

T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA  
ATEROSKLEROTİK KARDİOVASKÜLER HASTALIĞIN  
ERKEN BELİRLEYİCİSİ OLARAK ASİMETRİK DİMETİL  
ARJİNİNİN ROLÜ

NEFROLOJİ YANDAL UZMANLIK TEZİ

UZM. DR. AYSUN TORAMAN

DANIŞMAN

PROF.DR. BELDA DURSUN

DENİZLİ - 2012

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

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA  
ATEROSKLEROTİK KARDİOVASKÜLER HASTALIĞIN  
ERKEN BELİRLEYİCİSİ OLARAK ASİMETRİK DİMETİL  
ARJİNİNİN ROLÜ**

**NEFROLOJİ YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**UZM. DR. AYSUN TORAMAN**

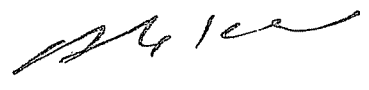
**DANIŞMAN**

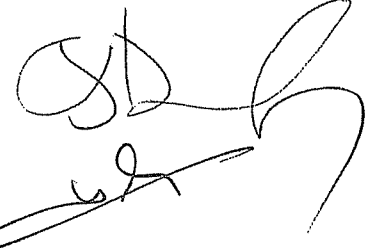
**PROF.DR. BELDA DURSUN**


Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 12. 11. 2009 tarih ve 2009TPF013 nolu kararı ile desteklenmiştir.

**DENİZLİ - 2012**

Prof. Dr. Belda Dursun danışmanlığında Uzm. Dr. Aysun Toraman tarafından yapılan "Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalığın Erken Belirleyicisi olarak Asimetrik Dimetil Arjininin Rolü " başlıklı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı'nda YANDAL UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

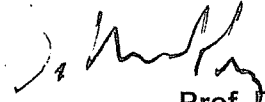
BAŞKAN Prof. Dr. Ali KESKİN 

ÜYE Prof. Dr. Belda Dursun 

ÜYE Prof. Dr. Veli Gökben 

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

16.1.2012

  
Prof. Dr.  
Mustafa Kılıç  
Pamukkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanı

## TEŞEKKÜR

Nefroloji ihtisasım süresince değerli bilgi, ve tecrübelerinden yararlandığım, ayrıca bu araştırmanın gerçekleşmesinde büyük katkıları bulunan hocam Prof. Dr. Belda Dursun'a teőekkürlerimi sunarım.

İhtisasım boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Ali Keskin'e, ve ayrıca tez projemin yürütülmesindeki katkılarından dolayı Prof. Dr. Simin Rota'ya, Doç. Dr. Baki Yağcı'ya ve istatistiksel analiz konusunda yardımlarından dolayı Doç. Dr. Ahmet Ergin'e ve tez hocam Prof. Dr. Belda Dursun'a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen tüm diyaliz hemőireleri ve personeli ile asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm ihtisas hayatım boyunca bana karşılıksız destek veren sevgili eőime ve aileme, kızım İrem'e ve doğacak ikizlerim Alperen ve Azra'ya tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VII
TABLolar DİZİNİ	X
ÖZET	XII
İNGİLİZCE ÖZET	XIV
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ	3
KRONİK BÖBREK HASTALIĞI PATOFİZYOLOJİSİ	4
KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ EVRELENDİRMESİ	4
KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ ETİYOLOJİSİ VE PROGRESYONUNDA ETKİLİ FAKTÖRLER	5
KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR	6
Geleneksel Risk Faktörleri	8
Yeni-Kronik Böbrek Hastalığına Özgü Ateroskleroz Risk Faktörleri	9
KBY, İNFLAMASYON VE ATEROSKLERoz İLİŞKİSİ	12
VASKÜLER KALSİFİKASYON	17
Vasküler kalsifikasyonun klinik sonuçları	20
C-Reaktif Protein ve Hs-CRP	21
Hiperhomosisteinemi	22
Asimetrik dimetil arjinin, Nitrik oksit	24
ADMA ve Nitrik Oksit İlişkisi	24
ADMA ve Homosistein İlişkisi	25
Lipoprotein (a)	26
KAROTİS ULTRASONOGRAFİ İLE ATEROSKLERozUN DEĞERLENDİRİLMESİ	27

KORONER ARTER KALSİFİKASYON SKORU	28
GEREÇ VE YÖNTEM	31
Laboratuvar Analizleri	32
Karotis intima- media kalınlığı	33
Koroner arter kalsifikasyon skoru ölçümü	33
İstatistiksel Analizler	34
BULGULAR	36
TARTIŞMA	63
SONUÇLAR	79
KAYNAKLAR	82

## KISALTMALAR VE SİMGELER

- ALP: Alkalen fosfataz  
ADEİ: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü  
ARB: Anjiotensin reseptör blokörü  
ABY: Akut böbrek yetmezliği  
AKŞ: Açlık kan şekeri  
ADMA: Asimetrik dimetil arjinin  
Apo (a): Apolipoprotein (a)  
BMP 2: Bone morphogenetic protein  
BT: Bilgisayarlı tomografi  
CRP: C-reaktif protein  
CCG: Cockcroft-Gault  
ÇKBT: Çok kesitli bilgisayarlı tomografi  
DM: Diyabetes mellitus  
DKB: Diyastolik kan basıncı  
D: Diyaliz  
DDAH: Dimetilarjinin dimetil aminohidrolaz  
ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay  
EBBT: Elektron beam bilgisayarlı tomografi  
EKG: Elektrokardiyografi  
GFH: Glomerüler filtrasyon hızı  
GFR: Glomerüler filtrasyon hızı  
GSH-Px: Glutatyon peroksidaz  
HCO<sub>3</sub>: Bikarbonat  
HT: Hipertansiyon  
HOMA: The homeostasis model assessment  
HD: Hemodiyaliz  
HDL: High density lipoprotein  
HÜ: Hansfield ünitesi  
Hs-CRP: High sensitivity CRP  
IL: Interlökin

IL-6: İnterlökin 6  
IMK: İntima-media kalınlığı  
IL-1: İnterlökin 1  
ICAM-1: Intercellular adhesion molecule-1  
KBH: Kronik böbrek hastalığı  
KBY: Kronik böbrek yetmezliği  
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı  
KVH: Kardiyovasküler hastalık  
KAH: Koroner arter hastalığı  
LDL: Low density lipoprotein  
LVH: Left ventricular hypertrophy  
L-NMMA : NG-monometil-L-arjinin  
KAKS: Koroner arter kalsifikasyon skoru  
K: Kontrol  
KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcome  
KKY: Konjestif kalp yetmezliği  
MCP-1: Monocyte chemotactic protein-1  
M-CSF: Macrophage colony stimulating factor  
MGP: Matrix gla protein  
MDA: Malondialdehit  
MDRD: The modification of diet in renal disease  
MI: Myokard İnfarktüsü  
NO: Nitrik oksit  
NK-kB: Nükleer faktör kappa-B  
NOS: Nitrik oksit sentaz  
NADPH: Nicotine Amide Adenine Dinucleotide Phosphate  
NKF: National Kidney Foundation  
Ort: Ortalama  
OPG: Osteoprotegerin  
OAB: Ortalama arter basıncı  
PTH: Paratiroid hormon  
PTHrP: Paratiroid hormon related peptid  
PRMT: Protein arjinin metil transferaz  
PDH: Periferik damar hastalığı  
PAH: Periferik arter hastalığı



PD: Prediyaliz  
RRT: Renal replasman tedavisi  
RAAS: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi  
SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği  
SVH: Sol ventrikül hipertrofisi  
SVH: Serebrovasküler hastalık  
SVO: Serebro vasküler olay  
SD: Standart Deviasyon  
SOD: Süperoksit dismutaz  
SKB: Sistolik kan basıncı  
SDMA: Simetrik dimetil arjinin  
TG: Trigliserit  
TDBK: Total demir bağlama kapasitesi  
TGF- $\beta$ : Transforme edici büyüme faktörü-beta  
TND: Türk Nefroloji Derneği  
TNF- $\alpha$ : Tümör nekrozan faktör-  $\alpha$   
WOSCOPS :West Scotland Coronary Prevention Study  
VKİ: Vücut kitle indeksi  
VLDL: Very low density lipoprotein  
VCAM-1: Vascular molecule-1

## TABLULAR

	Sayfa No
<b>Tablo 1</b> Kronik böbrek yetmezliği evreleri	5
<b>Tablo 2</b> Türkiye’de RRT gerektiren son dönem kronik böbrek yetmezliğinin nedenleri ve dağılımı (Türk Nefroloji Derneği- 2009 Registry raporu)	6
<b>Tablo 3</b> SDBY hastalarında başlıca kardiyovasküler risk faktörleri	7
<b>Tablo 4</b> Üremide aterojenez risk faktörleri	15
<b>Tablo 5</b> ADMA’nın yükseldiği durumlar	26
<b>Tablo 6</b> Koroner arter hastalığı riskini değerlendirmede kullanılan kalsiyum skor kılavuzu	30
<b>Tablo 7</b> Grupların demografik özellikleri	37
<b>Tablo 8</b> Prediyaliz ve diyaliz hastalarında KBY etyolojisi	37
<b>Tablo 9</b> Tüm gruplarda antihipertansif ve statin kullanımı	38
<b>Tablo 10</b> Prediyaliz ve diyaliz hastalarında eritropoetin, sevelamer ve kalsiyum asetat kullanımı	38
<b>Tablo 11</b> Tüm grupların karşılaştırmalı laboratuvar değerleri	40
<b>Tablo 12</b> Tüm grupların inflamatuvar ve aterosklerotik belirteçleri	41
<b>Tablo 13</b> Tüm gruplarda cinsiyet ile inflamatuvar ve aterosklerotik belirteçlerin analizi	42
<b>Tablo 14</b> KBY hastalarında cinsiyet ile inflamatuvar ve aterosklerotik belirteçlerin analizi	42
<b>Tablo 15</b> Tüm grupların demografik özellikler ve laboratuvar parametrelerinin karotis İMK ve KAKS ile korelasyon analizi	44
<b>Tablo 16</b> Tüm KBY hastalarının demografik özellikler ve laboratuvar parametrelerinin karotis İMK ve KAKS ile korelasyon analizi	46
<b>Tablo 17</b> Diyaliz grubunda demografik özellikler ve laboratuvar parametrelerinin karotis İMK ve KAKS ile korelasyon analizi	47
<b>Tablo 18</b> Prediyaliz grubunda demografik özellikler ve laboratuvar parametrelerinin karotis İMK ve KAKS ile korelasyon analizi	48
<b>Tablo 19</b> Kontrol grubunda demografik özellikler ve laboratuvar parametrelerinin karotis İMK ve KAKS ile korelasyon analizi	49
<b>Tablo 20</b> Tüm gruplarda inflamasyon belirteçlerinin korelasyon analizi	51

<b>Tablo 21</b>	KBY hastalarında inflamasyon belirteçlerinin korelasyon analizi	54
<b>Tablo 22</b>	Diyaliz grubunda inflamasyon belirteçlerinin korelasyon analizi	56
<b>Tablo 23</b>	Prediyaliz grubunda inflamasyon belirteçlerinin korelasyon analizi	59
<b>Tablo 24</b>	Kontrol grubunda inflamasyon belirteçlerinin korelasyon analizi	61

## ÖZET

### **Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalığın Erken Belirleyicisi Olarak Asimetrik Dimetil Arjininin Rolü**

Uzm. Dr. Aysun TORAMAN

Kardiyovasküler hastalıklar patofizyolojisinde geleneksel ve geleneksel olmayan birçok risk faktörüne bağlı olarak kronik böbrek yetmezliğinde morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Asimetrik dimetil arjinin (ADMA), nitrik oksit sentazın endojen inhibitörü olup kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Karotis intima media kalınlığı (karotis İMK) ve koroner arter kalsifikasyon skoru (KAKS) kardiyovasküler hastalığın erken belirleyicisi olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada erken aterosklerozun göstergesi olan karotis İMK ve KAKS ile asimetrik dimetil arjinin, Hs-CRP, lipoprotein (a), nitrit, nitrat düzeyleri ve diğer konvansiyonel risk faktörlerinin arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya bilinen kardiyovasküler hastalığı ve diyabeti olmayan, yaş ve cinsiyeti uyumlu 38 prediyaliz hastası, 39 diyaliz hastası ve 46 kontrol alındı. ADMA, Hs-CRP, homosistein, nitrik oksit, lipoprotein(a), HOMA-IR düzeyleri ölçüldü. Ultrasonografiyle karotis İMK ve bilgisayarlı tomografiyle koroner arter kalsifikasyon skoru ölçümleri yapıldı.

