Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 1993; 21: 125-137.

199. Matsuoka H, Itoh S, Kimoto M, et al. Asymmetrical dimethylarginine, an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, in experimental hypertension. *Hypertension* 1997;29:242-7.

200. Matsuguma K, Ueda S, Yamagishi S et al. Molecular mechanism for elevation of asymmetric dimethylarginine and its role for hypertension in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17:2176-83.

201. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-617

202. Aman K, Gross ML, London GM et al. Hyperphosphataemia-a silent killer of patients with renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2085-2087.

203. Reslerova M, Moe SM. Vascular calcification in dialysis patients: pathogenesis and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003;41:96

204. Coen G, Mantella D, Sardella D, et al. Asymmetric dimethylarginine, vascular calcifications and parathyroid hormone serum levels in hemodialysis patients. *J Nephrol*. 2009; 22:616-22.