Karotis İMK hem prediyaliz ( $0,74\pm 0,20$  mm) hem de diyaliz hasta grubunda ( $0,78\pm 0,16$  mm) kontrol grubuna ( $0,56\pm 0,11$  mm) göre yüksek saptandı ( $p<0,001$ ). Koroner arter kalsifikasyon skoru diyaliz hasta grubunda daha fazla olmak üzere hem prediyaliz ( $64,79\pm 143,02$ ) hem de diyaliz grubunda ( $701,97\pm 1437,03$ ) kontrol grubundan ( $28,95\pm 158,65$ ) yüksek saptandı (sırasıyla  $p=0,003$ ,  $p<0,001$ ). ADMA düzeyleri diyaliz grubunda ( $1,44\pm 0,58$   $\mu\text{mol/L}$ ) ve prediyaliz grubunda ( $1,04\pm 0,43$   $\mu\text{mol/L}$ ) kontrol grubundan ( $0,69\pm 0,56$   $\mu\text{mol/L}$ ), ( $p<0,001$ ) yüksek olarak saptandı. İnflamasyon belirteci olarak bakılan Hs-CRP böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına

rağmen istatistiksel anlamlılık göstermedi. Homosistein düzeyleri tüm gruplarda benzer olarak saptandı. Aterosklerotik ve inflamatuvar bir belirteç olan Lp (a) diyaliz hastalarında ( $40,07 \pm 24,42$  mg/dl) ve prediyaliz hastalarında ( $35,63 \pm 24,48$ mg/dl) kontrol grubuna ( $23,77 \pm 14,01$ mg/dl) göre anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla  $p=0,002$ ,  $p=0,035$ ).

Tüm hasta grubunda karotis İMK ile yaş, sigara maruziyet süresi, kreatinin, fibrinojen, ürik asit, CRP, P, Ca-P çarpımı, ALP, PTH, ADMA, nitrat ve KAKS ile pozitif ilişki; VKİ, albümin, total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol ile negatif ilişki saptandı. KAKS ile tüm hasta grubunda yaş, sigara süre, ALP, PTH, Hs-CRP, Lp (a), ADMA, nitrit, karotis İMK arasında pozitif ilişki, VKİ, albümin, total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol ile negatif ilişki saptandı. ADMA ile tüm hasta grubunda serum kreatinini, P,Ca-P çarpımı, PTH, ALP, trigliserid ve karotis İMK ile pozitif ilişki; VKİ, HDL kolesterol ve MDRD- GFR ile negatif ilişki saptandı. Diyaliz hastalarında diyaliz süresi ile KAKS, ADMA ve Hs-CRP arasında pozitif korelasyon saptandı. Tüm kronik böbrek yetmezliği hastalarında böbrek yetmezliği süresi ADMA ve KAKS ile pozitif ilişki saptandı. Tüm hasta grubu ve tüm kronik böbrek yetmezliği hastalarında HOMA-IR ile Lp (a) düzeyleri arasında pozitif ilişki saptandı.

Bu çalışmada kronik böbrek yetmezliğinin erken evrelerinden itibaren aterosklerozun başladığı ve renal replasman tedavileri ile sürecin hızlanarak devam ettiği gösterilmiştir. ADMA ile karotis İMK ve koroner arter kalsifikasyon skoru yanında kalsifikasyon parametreleri ve dislipidemi arasında anlamlı korelasyon saptanması ADMA'nın aterosklerotik hastalığın ve kalsifikasyonun erken belirleyicisi olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Ateroskleroz, asimetric dimetil arjinin, karotis intima-media kalınlığı, koroner arter kalsifikasyon skoru, kronik böbrek yetmezliği

## SUMMARY

### **The role of Asymmetric Dimethylarginine as an early predictor for atherosclerotic cardiovascular disease in chronic renal disease patients**

Uzm. Dr. Aysun TORAMAN

Cardiovascular diseases remain the main cause of morbidity and mortality in patients with chronic renal failure due to complexity of its pathophysiology including multiple traditional and non-traditional risk factors. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is a potential risk factor for cardiovascular disease. The carotid intima-media thickness (IMT) and coronary artery calcification score (CACS) are used as early predictors of cardiovascular diseases. The study was performed to assess the relationship between premature atherosclerosis as determined by carotis IMT and CACS and plasma ADMA, high sensitive CRP (Hs-CRP), lipoprotein (a), nitrite, nitrate levels, as well as other conventional risk factors in uremic patients.

The study was performed on 38 predialysis and 39 dialysis patients and 46 non-uremic controls which were nondiabetic and matched for age and sex. Plasma ADMA, Hs-CRP, homocysteine, nitric oksit, lipoprotein(a), HOMA-IR index were determined. Carotid IMT was measured by high resolution B-mode ultrasonography. CACS was measured by multislice computed tomography.

Carotid IMT values were higher in dialysis ( $0,78\pm0,16$  mm) and predialysis patients ( $0,74\pm0,20$  mm) than control group ( $0,56\pm0,11$  mm) ( $p<0,001$ ). CACS were found to be higher in dialysis ( $701,97\pm1437,03$ ) and predialysis patients ( $64,79\pm143,02$ ) than controls ( $28,95\pm158,65$ ) ( $p=0,003$ ,  $p<0,001$  respectively,). Similarly, plasma ADMA levels were higher in dialysis ( $1,44\pm0,58$   $\mu\text{mol/L}$ ) and predialysis patients ( $1,04\pm0,43$   $\mu\text{mol/L}$ ) than controls ( $0,69\pm0,56$   $\mu\text{mol/L}$ ). ( $p<0,001$ ). The Hs-CRP levels as an inflammatory marker were higher in renal failure group than control group, but there was no statistical difference. Homocysteine levels were similar in both patient and control groups. Lipoprotein (a) levels as an atherosclerotic and inflammatory

marker, were higher in dialysis ( $40,07 \pm 24,42$  mg/dl) and predialysis patients ( $35,63 \pm 24,48$  mg/dl) than control ( $23,77 \pm 14,01$  mg/dl) group ( $p=0,002$ ,  $p=0,035$ , respectively) .

In the analysis of total cohort carotid IMT showed positive correlation with age, cigarette, creatinin, uric acid, fibrinogen, CRP, P, Ca-P product, ALP, PTH, ADMA, nitrate and CACS, and showed negative correlations with total, LDL and HDL cholesterol, BMI, serum albumine levels. In the analysis of total cohort CACS showed positive correlations with age, cigarette, ALP, PTH, Hs-CRP, Lp (a), ADMA, nitrite, carotid IMT, and showed negative correlations with total, LDL and HDL cholesterol, BMI, serum albumine levels. In the analysis of total cohort ADMA showed positive correlations with creatinin, P, Ca-P product, ALP, PTH, TG, carotid IMT, and showed negative correlation with BMI, MDRD- GFR and HDL cholesterol levels. In dialysis patients duration of dialysis showed positive correlations with CACS, ADMA and Hs-CRP. In all chronic renal failure patients there was a positive relationship between duration of renal failure and ADMA, CACS. In the analysis of total cohort and all renal failure patients HOMA-IR showed positive correlation with Lp (a) levels.

The study showed that atherosclerosis started from the very early stages of chronic renal failure and continued progressively with the renal replacement therapy. Because of having significant correlations with calcification parameters and dyslipidemia, ADMA levels can be used as an early predictor of calcification and atherosclerotic diseases .

**Key words:** Atherosclerosis, asymmetric dimethylarginine, coronary artery calcification score, carotid intima-media thickness, chronic renal failure

## GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), farklı etiyolojik nedenlere bağlı olarak gelişen geri dönüşümsüz ve ilerleyici nefron kaybı ile karakterize bir hastalık tablosu olup, dünya genelinde ve ülkemizde yaygınlığı giderek artan morbidite ve mortalitesi oldukça yüksek önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). Kronik böbrek hastalığında morbidite ve mortalite artışının en önemli nedeni, erken ve hızlı ateroarterioskleroz gelişimine bağlı ortaya çıkan kardiyovasküler hastalıklardır (2). Yaş, cins, diyabetes mellitus (DM) varlığı gibi faktörler eşitlendiğinde bile KBH olanlarda kardiyoserebrovasкуляр hastalıklara bağlı mortalite normal popülasyona göre 10-20 kat, evre 5 KBH olan bireylerde ise yaklaşık 600 kat yüksek bulunmuştur (3). Günümüzde pek çok araştırmacı tarafından kabul edilen görüşe göre; ateroskleroz ve buna bağlı vasküler hastalıklar son dönem böbrek hastalığı (SDBH) aşamasına varılmadan önce KBH'nin çok erken dönemlerinden itibaren ortaya çıkmaktadır (4). Amerikan Kalp Derneği tarafından KBH olan hastaların, kardiyovasküler olaylar açısından en yüksek riskli hastalar olduğu bildirilmiştir (5). Kronik böbrek hastalığındaki erken ve hızlanmış aterosklerozun nedeni tam açıklanamamıştır. Framingham çalışması örneği ve diğer epidemiyolojik çalışmalarda ortaya konmuş olan geleneksel ateroskleroz risk faktörleri varlığının (hasta yaşı, kan basıncı artışı, DM, dislipidemi, obezite) KBH'deki artmış ateroskleroz ve ateroskleroz hastalıklarına bağlı yüksek morbidite-mortalite hızını tam olarak açıklayamadığı görülmüştür (6,7). Yeni-üremiyle ilişkili geleneksel olmayan risk faktörlerinin ateroskleroz gelişiminde önemli rolü olduğu düşünülmektedir (8).

Nitrik oksit (NO), vazodilatatör, monosit adezyonu-trombosit agregasyonu ve düz kas hücresi proliferasyonunu azaltıcı özellikleri olan, nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından sentezlenen güçlü anti-aterojenik bir moleküldür. Asimetrik dimetilarginin (ADMA), NOS'un endojen inhibitörüdür. Asimetrik dimetilarginin düzeylerinin, genel popülasyonda akut koroner olayların güçlü bir öngörücüsü (9) ve yoğun bakımda tedavi gören kritik hastalarda kardiyovasküler mortalitenin önemli bir belirleyicisi olduğu öne sürülmüştür (10,11). 1992 yılında diyalize giren hastalarda ADMA düzeylerinin yüksek olduğunun gösterilmesinden sonra (12), sınırlı sayıda çalışmada ADMA'nın SDBH'de ateroskleroz gelişimine etkisi incelenmiş, 1999 yılında aterosklerotik hastalığı olan diyaliz hastalarında aterosklerotik hastalığı



olmayanlara göre anlamlı artmış bulunduğu (11), 2002 yılında ise diyalize giren hastalarda karotis arter intima media kalınlık (İMK) artışının güçlü ve bağımsız bir belirleyicisi olduğu bildirilmiştir (13). Bu çalışmalar, ADMA'nın KBH'deki ateroskleroz ve buna bağlı morbidite-mortalite artışında anahtar rol oynayabileceğini düşündürmüştür (11-13). Kronik böbrek hastalarındaki artmış kardiyovasküler morbidite-mortalitenin azaltılabilmesi ancak ateroskleroz gelişiminde tetikleyici faktörlerin neler olduğunun tam olarak ortaya çıkarılması ve bu faktörlere yönelik düzenleyici girişimlerin mümkün olan en erken dönemde uygulanması ile sağlanabilir. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında, artmış aterosklerotik hastalık riskine katkıda bulunan faktörler ile ilgili çalışmalar büyük ölçüde kronik böbrek hasta popülasyonunun % 1.5 lik kısmını oluşturan, SDBH nedeni ile hemodiyaliz (HD) tedavisi uygulanan hastalarla gerçekleştirilmiştir (14), daha erken evre hastalardaki çalışmalar oldukça sınırlı sayıda kalmıştır (15). KBH'da proinflamatuvar sitokin ve diğer inflamatuvar faktörlerin endotel işlev bozukluğu ve dolayısı ile ateroskleroz gelişiminde etkili olduğu ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (16). Lipoprotein (a) KBH'da inflamasyon ve dislipidemi ile ilişkili bir aterosklerotik risk faktörüdür (17). Koroner arter kalsifikasyon skoru koroner ateroskleroz varlığının araştırılmasında duyarlılığı yüksek invazif olmayan bir yöntemdir ve kardiyovasküler mortalite için prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (18).

Bu çalışmada henüz diyaliz aşamasına ulaşmamış prediyaliz dönemindeki kronik böbrek yetmezliği hastaları ile kronik hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalığın erken belirleyicisi olan karotis İMK ve koroner arter kalsifikasyon skoru (KAKS) ölçüldü ve aterosklerozun göstergesi olan sözkonusu parametreler ile ADMA, yüksek duyarlılıklı C reaktif protein (Hs-CRP), lipoprotein a, nitrit, nitrat düzeyleri ve diğer konvansiyonel risk faktörlerinin arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

## GENEL BİLGİLER

### KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Kronik böbrek hastalığı, çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen, nefronların ilerleyici ve düzelmesi mümkün olmayan kaybı ile karakterize patofizyolojik bir süreçtir (19). Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), genellikle aylar ve/veya yıllar içinde giderek azalır ve bu azalma, temelde yatan nedene göre büyük değişkenlik gösterir. KBH, NKF K/DOQI (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) klavuzuna göre üç ay veya daha uzun süren böbrek hasarı veya GFH'nın 60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> değerinin altında olması olarak tanımlanır. Böbrek hasarı; patolojik anormalliklerin veya hasar göstergeleri olan kan veya idrar testleri veya görüntüleme çalışmalarının varlığı olarak tanımlanmaktadır. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ise böbrek fonksiyonlarının geriye dönüşümsüz kaybı ile karakterize ve hayatı tehdit eden üremiden korunmak için hastaya devamlı olarak diyaliz ve transplantasyon gibi renal replasman tedavilerinin (RRT) uygulandığı klinik bir tablodur. Klinik olarak KBH, asemptomatik böbrek fonksiyon azalmasından üremiye kadar değişen bir spektrum gösterir. Üremi; tedavi edilmemiş veya yetersiz tedavi edilmiş akut veya kronik böbrek yetmezliğinin neden olduğu, ileri derecede böbrek fonksiyon bozukluğu yanı sıra tüm organ sistemlerinde bozulma ile giden klinik ve biyokimyasal bir sendromdur (19).

Türk Nefroloji Derneği tarafından yürütülen 2009 yılında sonuçları açıklanan CREDIT çalışması (20) kronik böbrek hastalığının ülkemiz açısından önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışma, KBH'nın 18 yaşın üzerindeki yetişkin popülasyonda %15.7 olduğunu, Evre III-V arasında olgu oranının yaklaşık %5.2 olduğunu, kadınlarda ve yaşlılarda etkilenmenin daha fazla olduğunu göstermiştir. Toplumumuzdaki sıklığı giderek artan hipertansiyon, diyabet, obezite, metabolik sendrom oranları hem KBH hem de kardiyovasküler hastalık açısından büyük risk oluşturmaktadır. TND kayıt sisteminin özellikle son on yılına bakıldığında RRT gerektiren Evre V KBH'nın hem insidansında hem de prevalansında artış eğilimi dikkat çekicidir. Evre V KBH prevalansındaki %10-12 lik yıllık artış oranı gelecek adına endişeleri arttırmaktadır.

## **KRONİK BÖBREK HASTALIĞI PATOFİZYOLOJİSİ**

Kronik böbrek hastalığının fizyopatolojisi altta yatan primer hastalığa özgü başlatıcı mekanizmalar içerir. Bunun yanında, iş gören nefron kitlesinin azalması sonucunda ortaya çıkan ve ilerleyici bir özellik gösteren mekanizmalar da mevcuttur. Böbreğin iş gören nefron kitlesinin azalması sağlam nefronlarda fonksiyon artışına ve hipertrofiye neden olur. Bu kompensatris hipertrofi, başlangıçta adaptasyon olarak gelişen hiperfiltrasyona bağlıdır ve vazoaktif moleküller, sitokinler ve büyüme faktörleri ile oluşturulur. Glomerüler hiperfiltrasyon ise glomerül kapiller basıncı ile birlikte plazma akımının artması ile gerçekleştirilir. Sonuçta kısa süreli bu değişiklikler kalan nefron kitlesinde skleroza zemin hazırlayan maladaptif değişikliklere yol açar, ki bu da altta yatan hastalığa göre değişmeksizin glomerüllerde skleroza neden olur (21).

Çalışmalar glomerül sklerozunun gelişiminde belirli evrelerin varlığını göstermiştir. İlk evrede endotel hasarı ve inflamasyon oluşur; bunu ikinci evrede mezengial proliferasyon takip eder ve nihayet üçüncü evrede ise glomerül sklerozu ve fibrozisi meydana gelir (22). Sağlam kalan nefronların fonksiyonlarını azaltan bu patolojik yol, altta yatan hastalık aktivitesini yitirse bile devam eder. Bu fizyopatolojik mekanizmada renin-angiotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu önemli rol oynar. İntrarenal RAAS aktifleşerek hem başlangıçtaki adaptif hiperfiltrasyona hem de ardından gelişen maladaptif hipertrofi ve skleroza katkıda bulunur. RAAS aktivasyonunun uzun süreli bu maladaptif etkileri kısmen, transforme edici büyüme faktörü (transforming growth faktör- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) gibi büyüme faktörleri ile oluşturulur (21).

## **KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ EVRELENDİRMESİ**

Glomerüler filtrasyon hızının azalma süresi kişiden kişiye, böbrek lezyonunun tipine, sistemik arteriyel hipertansiyonun varlığına, şiddetine, diyetle ilgili çeşitli faktörlere ve eşlik eden hastalıklara göre değişmektedir.

Böbrek yetmezliğinin evreleri birbiri içine girmiş olup kesin sınırlarla ayrılması mümkün değildir. Ancak, fonksiyonel değişikliklere göre evrelendirmek klinik açıdan yararlıdır. Kronik böbrek hastalığı için 2002 yılına kadar ortak bir

evreleme sistemi olmamakla birlikte, NKF/DOQI çalışma grubu 2002 yılında evreleme ile ilgili net kriterler belirlemiştir. Bu grup tarafından belirlenen değerler ampirik bir şekilde saptanmış olmasına rağmen, hastalarda tedavinin düzenlenmesi ve kılavuzların uygulanması açısından kolaylık sağlar; bu nedenle pratikte sıkça kullanılmaktadır. NKF/DOQI çalışma grubunun evreleme sistemi Tablo 1'de belirtilmiştir. İlk etapta GFH normal sınırlarda bile olsa KBH riskini arttıran faktörlerin ortaya çıkarılması önemlidir. Ailede kalıtsal böbrek hastalığının olması, hipertansiyon, diyabet, otoimmün hastalık, ileri yaş, böbrek hasarının laboratuvar (fizyolojik, patolojik) veya görüntüleme yöntemleri ile belirlenen geçerli kanıtlarının olması risk faktörleri arasında sayılabilir.

**Tablo 1.** Kronik böbrek yetmezliği evreleri

Evre	Tanım	GFR
0	Artmış risk	> 90
1	Normal veya artmış GFR ile birlikte böbrek hasarı	> 90
2	Hafif azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı	30-59
4	Ağır derecede azalmış GFR	15-29
5	Son dönem böbrek yetmezliği	< 15 veya diyaliz

## KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ ETİYOLOJİSİ VE PROGRESYONUNDA ETKİLİ FAKTÖRLER

KBH'nda altta yatan etiyojolojiye bakıldığında farklı hastalık gruplarıyla karşılaşılır. Bu etiyojolojik faktörler prerenal nedenler; uzun süreli renal arter stenozu, bilateral renal arter embolisi, renal nedenler; diyabet, hipertansiyon, kronik glomerülonefritler, kronik tubulointerstisyel nefritler, amiloidoz, kistik hastalıklar, postrenal nedenler; uzun süreli üriner sistem obstrüksiyonu olarak sınıflanabilir. Bu nedenlerin sıklığı ülkelere göre değişmekle beraber genel olarak en sık nedenler diyabet, hipertansiyon ve glomerülonefritlerdir. KBH'nın Amerika Birleşik Devletleri'ndeki en sık rastlanan iki nedeni, diyabetik nefropati ve hipertansiyondur. Buna karşın, az gelişmiş ülkelerin çoğunda glomerülonefritler ve pyelonefrit/interstisyel nefritler, KBH'nın en önemli nedenleridir. Etiyojolojideki bu

değişikliğin nedeni glomerülonefritlerin daha efektif tedavisi ve korunması veya özellikle diyabetli ve hipertansiyonlu hastalarda erken mortalitenin azalmış olmasıdır. Genellikle ömrün uzaması ve erken kardiyovasküler mortalitenin azalması KBH'lı hastaların ortalama yaşını arttırmıştır. İlerlemiş KBH olan pek çok vakada ise etiyoloji tespit edilemez. (21). Ülkemizde SDBY ile ilgili en sağlıklı veriler Türk Nefroloji Derneği tarafından elde edilmiştir. Türk Nefroloji Derneği-2009 Registry raporunda belirtilen 2009 yılına ait HD hastalarında etiyolojik nedenlerin dağılımı Tablo 2'de belirtilmiştir. Ülkemizde de SDBH nedenleri arasında diyabet ve hipertansiyon ilk iki sırayı almaktadır (23).

**Tablo-2.** Türkiye'de RRT gerektiren son dönem kronik böbrek yetmezliğinin nedenleri ve dağılımı (Türk Nefroloji Derneği-2009 Registry raporu)

Hastalık	Hastalık yüzdesi
Diyabet	37,3
Hipertansiyon	27,6
Kronik glomerülonefrit	9,0
Polikistik böbrek hastalığı	4,0
Pyelonefritler	2,6
Diğer nedenler	7,6
Etyolojisi bilinmeyen	11,5
Bilgi olmayan	1,8

## KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Kardiyovasküler hastalıklar, SDBY hastalarında önde gelen mortalite nedenidir ve SDBY'li hastalarda bütün ölümlerin yaklaşık yarısından sorumludur (24). Bu hastaların büyük bir çoğunluğunda erken ölümler inme, myokard infarktüsü ve kalp yetmezliği gibi KVH'ya bağlıdır. Sol ventrikül hipertrofisi/işlev bozukluğu ve iskemik kalp hastalığı sıklığı, bu popülasyonda oldukça yüksektir. KVH'dan ölümün göreceli riskinin, genel popülasyon ile karşılaştırıldığında KBH hastalarında 10–20 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir. KVH'dan kaynaklanan yıllık ölüm oranının ise yaklaşık %9 olduğu tespit edilmiş ve riskin SDBY'deki hızlanmış ateroskleroza bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Hızlanmış aterosklerozla birlikte SDBY hastalarında

görülen fonksiyonel ve/veya yapısal kardiyovasküler değişiklikler bu artmış sıklığa katkıda bulunan önemli faktörlerdir. SDBY hastalarında başlıca kardiyovasküler risk faktörleri Tablo 3'te belirtilmiştir (25).

Tablo 3. SDBY hastalarında başlıca kardiyovasküler risk faktörleri

1. Bağımsız bir risk faktörü olarak üremi
2. Geleneksel risk faktörleri
  - Hipertansiyon
  - Dislipidemi
  - Sigara kullanımı
  - Diyabetes mellitus (DM)
  - Sol Ventrikül Hipertrofisi (SVH)
3. Diğer geleneksel risk faktörleri
  - Fiziksel inaktivite
  - Menapoz
  - Yaş
  - Cinsiyet
  - Obezite (VKİ)
4. Geleneksel olmayan risk faktörleri
  - A. Hemodinamik Risk Faktörleri;
    - Anemi
    - Artmış ekstraselüler sıvı hacmi
    - A-V Fistüller
    - Arterioskleroz
    - Diyaliz Modaliteleri
    - Yetersiz Diyaliz (Kt/V)
  - B. Metabolik Risk Faktörleri ;
    - Hipoalbuminemi
    - İnflamasyon ( CRP)
    - Hiperhomosisteinemi
    - Trombojenik faktörler (Fibrinojen)
    - Anormal Divalan iyon Metabolizması (Ca,P,Ca x P,PTH)
    - İyatrojenik aşırı demir birikimi (Ferritin)
    - Oksidatif stres

- Karnitin eksikliği
- Malnütrisyon

### **Geleneksel Risk Faktörleri**

**Yaş:** Yaşlanma ile endotel disfonksiyonu artar ve arteriyel elastisite azalır. Arteriyel elastisitedeki azalma ile endotel bağımlı vazodilatasyondaki yetersizlik arasında paralellik vardır (26).

**Diyabetes Mellitus:** Hiperglisemi hücresel "nicotine amide adenine dinucleotide phosphate" (NADPH) havuzunda azalmaya neden olarak hücre içi redoks durumunda değişikliklere yol açar. Kronik hiperglisemi, proteinler ve makromoleküllerin non-enzimatik glikasyonuna neden olur. Diyabetik durumun tipik özelliği, LDL'nin yüksek seviyeleri ve oksidatif stresin artma eğilimidir. Yağ asitlerinin yüksek seviyeleri ve hiperglisemi, fosfolipidlerin oksidasyonunu artırır. Bu da trombosit agregasyonu artma gibi protrombotik eğilim ile ilişkilidir (26). Hemoglobin A1c'deki her % 1'lik artışta, Tip 1 DM'de % 15, Tip 2 DM'de % 18 kardiyovasküler risk artmaktadır(27).

**Hipertansiyon:** Hipertansiyon, endotele bağımlı vazodilatasyonda yetersizlik yaparak endotel disfonksiyonuna neden olur. Evre 3-4 KBH olanlarda yeni ve tekrarlayan kardiyovasküler olaylar ile HT ilişkilidir. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında kan basıncı ve mortalite arasında ilişki vardır; izole sistolik HT ve artmış nabız basıncı diyaliz hastalarında uzun dönemli yüksek risk ile ilişkilidir, oysa düşük ortalama ve diyastolik kan basıncı (DKB) erken mortaliteye işaret eder (28.).

**Sigara:** Sigara içimi endotel disfonksiyona neden olur. Pasif içicilerde doza bağlı olarak endotele bağımlı dilatasyonda bozukluklar oluşur. Sigara içimi trombositlerin trombüs oluşturmaya neden olur. Bu trombüsler küçük alanlarda oluşan endotel erezyonlarında ve aterom plaklarının yüzeyinde meydana gelir. Bu durum genellikle subklinikdir. Koagülasyon ve fibrinolitik sistem dengesinde bozukluğun varlığı mikrotrombüslerin çoğalmasına ve sonuç olarak arteriyel oklüzyona yol açar. Tütün ile diyaliz hastalarındaki kalp yetmezliği oranları ve mortalite arasında ilişki mevcuttur (29)

**Dislipidemi:** Evre 3-5 KBH'li hastalarda dislipidemi yaygındır ve serum trigliserid (TG), "*very low density lipoprotein*" (VLDL) seviyesi yüksekliği, serum "*high density lipoprotein*" (HDL) seviyesi düşüklüğü, serum LDL seviyesi normal veya düşük olması ile karakterizedir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda serum lipoprotein-a seviyeleri yükselmiştir ve artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. Diyaliz hastalarında inflamasyonun varlığı modifiye edildiğinde dahi kolesterolün ölümle ilişkili olduğu görülmüştür (29). Düşük serum albumin, yüksek serum "*interleukin-6*" (IL-6) ve "*C-reactive protein*" (CRP) seviyeleri ile tanımlanan inflamasyonun bulunmadığı bireylerde serum kolesterol ile kardiyovasküler veya tüm nedenlere bağlı mortalite arasında pozitif güçlü ilişki gösterilmiştir. İnflamasyon ve malnütrisyon düşük kolesterol seviyelerine neden olabilir. İnflamasyonu veya malnütrisyonu olan KBH'li hastalarda düşük serum kolesterol seviyesi ile kardiyovasküler mortalite arasında ilişki gözlenmiştir (28).

### **Yeni-Kronik Böbrek Hastalığına Özgü Ateroskleroz Risk Faktörleri**

**Proteinüri:** Proteinüri ve öncüsü albuminüri böbrek hasarının bir belirteçidir. Albuminüri diffüz endotel disfonksiyonunu ya da artmış ateroskleroz yükünü gösterir. Hipertansiyon ve diyabeti olmayan hastalarda, albuminüri ile tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler olaylar arasında ilişki bulunmuştur (30.). HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) çalışmasında, mikroalbuminüri ile miyokard infarktüsü, inme ve kardiyovasküler ölümler arasında ilişkisi gösterilmiştir. Yine bu çalışmada üriner albuminde her 0.4 mg/mmol'lük artışın major kardiyovasküler olaylarda % 5.9 artışa neden olduğu saptanmıştır (31). Ağır proteinürili hastalarda böbrek fonksiyonunda hızlı bir şekilde azalma eğilimi mevcuttur. Buna bağlı olarak gelişen düşük GFR'li hastalarda ateroskleroza yatkınlık artmıştır. Proteinüri, anormal koagülasyona ve tromboza eğilimli kişilerde anormal fibrinoliz ile ilişkilidir.

**Kalsiyum ve fosfat metabolizması:** Diyaliz hastalarındaki artmış serum fosfat seviyesi, kalsiyum-fosfat ürünleri ve paratiroid hormon seviyeleri ile mortalite ilişkilidir. Bununla beraber, evre 3-4 KBH olanlarda artmış serum fosfat seviyeleri miyokard infarktüsü, ölüm, artmış koroner arter kalsifikasyon ile ilişkili bulunmuştur (29). Evre 3 KBH olanlarda dahi kalsiyum ve fosfat metabolizması bozuklukları görülebilir ve bunlar aterosklerozun hızlanmış kalsifikasyonunun, arteriosklerozun güçlü tetikleyicisidir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda hiperfosfatemi ve artmış



kalsiyum x fosfat (Ca-P çarpımı) ürünlerinin bağımsız mortalite risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Halbuki hiperkalsemi orta derecede risk taşır ve artan serum immünoreaktif parathormon (PTH) zayıf fakat yine de önemli bir risk faktörüdür. Mineral metabolizma bozukluklarına bağlanabilecek genel mortalite risk öngörüsü HD hastalarında yaklaşık % 17'dir. Artan serum fosfat seviyeleri artan valvüler kalsifikasyon riski, özellikle koroner arter hastalığına bağlı kardiyak ölüm ve ani ölüm ile de ilişkilidir (28).

**Koagülasyon:** Kronik böbrek yetmezlikli hastaların artan kanama riskleri olmasına rağmen, sağlıklı insanlardan daha çok prokoagulan durum belirteçleri göstermektedir. Genel popülasyonda artan miyokardiyal infarktüs riski ile ilgili olan koagülabilité belirteçi olan yüksek fibrinojen seviyelerine normal böbrek fonksiyonu olan hastalara göre evre 3-4 KBH olanlarda daha sık rastlanır.

**Sempatik sistem aktivasyonu:** Sempatik sistem aktivasyonunun KBH olanlarda kardiyovasküler risk artışında önemli rolü mevcuttur. Böbrek hasarı, artmış oksidatif stres, artmış anjiyotensin II sentezi ve renal afferent sempatik aktivitede artış yoluyla sempatik sinir sisteminin aşırı aktivitesine neden olur. Bunun sonucunda da miyosit repolarizasyonunda değişiklikler, artmış kalp hızı, kalpte hipertrofi ve fibrozis gelişerek yapısal ve fonksiyonel farklılıklara yol açar (31).

**Sol ventrikül hipertrofisi:** Böbrek fonksiyonu azaldıkça sol ventrikül hipertrofisi ("left ventricular hypertrophy" LVH) prevalansı artar. Evre 3-5 KBH'li hastalarda kötü sonuçlarla ilişkilidir. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda LVH gelişmesinde yatkınlığa neden olan faktörler vardır. Bunlar; kronik ekstraselüler sıvı hacmi artışı, anemi nedeniyle artmış kardiyak output, diyalizin arteriyovenöz girişi, HT, anormal damar sertliğidir. Evre 3-4 KBH olanlarda LVH, SDBH'li hastalara göre daha az belirgindir. LVH, renal replasman tedavisi alan hastalarda erken mortalitenin güçlü bir öngörücüsüdür. Sol ventrikül dilatasyonuna diffüz iskemik hasar, tekrarlayan volüm fazlası, arteriyovenöz fistülün yüksek outputu katkıda bulunmasına karşın, tamamen ileri LVH'nin sonucudur (28).

**İnflamasyon:** İnflamasyonun genel popülasyonda aterosklerozun patofizyolojisinde anahtar rol oynadığı yaygın bir görüştür. İnflamasyonun biyokimyasal bulguları KBH'nin tüm evrelerinde yaygındır. Özellikle HD hastalarında

bu inflamasyona katkıda bulunan birçok faktör vardır. İnflamatuvar maddelerin azalan renal klirensi, sepsis, gizli infeksiyon, subklinik endotoksinlere maruz kalmak gibi diyalizin komplikasyonları bu faktörler arasında sayılabilir. IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin yükselen seviyeleri diyaliz hastalarında ve muhtemelen evre 3-4 KBH'li hastalarda kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı artan mortalite riski ile ilişkilidir (32). Kronik böbrek yetmezliği hastalarının % 30-50'sinde CRP, fibrinojen, IL-6, "tumour necrosis factor- $\alpha$ " (tümör nekroz faktör- $\alpha$ ) (TNF- $\alpha$ ), faktör VIIc, faktör VIIIc, plazmin-antiplazmin kompleksi, D-dimer ve adhezyon molekülleri "*intercellular adhesion molecule-1*" (ICAM-1), "*vascular adhesion molecule-1*" (VCAM-1), E-selektin gibi inflamatuvar belirteçlerinin serum seviyeleri yükselmiştir. Artmış oksidatif stres, sentez sonrası modifiye proteinlerin birikmesi, glikasyon son ürünlerinin oluşması, normalde böbrek tarafından temizlenen diğer ajanlar inflamatuvar mediatörlerin artmasına katkıda bulunmaktadır. Hemodiyaliz hastalarında eşlik eden diğer hastalıklar, infeksiyon, diyalizat ve membran biyoyumluluğuna bağlı faktörler inflamasyonun nedenleri arasındadır. Kronik böbrek hastalığında, böbrek fonksiyonlarının progresif bozulmasına birikmiş üremik toksinler ve dislipidemi yol açmaktadır. Bunlar oksidatif stresi, inflamasyonu uyarmaktadır ve öncelikle endotel disfonksiyonuna ve sonra da aterosklerozun ilerlemesine katkıda bulunmaktadır (33).

**Oksidatif stres:** Serbest oksijen radikalleri vücutta fizyolojik koşullarda oluşur ve paylaşılmamış bir elektron içeren reaktif moleküllerdir. Hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), hipoklorik asit (HOCl) gibi serbest oksijen ürünleri ve serbest radikaller (hidroksil radikali, nitrik oksit) *in vivo* ortamda aralıksız oluşmaktadır. Fizyolojik koşullarda bu radikaller üretimi ile antioksidan savunma mekanizmaları dengededir. Oluşan serbest radikaller intra ve ekstraselüler antioksidan sistemlerle detoksifiye edilir. Bu denge bozulunca biokimyasal moleküllerde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler meydana gelerek oksidatif strese yol açar. Oksidatif stres artışı protein, lipid ve nükleik asit gibi moleküllerde yıkıcı etki yaratabilir. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler. Antioksidanlar endojen ve ekzojen kaynaklı antioksidanlar veya enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar olmak üzere iki ana gruba ayrılabilirler. Enzim kaynaklı antioksidanlara mitokondrial sitokrom oksidaz, süperoksitdismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon-S transferaz, hidroperoksidaz örnek olarak verilebilir. Enzimatik örnek

olarak;  $\alpha$ -tokoferol (E vitamini),  $\beta$ -karoten, askorbik asit (C vitamini), melatonin, sistein, seruloplazmin, hemoglobin, bilirubin verilebilir. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda oksidatif stres; immünolojik bozukluklar, koagülopati, katarakt, amiloidoz ve ateroskleroz gibi üremik komplikasyonların gelişiminde etkilidir (34,35)

Oksidatif stresin vasküler yapılarda meydana getirdiği hasar ateroskleroz ve HT patogenezi ile yakından ilişkilidir. Hemodiyaliz hastalarında artmış oksidatif stres, lipoprotein modifikasyonuna yol açar ve endotel hasarı ile birlikte ateroskleroz plağı oluşumunda anahtar rol oynar. Tekrarlayan lökosit stimülasyonu, kompleman aktivasyonu ve sitokin salınımı ile kronik inflamasyon meydana gelir (36). Kronik böbrek hastalığı olanlarda oksidatif stres; üremik toksinler, anjiyotensin II, proinflamatuvar sitokinler ve homosisteininin etkisi ile ilişkilendirilmiştir (37).

### **KBY, İNFLAMASYON VE ATEROSKLEROZ İLİŞKİSİ**

Ateroskleroz ve onunla ilişkili trombotik komplikasyonlar olan miyokard enfarktüsü ve inme genel popülasyonda ve KBH'ında önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Ateroskleroz patogeneziyle ilgili birçok varsayım ortaya atılmış ve söz konusu hastalığın nedeni olarak lipid birikmesi, yüksek kolesterol düzeyleri, tromboz, arter zedelenmesi, hemodinamik olaylar, enfeksiyonlar ve hatta yaşlanma ileri sürülmüştür. Genel anlamda ateroskleroz sürecinin; zararlı ve inflamatuvar uyaranları, genetik etkileri ve bunların sonucunda ortaya çıkan hiperlipidemik bir ortamda arter duvarının kendini onarma yönündeki yanıtlarını kapsayan, birbiriyle etkileşim içindeki çok sayıda süreçten oluştuğu söylenebilir (38).

İlerlemiş aterosklerozun doğal sonucu kardiyo-serebro-vasküler hastalık gelişimidir. Ateroskleroz sürecinin ilk basamağı endotel disfonksiyonu gelişmesidir. Endotel geniş bir organdır ve kan akımı ile damar duvarı arasında stratejik lokalizasyondadır. Normal endotelin vasküler tonusun ayarlanmasında, trombozun kontrolünde ve kan elemanlarının damar duvarı ile etkileşiminde önemli rolü vardır. Endotel hücrelerinin baskı stresi, inflamasyon, oksidatif stres artışı gibi çeşitli situmuluslarla aktivasyonu ve zedelenmesi, vasküler permeabilite ile endotele inflamatuvar hücre ve trombosit adezyonunu artırır. Ayrıca prokoagülasyona neden olur ve vazokonstriksiyona yol açar .

Ateroskleroza katkıda bulunan hücreler endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, lökosit (özellikle monosit) ve trombositlerdir. Endotel metabolik olarak oldukça aktif bir organdır, pek çok otokrin ve parakrin madde salgılayarak vasküler hemostazda rol oynar. Endotel hücreleri tarafından oluşturulan vazodilatör substratlar; nitrik oksit (NO), prostasiklin, çeşitli endotelyum kökenli hiperpolarize edici faktörler ve C tipi natriüretik peptittir. Vazokonstriktör maddeler ise endotelin 1, anjiyotensin II, tromboksan A2 ve reaktif oksijen radikalleridir. İnflamatuvar mediyatörler NO, ICAM, VCAM, E-selektin ve nükleer faktör kappa beta dir (NF- $\kappa$ B). Hemostaz modülasyonu plazminojen aktivatör, doku faktör inhibitörü, von Willebrand faktör, NO, prostasiklin, tromboksan A2, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ve fibrinojenin salgılanmasını içermektedir. Bunlara ek olarak mitogenez, anjiogenez, vasküler permeabilite ve sıvı düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır.

Sigara içimi, yaşlanma, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, hiperglisemi ve erken aterosklerotik aile hikayesini içeren hem geleneksel risk faktörleri hem de hiperhomosisteinemi, oksidatif stres, malnütrisyon, inflamasyon gibi yeni kardiyovasküler risk faktörleri endotel fonksiyonunda değişikliklere neden olur.

Aterosklerozun gelişiminde üç ana süreç etkili olur. Bu süreçler;

- 1) Endotel hücrelerinin disfonksiyonu ve damar duvarında vazokonstriksiyon,
- 2) Trombosit ve damar duvarı etkileşimi sonucunda inflamasyon ve pıhtılaşma faktörlerin aktivasyonu,
- 3) Damar düz kas hücrelerinin çoğalması şeklinde sıralanabilir. Hasarlanmış veya işlevi bozulmuş endoteli geçerek damar duvarına giren ve aterosklerotik plakta biriken lipidlerin çoğunluğu "*low density lipoprotein*" (düşük ağırlıklı lipoprotein, LDL)'dir. Damar duvarındaki ve aterosklerotik plaktaki hücreler LDL'yi oksitleme yeteneğine sahiptir ancak en önemli rolü endotel hücreleri oynar. Orta derecede oksitlenen LDL iki yapıştırıcı glikoprotein (ICAM-1, VCAM-1) endotel hücre membranında ekspresyonunu sağlar. Monositler damar duvarına yapışır. "*Monocyte chemotactic protein-1*" (MCP-1), "*macrophage colony stimulating factor*" (M-CSF) gibi moleküller subendotelyal alana monositleri çekip makrofaja dönüştürür (39). Makrofajlar tarafından orta derece okside olan LDL'ler yüksek derecede okside LDL'ye dönüştürülür. Yüksek derecede okside olan LDL'ler makrofajların reseptörüne bağlanarak hücre içine girer ve köpük hücrelerine dönüşür. Köpük hücreleri doyduktan sonra öler veya ölmeye önce okside LDL ya da serbest

radikaller gibi ürünleri açığa çıkarır (40). Makrofaj köpük hücreleri inflamatuvar sitokinler ve prokoagülan faktörler salgılar. Bunlar endotel hasarını ağırlaştırır ve lokal vazokonstriksiyona neden olur. Endotelden prostasiklin ve NO gibi gevşetici ya da endotelin-1 gibi vazokonstriksiyon yapan maddeler salgılanır. Normal koşullarda NO daha baskındır. Ancak aterosklerozun erken dönemlerinde vazodilatasyona neden olan faktörlerin etkisi ve NO biyoyararlılığı azalır, vazokonstriksiyona neden olan moleküllerin etkisi artar. Endotel hücresi hasarı oluşuktan sonra endotel hücreleri ortadan kalkar. Trombositler, subendotelyal matriks ile karşılaşır ve aktive olurlar. Trombosit kaynaklı büyüme faktörleri (trombositlerden, makrofajlardan, intimadaki düz kas hücrelerinden salgılanır) intimadaki düz kas hücrelerinin proliferasyonuna ve hücre dışı matriks üretimine neden olur (39). Lezyon ilerledikçe hücre dışında da lipid birikmeye başlar. Bu lipidlerin çoğunluğu köpük hücrelerinin ölmesi sonucu depolanmış kolesterol esterlerinin açığa çıkmasıyla oluşur. Diğer kısmı ise dolaşımdaki LDL'nin intima tabakasındaki proteoglikanlara bağlanması ile oluşur. Aktif plakta çekirdek çevresindeki makrofajlar tarafından üretilen metaloproteinazlar bağ dokusu yıkımından sorumludur. Bu lipid çekirdek, intima tabakasının bağ dokusu yapısı içinde kolesterol ve hücre yıkım ürünlerinden oluşur. Olgunlaşmış aterom plağında lipid çekirdeğin üzerini fibröz bir başlık örter. Bu başlık çoğunlukla düz kas hücreleri ve onun ürettiği bağ dokusundan oluşur. Zaman içinde düz kas hücreleri artar. Düz kas hücreleri tarafından kollajen sentezi sürerken diğer yandan proteazlar tarafından bu bağ dokusunun yıkımı gerçekleşmektedir. Fibröz başlık ne kadar kalınsa plak o kadar stabil, ne kadar inceyse plakta komplikasyonlara o kadar açıktır. Bu kapsülün incilmesi metaloproteinazlara (kollejenaz, elastaz gibi) ve proteazlara (katepsin gibi) bağlıdır. Bu proteazları uyaran okside LDL, oksijen radikalleri, mast hücre proteazları gibi pek çok faktör vardır (41).

Üremik hastalarda hızlanmış ateroskleroz ile ilişkili olabilecek birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bu faktörlerin büyük bir çoğunluğu üremiyle ilişkiliyken, bir kısmı ise diyaliz tedavisine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (42). Birden fazla risk faktörü çoğu zaman birlikte bulunmakta ve aterosklerotik süreçte bu faktörler arasında additif etkileşim olabilmektedir (43). Üremide aterojenez risk faktörleri tablo 4'te özetlenmiştir.

#### **Tablo 4. Üremide ateroenez risk faktörleri**

1- Genel populasyonda da aterosklerozla ilişkisi kanıtlanmış risk faktörleri

- Hipertansiyon
- Lipid ve lipoprotein metabolizması ile ilgili bozukluklar
- Diyabetes mellitus ve insülin direnci
- Sigara

2- Üremik hastalarda görülen diğer potansiyel risk faktörleri

- Hiperparatiroidizm, kalsiyum-fosfat çarpımının artması
- Oksidasyon ve glikolizasyon bozuklukları
- Artmış serum homosistein düzeyi
- Artmış serum ürik asid düzeyi
- Proaterojenik özelliği olan çeşitli faktörlerin lokal aşırı üretimi
- Endotel fonksiyon bozukluğu ve/veya hasarı
- Anemi
- İnflamasyon

3-Diyalizle ilgili faktörler

- Damar kalsifikasyonu
- Koagülasyon-fibrinolitik sistem anormallikleri
- Asimetrik Dimetil Arjinin artışı

Kronik böbrek yetmezliği hastalarındaki artmış kardiovasküler morbidite-mortalitenin azaltılabilmesi ancak ateroskleroz gelişiminde tetikleyici faktörlerin neler olduğunun tam olarak ortaya çıkarılması ve bu faktörlere yönelik düzenleyici girişimlerin mümkün olan en erken dönemde uygulanması ile sağlanabilir. Klasik risk faktörlerine ek olarak; SDBY hastalarında endotel işlev bozukluğunun ve dolayısı ile ateroskleroz gelişiminin, proinflamatuvar sitokin ve diğer inflamatuvar faktörlerin yüksekliğine bağlı olabileceği ve bu durumun üremi ve diyalize bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Wanner ve arkadaşlarının 280 stabil HD hastasında yaptıkları bir çalışmada; 4 yıllık izlem sonunda hastaların %44'ünün öldüğünü, bu ölümlerin de %60'ının kardiyovasküler nedenlerden kaynaklandığını tespit etmişlerdir. Ayrıca bu hastalarda, hs-CRP düzeyi ile ölüm arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (44).

Üreminin kendisi ve diyaliz yapılırken, kanın ekstrakorporal dolaşımda diyalizata ve diyaliz membranına maruz bırakılması, proinflamatuvar sitokinleri stimüle edebilir ve proinflamatuvar bir ortam oluşmasına sebep olabilir (45).

İnflamasyon, artmış Hs-CRP, fibrinojen ve azalmış albumin ile karakterizedir. Kardiyovasküler olaylar ve mortalite için hem genel popülasyonda hem de SDBY popülasyonunda önemli bir risk faktörüdür (45). Yüksek serum Hs-CRP, fibrinojen ve düşük serum albumin düzeyleri SDBY'de kardiyovasküler kalsifikasyon skorlarıyla pozitif olarak koreledir (46). IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi bazı proinflamatuvar sitokinler indirgenmiş LDL kolesterol partiküllerine enzimatik olarak bağlanır, intima-media arasında birikir, kompleman sistemini aktive eder ve monositleri aterosklerotik lezyonlara çeker (45). TNF- $\alpha$  sıgır aortik düz kas hücrelerinde hem alkali fosfataz aktivitesini hem de matriks mineralizasyonunu artırır. İnflamasyon aynı zamanda dolaşımdaki fetüin-A gibi bazı faktörleri etkileyerek de vasküler ve yumuşak doku kalsifikasyonlarını kolaylaştırabilir. Üremik hastalarda sadece inflamasyon veya oksidatif stres değil, her ikisi de artmaktadır. Oberg ve arkadaşları evre 3-5 kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda birçok inflamasyon ve oksidatif stres belirtecinin sağlıklı insanlara göre yüksek olduğunu göstermişlerdir (47).

Artmış karotis İMK subklinik aterosklerotik hastalığın bir göstergesidir. Karotis İMK ölçümü asemptomatik aterosklerotik hastalığın erken teşhisinde sıklıkla kullanılır (48). Bots ve arkadaşları KİMK'nın gelecekteki serebrovasküler ve kardiyovasküler olay gelişme riski ile bağlantı gösterdiğini bildirmişlerdir (49). Semptomatik KVH'ı olmayan HD hastalarında subklinik aterosklerotik süreçle ilişkili risk faktörleri birçok çalışmada tanımlanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda HD hastalarında subklinik aterosklerozun bir göstergesi olan karotis İMK'nın bu hastalarda daha yüksek olduğu ve klasik risk faktörleri yanısıra üremik ortamın da HD hastalarındaki artmış karotis İMK kalınlığı ve plak yüzdesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (50). Dursun ve arkadaşları kronik hemodiyaliz hastaları ve prediyalitik üremik hastalarda karotis İMK ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmasında prediyalitik üremik ve hemodiyaliz hastalarında kontrol grubuna göre karotis İMK'nın daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca aterosklerozun göstergesi olan karotis İMK ile oksidatif stresin göstergesi olan nitrat/nitrit arasında anlamlı pozitif ilişki saptamışlardır (51). Ayrıca diğer kardiyovasküler risk faktörleri kardiyovasküler fonksiyon ve/veya yapısal anormalliklerle karotis İMK arasında ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. Karotislerdeki aterosklerotik değişikliklerin en erken bulgusunun intima media katında artış olduğu ve bunun ilerlemesi sonucu plak oluşumu ve damar duvarında daralma olduğu düşünülmektedir. Bu kalınlaşma sadece bölgesel değişikliklerin değil, genel aterosklerotik değişikliklerin de önemli bir

göstergesidir. Prospektif çalışmalar yüksek karotis İMK'nın koroner ve serebrovasküler komplikasyonlar için güçlü bir belirleyici olduğunu göstermektedir (52). Bir çalışmada karotis İMK'nın prediyaliz hastalarında da kardiyovasküler hastalıkların güçlü bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (53).

## VASKÜLER KALSİFİKASYON

Vasküler kalsifikasyon kronik böbrek yetersizliği, diyabet, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi endotel hasarı oluşumu ile giden hastalıklarda sıklıkla görülen ve artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili bir durumdur (54). Kalsifiye depozitler, altta yatan patolojik duruma göre vasküler yapıların farklı tabakalarında bulunabilir. İntimal kalsifikasyon aterosklerotik lezyonlarda olur (55). Mönckeberg mediyal sklerosis olarak bilinen medial kalsifikasyon da, yaş, diyabet, SDBY ile ortaya çıkan medial kalınlaşma ve ateroskleroz ile seyreden bir durumdur (56). İntimal kalsifikasyon,medial kalsifikasyondan bağımsız olarak ortaya çıkabilir. SDBY'li hastalarda intimal ve medial kalsifikasyon bir arada görülebilir (57). Son çalışmalar diyaliz hastalarında vasküler kalsifikasyonun kardiyovasküler hastalığın ana nedeni olduğuna işaret etmektedir. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında vasküler ve yumuşak doku kalsifikasyonun patogenezi çok fazla araştırılmıştır. Son zamanlarda vasküler kalsifikasyonun sadece pasif olarak Ca, P birikiminden ibaret olmadığı aktif programlı bir süreç olduğu gösterilmiştir. Biyoapatit formunda kalsiyum fosfat birikimi vasküler kalsifikasyonun işaretçisidir. Kalsiyum fosfat damar duvarlarında miyokarda ve kalp kapakçıklarında birikebilir.

Ateroskleroz sürecinde rol alan kronik inflamasyon aynı zamanda vasküler kalsifikasyona neden olan mekanizmaları da düzenlemektedir (58). Kronik böbrek hastalığında vasküler kalsifikasyonun patogenezi daha iyi anlamak adına, damarlarda mineral birikiminin inhibisyonunu değerlendirmek amacı ile çok sayıda regülatör protein üzerinde çalışılmıştır. Son dönemde yapılan çalışmalar vasküler kalsifikasyon gelişim sürecinde anjiogenezin önemi, osteoblast ve osteoklastların bu olaydaki etkilerini açıklığa kavuşturmuştur (59).



Aslında kronik böbrek hastalığında şiddetli vasküler kalsifikasyon sık karşılaşılan bir durumdur (60). Bu hastalarda, arteriyel duvar kalınlığında artışa, yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili ciddi kardiyovasküler hastalığa sebep olan ileri düzeyde medial kalsifikasyon gelişmektedir (61). Koroner kalsifikasyon koroner ateroskleroz ile yakından ilişkilidir. Koroner kalsifikasyon oranı kronik böbrek hastalığı olmayan gruba oranla KBH'da 2-5 kez artmıştır (62). Bu durum koroner unstable plak, dolayısıyla miyokard infarktüs riskini artırır. Günümüze kadar vasküler kalsifikasyonun pasif dejeneratif bir süreç olduğu ve vasküler hastalığın son aşaması olduğu düşünülürdü. Bunun yanı sıra kemikle ilişkili proteinler olarak bilinen "*bone morphogenetic protein*" (kemik morfojenik protein; BMP2), osteopontin, osteonectin, osteokalsin ve matrix gla protein (MGP) kalsifiye aterosklerotik lezyonlarda tanımlanmıştır (63). Dahası fare deneylerinde vasküler kalsifikasyona eğilimi artıran MGP, osteoprotegerin (OPG), karbonik anhidraz 2 ve desmin gibi faktörler gösterilmiştir. Bu bulgular vasküler kalsifikasyonun kemik oluşumuna benzer şekilde aktif olarak düzenlendiğini göstermiştir. Vasküler kalsifikasyon birden çok basamaktan oluşan bir yoldur.

Evre 1: Mezenkimal orijinli vasküler hücreler aterosklerotik lezyonda osteoblast benzeri hücrelere farklılaşırlar.

Evre 2: Düz kas hücreleri, myofibroblastlar, kalsifiye vasküler hücreler, mikrovasküler perisitler gibi bir takım hücreler ateroskleroz, yaş, diyabet ve kronik böbrek hastalığı gibi belirli patolojik durumlar altında değişebilme kabiliyeti gösterebilirler. Bu vasküler hücreler osteoblastik farklılaşmalara katkıda bulunurlar. Bu hücrelerde karakteristik düz kas belirteçleri yoktur ve alkalen fosfataz, osteokalsin ve osteopontin gibi özellikler geliştirirler.

Evre 3: Bu osteoblastik reaksiyonlar ekstraselüler matriksin mineralizasyonuna yol açabilir. İnvitro çalışmalarda, kardiyovasküler hastalıkla ilişkilendirilen, değiştirilebilen bir takım risk faktörlerinin varlığı saptanmıştır. Mineralizasyonda artışa neden olan bu faktörler; fosfor artışı, transforming growth factor (TGF)- $\beta$ , üremik serum, okside düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve ilerlemiş glikasyon son ürünleridir (64).

Vasküler kalsifikasyon bir takım özel mekanizmalar aracılığıyla oluşan aktif olarak kontrol edilen bir yoldur (65) Vasküler kalsifikasyon için vasküler kalsifikasyon kaskadının başlama aşamasını ifade eden 4 farklı mekanizma gösterilmiştir. Birinci yol insan ve fare genetik çalışmalarında saptanmış olan inhibisyonun kaybı mekanizmasıdır. *Pyrophosphate* ve *matrix gla protein* gibi mineralizasyon inhibisyon moleküllerinin kaybı sonucunda oluşur. Spontan olarak vasküler kalsifikasyon ve mortalite artışına yol açar (66). Aynı şekilde fetuin A dolaşımında bulunan major inhibitördür; fetuin A düzeylerindeki azalmalar hemodiyaliz hastalarında artmış kardiyovasküler hastalık ile yakından ilişkilidir (67). İkinci yol, osteopontin (68), osteokalsin (69), BMP-2 (70), *matrix vesicles* ve kalsifiye olan vasküler lezyonlarda kemik ve kartilaj formasyonu (71) gibi osteojenik mekanizmalar vasküler kalsifikasyon gelişiminde rol oynayabilir. Vasküler media hücrelerinden invitro farklı koşullar altında kemik ve kartilaj benzeri fenotipik değişiklikler ve kalsifikasyon gelişimi gösterilmiştir (72). Üçüncü yol, postmenapozal kadınlarda osteoporoz ile vasküler kalsifikasyon arasındaki ilişkiyi açıklamada, dolaşan nükleasyonel komplekslerin salınımına bağlı oluşan kemik döngüsünün etkili olduğu düşünülmektedir (73). Dördüncü yol, hücre ölümü, ateroskleroz gibi nekroz ve apoptozun yaygın olduğu durumlarda, fosfolipidden zengin membran artıkları ve apoptotik cisimlerin nükleat apatite sunulmasını sağlar (74).

Üremik vasküler kalsifikasyon sadece hiperfosfatemi tarafından değil aynı zamanda üremik serumdaki diğer faktörler tarafından da indüklenebilir. İntrasellüler gen ekspresyonunu, osteoblastik transformasyonu, damar duvarı ve diğer yumuşak dokularda bazı kemik matris proteinlerinin ekspresyonunu indüklemeye kabiliyeti olan birçok faktör tanımlanmıştır. Bu faktörlerden bazıları LDL kolesterol, tümör nekrozis faktör (TNF) alfa, kalsitriol, kolagen I, TGF-1 $\alpha$ , 25 hidroksikolesterol ve ileri glikasyon son ürünleridir. Bunların hepsi vasküler düz kas hücrelerinin osteojenik transformasyonunu stimüle ederler. Vasküler duvarda hücre ölümü ve apoptozis kalsiyum ve fosfora karşı hücre permeabilitesini artırarak kalsifikasyonu başlatabilir ve distrofik kalsifikasyon oluşmasını kolaylaştırabilirler (74,75). Tüm bu mekanizmaların yanında hipertansiyon kronik sıvı yüklenmesi ve sistemik renin angiotensin sisteminin aşırı uyarılması sonucu oluşan hemodinamik değişiklikler ve kronik vasküler hasar, düz kas hücre proliferasyonuna, medial hiperplaziye, artmış damar duvar stresine ve en son olarak osteoblast benzeri hücrelerin damar duvarında birikmesine neden olabilir (76).

Osteoprotegerin, vasküler kalsifikasyonun inhibitörü olarak görev yapmaktadır ve serum düzeyi ile koroner arter hastalığı arasında ciddi bir ilişki olduğu ve aynı zamanda aterosklorozun progresyonu açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu çalışmalarla gösterilmektedir (77).

Paratiroid hormon related peptide (PTHrP) paratiroid hormonuna (PTH) benzer, PTH reseptörünü aktive eder ve hiperkalsemiye neden olur. Kronik böbrek yetersizliğinde aşırı aktif renin anjiyotensin sistemi (RAS), sıvı yüklenmesi ve hipertansiyonun neden olduğu damar duvarındaki mekanik gerginliğe cevap olarak bu peptit artmıştır (78). PTHrP ekspresyonu kalsifiye hücre kültürlerinde kemik morfojenik protein-2 ve alkalen fosfatazin down-regülasyonu ile ilişkilidir, böylelikle kalsifikasyonu azaltır (79). Kalsitriol (1,25 OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) direk olarak PTHrP ekspresyonunu inhibe eder ve sığır vasküler düz kas hücrelerinde vasküler kalsifikasyonu kolaylaştırır (80).

### **Vasküler kalsifikasyonun klinik sonuçları**

Vasküler kalsifikasyon etkilenen organda disfonksiyona yol açabilir. Kalpte kapakların kalsifikasyonu ile yetersizlik gelişebilir. Diyaliz hastalarında mediyal kalsifikasyon, kalsifik üremik arteriopatide ve nekrotize deri durumları artmış mortalite oranları ile ilişkilidir. Vasküler kalsifikasyon, kardiyovasküler hastalığın ortaya çıkmasına veya progresyonuna katkıda bulunur. Sonuçta özellikle büyük arterlerin media tabakasını tutmuş vasküler kalsifikasyon, artan kalınlaşmaya ve damar kompliyansında azalmaya yol açar. Bu arterlerde kalsifikasyon gelişimi neticesinde tamponlama mekanizmasının kaybına, artan afterloada bağlı sol ventrikül hipertrofisi gelişmesine ve koroner perfüzyonun bozulmasına neden olur (81). Erişkin SDBY'li hastalarda KVH mortalite riski genel popülasyona oranla 20 - 30 kat artmıştır (82). Artan kanıtlar bu popülasyonda risk artışının vasküler kalsifikasyona maruziyet nedeni ile olabileceğini göstermektedir. Hiperfosfatemi ve artmış Ca-P çarpımı SDBY'li hastalarda vasküler kalsifikasyon ve KVH gelişimini artırır (83). Goodman ve ark. SDBY'li genç hastalarda koroner arter kalsifikasyon gelişiminin normal popülasyona oranla çok daha erken geliştiğini ortaya çıkarmıştır (84). Benzer bulgular Eifinger (85) ve Oh (86) tarafından gözlemlenmiştir. Ek olarak Raggi ve arkadaşları erişkin hemodiyaliz hastalarında çok sık ve ciddi düzeyde koroner arter kalsifikasyonu gelişimini saptamıştır (62). Kronik hemodiyaliz hastalarında mortalite riski ile serum fosfor düzeyinin ciddi ilişkisi bulunmaktadır. Serum fosfor düzeyleri

yüksek olan hastalar ile düşük olan hastalar karşılaştırıldığında ölüm riski göreceli olarak artmıştır (87).

Vasküler kalsifikasyon bir takım radyolojik görüntüleme araçları ile saptanabilir. Bu yöntemler radyografi, ultrasonografi, ekokardiyografi, sintigrafi, sinefloroskopi, sineanjiografi, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans ve elektron beam tomografidir (EBCT) Goodman ve arkadaşları kardiyovasküler kalsifikasyonun saptanması ve takibinde üç adet basit ve invaziv olmayan teknik önermişlerdir. Bu teknikler standart radyografi, nabız basıncı ölçümü ve ekokardiyografidir. Koroner arter kalsifikasyonu için diğer noninvaziv teknikler spiral BT ve EBCT'dir.

Kardiyovasküler kalsifikasyondan korunma ve tedavisinde 4 teröpatik amaç vardır. Serum kalsiyum fosfor oranının dengelenmesi, fosfat bağlayıcılar ile kalsiyum alımının kısıtlanması, dislipideminin tedavisi ve dokuya zararı olmayan diyaliz membranının etkin olarak kullanımıdır. K/ DOQI klinik klavuzunda serum fosforunun 3.5–5.5 mg/dl ve kalsiyum düzeylerinin 8.4–9.5 mg/dl arasında sıkı kontrolünü önerilmektedir. Ayrıca Ca-P çarpımının 55'in altında olması önerilmektedir.

### **C-Reaktif Protein ve Hs-CRP**

C-reaktif protein karaciğerde üretilen pentamerik bir akut faz proteindir. Hepatositler tarafından CRP sentezi, transkripsiyon evresinde IL-6 tarafından uyarılır ve bu uyarıya IL-1 beta arttırıcı etki yapar. C-reaktif protein inflamasyonun spesifik olmayan bir biyokimyasal belirticidir. Düzeyi akut inflamatuvar durumlarda veya doku hasarında geçici olarak 1000 kata kadar artmakta, kronik inflamatuvar olaylarda ise sürekli yüksek değerler izlenmektedir. Birçok çalışmada, CRP ve diğer inflamasyon belirteçlerinde yükselme ile seyreden kronik inflamatuvar ve otoimmün olaylarda kardiyovasküler riskin de arttığı görülmüştür (88). Fonksiyonel olarak CRP, vasküler hastalığın ilerlemesini de etkilemektedir. C-reaktif proteinin inflamatuvar reaksiyonda birçok olayı aktive ettiği in vitro çalışmalar ile gösterilmiştir. İnsan endotel hücrelerinde ise CRP, VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin gibi hücre adhezyon moleküllerinin ve MCP-1'in ekspresyonunu sağlar.(89) C-reaktif protein okside LDL kolesterole ve parsiyel olarak yıkıma uğramış LDL kolesterole bağlanarak kompleman aktivasyonunu gerçekleştirir ve LDL kolesterolün makrofajlar tarafından alımını kolaylaştırır (89,90). Diğer inflamatuvar belirteçler ile karşılaştırıldığında,

CRP'nin kardiyovasküler hastalık riskini saptamadaki yeri daha belirgindir (91). Subklinik inflamasyonu belirlemek için CRP tayininde yüksek duyarlıklı yöntemler (*high sensitivity CRP*-hsCRP) uygulanmaya başlamıştır. Günümüzde vasküler risk ve prognoz belirlemeye yönelik çalışmalarda hsCRP ölçümlerine başvurulmaktadır.

CRP'nin prokoagülan etkileri olduğu da bilinmektedir. Son bilgiler artmış hs-CRP düzeylerinin ateromatöz lezyonun kırılabilirliğini, plağın yırtılmaya meyilini, inflamasyonun varlığını ve şiddetini de yansıtabileceğini düşündürmektedir (92). Yapılan bir prospektif çalışmada, CRP'nin normal değerleri içerisindeki hafif artışın dahi, sağlıklı ve koroner kalp hastalığı saptanmış kadın ve erkeklerin gelecekteki inme, miyokard infarktüsü ve periferik arter hastalığı riskini sırası ile 2, 3 ve 4 kat arttırdığını saptamıştır (93). Chambers JC ve arkadaşları tarafından İngiltere'de yapılan çalışmada, 35–60 yaşları arasında 1025 sağlıklı erkek olgu incelenmiştir. Bu çalışmada, inflamatuvar belirleyici olarak CRP düzeylerine ve bunun geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ile birlikte koroner kalp hastalığı ile olan ilişkisine bakılmıştır. Bu olguların ilk alınan serum değerlerinde CRP düzeyleri ile abdominal obezite ve insülin direnci arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiştir (94). Aterosklerotik kalp hastalığı hs-CRP arasındaki ilişkiye benzer ilişki sol ventrikül hipertrofisi ile hs-CRP arasında da gösterilmiştir. WOSCOPS (West Scotland Coronary Prevention Study) çalışması 3 mg/L'nin üzerindeki Hs-CRP değerlerinin, kardiyovasküler olaylar ve diyabet için metabolik sendromdan bağımsız olarak belirleyici olduğu vurgulanmıştır (95). Genel populasyonda aterosklerotik kardiyovasküler anormalliklerle ilişkisi saptanan hs-CRP'nin KBY hastalarında da bu anlamda değerli bilgiler verebileceği konusunda son yıllarda birçok çalışma yayınlanmıştır. Diyaliz hastalarında yapılan ve uzun süreli izlemi olan bir çalışmada CRP düzeyleri ile ekokardiyografik sol ventrikül kitle indeksi ve sağkalım arasında ilişki bildirilmiştir (96).

### **Hiperhomosisteinemi**

Homosistein sülfür içeren bir aminoasittir; metionin veya sistinin metabolizması sırasında oluşur. Homosistein remetilasyonu ile metionine ya da transsülfürasyonu ile sistatroyona dönüşerek metabolize olur. Vitamin B6 transsülfürasyonda, Vitamin B12 ve folik asit ise remetilasyonda bir kofaktördür. Bu vitaminlerin miktarının azalması homosisteinde artışla sonuçlanır. Homosistein aşırı artışı kollajende

çapraz bağ oluşumunu bozar bunun sonucunda kollajen içeren damar çeperindeki değişiklikler sonucu arteriyel ve venöz trombozlara eğilim artar. Aynı zamanda homosisteinin plazmada otooksidasyonu sonucu ortaya çıkan serbest radikallerin de endotel hasarı ve ateroskleroz gelişimindeki hızlanmadan sorumlu olduğu bilinmektedir. Hiperhomosisteinemide arter intimasında fibröz kalınlaşma, media tabakasında interstisyel kollajen artışı ile birlikte kas liflerinin ve elastik liflerin yıpranmış olduğu dikkati çeker. Aynı zamanda trombosit adezyonundaki artış homosistein birikiminin bir sonucudur ve trombotik olayların gelişimine katkıda bulunur. Nedeni ne olursa olsun total plazma homosistein düzeylerinin artışı aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür (97). Kronik böbrek yetmezliği hastalarının plazmasında sülfür içeren aminoasitlerin özellikle homosisteinin düzeyi artmıştır ve bir üremik toksin olarak kabul edilebilir. Homosistein yüksekliğinde renal klirensteki azalmanın rol oynadığı gözükmesine rağmen tam mekanizma bilinmemektedir. Homosistein plazmada serbest ve proteine bağlı olmak üzere iki ayrı formda bulunur; % 70' i proteine bağlıdır ve diyaliz ile temizlenemez. Çalışmalar günlük homosistein yükünün % 70'inin böbrek tarafından elimine edildiğini göstermiştir ki bu da kronik böbrek yetmezliği hastalarındaki düzey artışının nedeni olarak gözükmektedir. İlk çalışmalar homosisteinin son dönem böbrek yetmezliği hastalarında kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından bir risk faktörü olduğuna işaret etmektedir (98). Ancak bunu doğrulamak için diğer komorbid durumların etkisini de hesaba katan daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Böbrek hastalarında folik asit (günde 5 mg), B12 Vitamini (günde 0.4 mg) ve B6 vitamini (günde 50 mg) kullanılması homosistein düzeylerini %25 oranında azaltabilir. Bu tedavi kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda düzeyleri normale getirebilir ancak diyaliz tedavisi gören son dönem böbrek yetmezliği hastalarının çoğunda bu etki görülmez. Homosisteine bağlı gelişen aterosklerozun patogeneğinde her ne kadar endotel hücre hasarı, oksidatif stres ve protrombotik etkisi bilinse de henüz netlik kazanmamıştır. Genel popülasyonda artmış homosistein seviyeleri kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörüdür ve kronik böbrek hastalarında da bir risk faktörü gibi görülmektedir (99). Hemodiyaliz hastalarının çoğunda belirgin olarak artmış homosistein seviyeleri bulunur ancak total seviyeleri nutrisyonel durum, protein alımı ve serum albümin düzeylerine bağlıdır. Kardiyovasküler hastalıkta düşük homosistein düzeyleri yüksek malnütrisyon ve hipoalbüminemi prevelansı ile bağlantılıdır (99). Diyaliz hastalarında

çalışmalar göstermiştir ki hiperhomosisteinemi kardiyovasküler hastalık sonuçları için kötü prognostik faktördür (99).

### **Asimetrik dimetil arjinin, Nitrik oksit**

Nitrik oksit endotel kaynaklı en önemli vazodilatördür ve L-arjininden NO sentetaz ile sentez edilir. NO'nun vasküler düz kas proliferasyonu, trombosit agregasyonu ve vasküler süperoksit üretimine olumlu etkileri olduğu gibi antiaterosklerotik özellikleri de vardır (100). ADMA, insanda NO biyosentezinin majör inhibitörüdür.

ADMA, NG-monometil-L-arjinin (L-NMMA) L-NMMA, ve Simetrik dimetilarjinin (SDMA) başlıca metil arjinin türevleridir. Metil arjininler proteinlerdeki arjinin rezidülerinin posttranslasyonel modifikasyon ile metillenmesi sonucu oluşan türevlerdir. Bu metilasyonu protein arjinin metil transferaz (PRMT) enzimi katalizler. Metilarjininlerin bir kısmı renal yolla atılır. SDMA tamamıyla renal yolla atılırken ADMA'nın yıkımı dimetilarjinin dimetil aminohidrolaz (DDAH) enzimiyle sitrülün ve dimetilamine yıkılması şeklindedir (101).

Öte yandan dimetilarjinin dimetil aminohidrolaz özellikle renal tubüler hücreler, renal damarlar, glomerül içindeki endotel hücrelerinde bol miktarda vardır. Bu durum, renal hastalığı olan hastalarda azalmış renal filtrasyondan ziyade renal dimetilarjinin dimetil aminohidrolaz tarafından olan degradasyonunun artmış ADMA plazma konsantrasyonunun temel sebebi olduğu bulgusunu destekler. Minör düzeyde renal fonksiyon bozukluğu olanlarda artmış ADMA düzeyi kardiyovasküler mortalite ve morbite potansiyelini destekler (102).

### **ADMA ve Nitrik Oksit İlişkisi**

Vasküler tonus ve yapının korunmasında endotelden salınan vazoaktif mediatörlerin önemli rolü vardır ve bu mediatörlerden en önemlilerinden birisi nitrik oksittir (100). NO, kardiyovasküler sistemin düzenleyici mekanizmalarının geniş bir kısmı ile ilişkilidir. Vazodilatasyonu uyarmasının yanında trombositlerin agregasyon ve adezyonunu inhibe eder. Bununla beraber monosit ve lökositlerin endotele adezyonunu ve düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eder. Ayrıca NO, süperoksit radikalının vasküler üretimini azaltarak LDL oksidasyonunun bir inhibitörü gibi

davranır (100). Endotelial hücre kültürlerinde dimetilarjinin dimetil aminohidrolazın selektif inhibisyonu NO sentezinde azalmaya yol açar. Ortamın arjinin muhtevasının artırılması bu durumun tersine çevirebildiği gösterilmiştir .

Arjinin ve ADMA, nitrik oksit sentezinin kontrolünde önemli rol oynarlar. SDMA'nın NOS enzimi üzerine inaktive edici etkisi yoktur, fakat arjinin ve ADMA ile hücre giriş yolunu etkileyerek NO üretim hızında dolaylı yoldan azaltır. Yüksek konsantrasyondaki ADMA, NOS inhibisyonu yanı sıra L- Arjininin hücre içine transportunu engelleyerek de NO sentezini azaltır (103).

### **ADMA ve Homosistein İlişkisi**

ADMA ve homosistein ilişkisi, aralarında çeşitli etkileşimler olduğundan dolayı ilginçtir. Homosistein, dimetilarjinin dimetil aminohidrolazın aktivitesini enzimin aktif bölgesindeki sistein rezidüsüyle etkileşimi yoluyla inhibe edebilir. Bu mekanizmayı destekleyen Stühlinger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, homosisteinin endotelial hücre kültüründe dimetilarjinin dimetil aminohidrolaz aktivitesini inhibe ederek ADMA düzeylerinin yükselmesine neden olduğunu gözlemlemişlerdir (105). Homosisteinin metilasyonunda da ADMA önemli rol oynar. Arjinin metilasyonundaki metil vericisi S-Adenozilmetiyonin, ADMA, metil arjininler ve S-adenozil homosisteindir. S-adenozil homosistein daha sonra homosisteine çevrilir. Metiyonin döngüsünün yüksek olması homosistein seviyelerini artırarak endotelial fonksiyon bozukluğuna neden olur (103). Hiperhomosisteinemi diyetle, plazma ADMA ve homosistein seviyeleri yaklaşık 3 kat arttırılabilmektedir.

Plazma ADMA düzeyleri kardiyovasküler riski yüksek olan hipertansiyon (106), obezite ve diyabet (107) gibi hastalıklarda endotel disfonksiyonu ile ilişkili olarak yükselmektedir. Yüksek ADMA düzeyleri karotis intima media kalınlığı için bir indeks olup akut koroner olayların habercisidir (108). Kronik böbrek yetmezliğinde ADMA düzeyleri hem eliminasyonun azalması hem de dimetilarjinin dimetil aminohidrolaz aktivitesinin azalmasına bağlı olarak artar. Yüksek ADMA düzeyleri hemodiyaliz hastalarında (109) KVH ve tüm nedenlere bağlı mortalite için bağımsız risk faktörü olarak saptanmış ve erken evre böbrek yetmezliğinde daha hızlı progresyon ile ilişkili bulunmuş(110). Tablo 5'te ADMA düzeylerinin yükseldiği durumlar belirtilmiştir.



**Tablo 5.** ADMA'nın yükseldiği durumlar

1. Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları (esansiyel hipertansiyon, hiperkolosteremi, hiperhomosisteinemi , akut koroner olaylar, konjestif kalp yetmezliği)
2. Diabetes mellitus
3. Multiple organ yetmezlikleri
4. Hipertroidizm
5. Kronik böbrek yetmezliği
6. İnsülin rezistansı ve metabolik sendrom
7. Düşük serum folik asit ve yüksek serum homosistein
8. 75-100 yaş arasında akut koroner olayların olduğu yaşlı bireyler
9. Preeklampsi
10. Erektile Disfonksiyon

### **Lipoprotein (a)**

Lp(a) yapı olarak LDL molekülüne çok benzemektedir. Ancak, farklı olarak Lp(a)'nın dışında apolipoprotein (a) (apo(a)) adı verilen ilave bir apoprotein daha bulunur. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında (111) ve diyaliz hastalarında, böbrek transplantasyonu sonrasında ve nefrotik sendromda Lp (a) düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Özellikle nefrotik sendromda protein kaybını kompanse etmek amacıyla karaciğerde artan protein sentezine bağlı olarak artan apo(a) sentezinin sonucu olduğu düşünülmektedir.

Aterosklerotik arter duvarında Lp(a)'nın plazma düzeyinin çok üstündeki miktarlarda var olduğu gösterilmiştir. Bu noktadan hareketle, Lp(a)'nın ateroskleroz gelişimindeki rolünün LDL'ye benzerliği açısından proaterojenik veya plazminojene benzerliği açısından da protrombotik olduğu yönünde iki hipotez geliştirilebilir ve elde edilen veriler bu iki olasılığın da geçerli olabileceğini göstermektedir. Damar duvarında Lp(a)'nın okside olduğu ve daha sonra makrofajlar tarafından tıpkı LDL gibi alınarak köpük hücrelerinin oluşumuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (112). Özellikle LDL ve Lp(a) birbirlerine additif etki yaparlar. Koroner arter hastalığı olan ve LDL düzeyi yüksek olan erkeklerde Lp(a) hastalığın derecesini, progresyonunu ve akut olay olasılığını belirleyen ana faktör olarak saptanmış, ancak LDL düzeylerinin düşük olması halinde Lp(a)'nın ateroskleroz üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir (113).

Yapılmış olan çeşitli vaka kontrollü çalışmalarda koroner arter hastalığı ile yüksek Lp(a) düzeyleri arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir Bazı çalışmalarda

prematür aterosklerozla yüksek Lp(a) düzeyleri arasında bağlantı olduğu iddia edilmektedir (114). Ülkemizden de Pay ve arkadaşları (115) tarafından yüksek Lp(a) düzeylerinin prematür koroner kalp hastalığı ile ilişkisi araştırılmıştır. Bir başka yaklaşım olarak apo(a) izoform boyunun heterojenliği ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişki incelenmiş ve miyokard infarktüsü geçirmiş kadınlarda düşük molekül ağırlıklı apo(a) izoformlarına daha sık rastlandığı bildirilmiştir(116). Benzer ilişkiler cinsiyet farkı olmaksızın ailevi hiperkolesterolemisi olanlarda yayınlanmış, Stanford Beş şehir Projesi (117) adı taşıyan çalışmada ise bu bağlantının erkekler için olduğu, kadınlarda gösterilemediği bildirilmiştir. Görüldüğü gibi, Lp(a) düzeyleri ve kardiyovasküler risk konusunda cinsiyet farkını inceleyen çalışmalar arasında bile önemli çelişkiler mevcuttur. Bu konuyu açığa çıkartmak için yapılmış en önemli çalışmalardan biri Framingham Kalp Çalışması kohortunda gerçekleştirilmiş ve lipoprotein elektroforezinde pre-beta bandında yüksek Lp(a) düzeylerinin göstergesi olarak belirgin bir çökme bulunmasının kadınlar için kardiyovasküler aterosklerotik hastalıkların güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (118). 3003 hasta içeren ve 12 yıllık bir takip süresini kapsayan bu çalışma ne yazık ki Lp(a) düzeyleri doğrudan ölçülmediği ve apo(a) izoformları tayin edilmediği için sınırlı kalmaktadır.

## **KAROTİS ULTRASONOGRAFİ İLE ATEROSKLEROZUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Kardiyovasküler hastalıkların ilk bulguları genellikle ateroskleroz ilerlediğinde ortaya çıkar. Fakat, arteriyel duvar değişiklikleri klinik olarak sessiz seyreden uzun bir süreçte gelişir. Bu süreç yaygın intimal kalınlaşma ile başlar. Bu erken dönem değişiklikler yüksek rezolüsyonlu B-mod ultrasonografi ile karotis arterlerin intima-media kalınlığının ölçülmesiyle saptanabilir. İnvazif olmaması, ucuz olması, güvenilir ve tekrarlanabilir olması nedeniyle giderek artan oranlarda aterosklerozun değerlendirilmesinde bu yöntem kullanılmaktadır. Karotis arterler, yüzeysel olmaları, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır. Aterosklerotik lezyonların değerlendirilmesinde rezidüel lümen boyutunun yanında duvar kalınlığının da ölçülmesi önemlidir. Ultrasonografiyle ölçülebilen intima-media kalınlığı gerek intimadaki aterosklerotik hadiseyi ve gerekse medial hipertrofiyi yansıtmaktadır. Otopsi çalışmalarında in vivo olarak ana karotis arterin B-mod ultrasonografi ile intima-media kalınlığı ölçümünün,

invitro olarak hem B mod ultrasonografi ile, hem de histolojik teknikle yapılan ölçümlerle anlamlı korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (119). Toplumda IMK'nın ortalama değeri 0.4-1 mm arasında değişmektedir ve yaşlanma ile birlikte senelik 0.01-0.03 mm artış olmaktadır.

Artmış karotis arter IMK bir çok kardiyovasküler risk faktörü ile de ilişkilidir (yaş, diyabet, sigara, HT, hiperlipidemi gibi). Daha önce KVH öyküsü olmayan yaşlı ve orta-yaşlı erişkinlerde yüksek karotis IMK değerlerinin artmış kalp krizi ve inme riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (120). Karotis IMK'nın aterosklerozun yaygınlığı ve derecesini yansıttığı ve koroner arter aterosklerozu ile iyi korelasyon gösterdiği geniş bir otopsi serisinde de gösterilmiştir. Sonuç olarak, bu teknik subklinik aterosklerotik KVH için çok iyi bir gösterge olarak kabul edilmektedir.

### **KORONER ARTER KALSİFİKASYON SKORU**

Koroner arter kalsifikasyon skoru koroner ateroskleroz varlığının araştırılmasında duyarlılığı yüksek elektron beam bilgisayarlı tomografi ve çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) kullanılan invazif olmayan bir yöntemdir. Damar duvarındaki kalsiyum, yüksek atenüasyonu nedeniyle hemen tanınır. Kalsiyum skorlama için eşik değer 90-130 Hansfield ünitesi (HÜ)'dir. Skorlama Agatston skorlama sistemine göre yapılır. Agatston skorlamasına göre toplam KAKS, EBBT yönteminde olduğu gibi tüm tomografik kesitler üzerinde bulunan dört ana koroner arterdeki kalsifiye plakların toplam alanı ve toplam skoru olarak hesaplanmaktadır. Koroner arter hastalığı riskini değerlendirmede kullanılan kalsiyum skor kılavuzu tablo 6'da gösterilmiştir. Asemptomatik olgularda, koroner arter kalsiyum skoru ile birlikte değerlendirildiğinde, Framingham risk skorunun koroner ölüm ve nonfatal miyokard infarktüsü için prediktif değeri artar. Koroner arter kalsiyum skorunun sıfır olması koroner olay gelişim riskini veya miyokardiyal iskemi olasılığını ortadan kaldırmaz (121) fakat ateroskleroz ve stenotik koroner arter hastalığı olmaması lehine oldukça yüksek negatif öngörüye sahiptir. Orta derecede risk sahibi olanlarda bu katkı daha belirgindir. Üç yıl takip edilen asemptomatik 2000 olgudan koroner kalsifikasyonu pozitif olanlarda negatif olanlara göre majör koroner olay gelişme riskinin 11 kat fazla olduğu gösterilmiştir (122). Tüm nedenlerden ölüm için, on bini aşkın hastada 5 yıllık takip sonuçları KAKS pozitifliğinin artan skor ile orantılı derecede prediktif değere sahip olduğunu göstermektedir (123). Konvansiyonel risk

faktörlerine göre düzeltildiğinde de bu anlamlı ilişkinin hala sürdüğü, bu nedenle KAKS pozitifliğinin kendi başına da bir risk faktörü kabul edilebileceği bildirilmiştir. Koroner arter kalsiyum skoru yüksek olan olgularda majör koroner olay sıklığı belirgin olarak artmaktadır. Meta analizlerde düşük (1 ile 100 arası) koroner kalsiyum skoru olanlarda majör koroner olay sıklığının koroner kalsifikasyonu olmayanlara göre iki kat arttığı, daha yüksek skoru olanlarda da skora paralel olarak riskin 4 kattan 17 kata kadar yükseldiği görülmektedir (124). Koroner arter kalsifikasyonlarının gösterilmesi hemen daima koroner arter hastalığının ve o lokalizasyonlarda aterom plaklarının bulunduğunu kanıtlar. Sonuç olarak pozitif kalsiyum skoru, koroner arter hastalığının varlığını kanıtlar; skor ile orantılı olarak majör koroner olay gelişme riski hakkında bilgi verir; ikincil korunma gereğini işaret eder ve diğer veriler ile birlikte koroner arterlerin yapı ve fonksiyonlarına ilişkin daha ileri bilgiler sağlayan incelemelere ihtiyaç bulunduğunu gösterebilir. Amerikan Kalp Cemiyetinin 1996 yılında KAKS yorumlanması için yaptığı öneriler:

- 1- Negatif EBBT testi (KAKS=0) aterosklerotik plak varlığını çok yüksek olasılıkla dışlar.
- 2- Negatif test normal koroner anjiyogramların büyük bir kısmında izlenir.
- 3- Negatif test sonraki 2-5 yıllık süre içinde düşük kardiyovasküler riski gösterir.
- 4- Yüksek kalsiyum skoru sonraki 2-5 yıl içinde orta-yüksek kardiyovasküler olay riskini gösterir.
- 5- Negatif testte önemli stenozun olduğu KAH olasılığı çok düşüktür.
- 6- Toplam kalsiyum miktarı total aterosklerotik plak miktarı ile koreledir, ancak bu gerçek plak miktarının altında bir değerdir.
- 7- Pozitif EBT testi koroner aterosklerotik plak varlığını gösterir
- 8- Daha yüksek kalsiyum skoru daha yüksek olasılıklı tıkaçıcı KAH göstergesidir, ancak birebir ilişki yoktur ve bu sonuç spesifik değildir.

**Tablo 6.** Koroner arter hastalığı riskini değerlendirmede kullanılan kalsiyum skor kılavuzu

<b>Kalsiyum skoru</b>	<b>Klinik anlamı</b>	<b>Koroner arter hastalık riski</b>
0	Plak yok	%5'in altında risk mevcut.
1-10	Minimal plak	%10'un altında risk mevcut.
11-100	En az bir plak	Hafif veya minimal koroner daralmalar mevcut.
101-400	En az bir orta büyüklükte aterosklerotik plak	Belirgin koroner daralmalar mevcut, yüksek ihtimalle hafif koroner arter hastalığı var.
401 ve üstü	Yaygın aterosklerotik hastalık	En az bir koroner arterde belirgin daralmalar var, yüksek ihtimalle ciddi koroner arter hastalığı mevcut.

Koroner arter kalsifikasyonu kronik böbrek yetmezlikli hastalarda özellikle hemodiyaliz hastalarında daha sık ve daha ciddi seyrederek (125). Renal transplantasyon sonrasında risk azalmakla birlikte genel popülasyona göre daha yüksek seyretmektedir (126). Son zamanlarda yapılan az sayıda çalışmada yüksek koroner arter kalsifikasyon skoru ile ADMA seviyelerinin pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu konuda kronik böbrek yetmezlikli ve renal replasman tedavisi alan grupları birlikte içeren geniş kapsamlı bir çalışma yapılmamıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı'nda, etik kurul onayı alınmasını takiben Kasım 2009 ile Mayıs 2011 tarihleri arasında diyaliz programında olan yaş ortalaması  $48,35 \pm 11,66$  olan 39 hasta, prediyaliz döneminde yaş ortalaması  $49,76 \pm 13,49$  olan 38 hasta olmak üzere toplam 77 hasta ve 46 sayıda kontrol dahil edildi. HD hastaları haftada 3 gün 4'er saat hemodiyalize girmekteydi. Prediyaliz grubu nefroloji polikliniğinde takibi yapılan hastalardan seçildi. Kontrol grubu kardiyak hastalık (koroner by-pass, MI, angina vs) hikayesi ve böbrek fonksiyon bozukluğu bulunmayan yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş bireyler arasından seçildi. Kontrol grubunun yaş ortalaması  $49,54 \pm 11,51$  idi.

Bütün hastalara Helsinki deklarasyonunda belirtildiği gibi kendilerine yapılacak işlemler ve çalışma hakkında gerekli bilgiler verildi, onam formu alındı.

Çalışmaya alınan tüm bireyler hipertansiyon, hiperlipidemi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), KAH, periferik arter hastalığı (PAH), kardiyak ve serebravasküler hastalıklar ve semptomları yönünden (angina, MI hikayesi, SVO hikayesi, KKY, aort, koroner ve periferik arter hastalığına yönelik dökümanente edilmiş hastalıklar ve geçirmiş olduğu operasyonlar) sorgulandı. Dökümanente edilmiş aterosklerotik kalp damar hastalığı, periferik damar hastalığı bulunanlar ile bu hastalıklara yönelik semptomu olanlar çalışmaya alınmadı. Sigara alışkanlığı olup olmadığı kaydedildi. Akut böbrek yetmezliği (ABY) şüphesi taşıyanlar, kontrast maddeye maruziyet hikayesi (son bir ay içinde) olanlar, diyabetik olanlar, malignitesi olanlar, infeksiyöz semptomları olan ve hemodinamik yönden stabil durumda olmayanlar çalışmaya alınmadı. Hipertansif hastaların hastalık süreleri sorgulandı ve kaydedildi. Ayrıca hipertansif, hiperlipidemik ve kronik böbrek hastalarının kullandığı tüm ilaçlar ayrıntılı olarak kaydedildi.

Çalışmaya katılan tüm bireylerin en az beş dakika oturur pozisyonda istirahati sonrasında kan basınçları ölçüldü. Kan basıncı 140/90 mmHg üzerindeki hastalar ve/veya antihipertansif ilaç kullanmakta olanlar hipertansif olarak kabul edildi. Serum total kolesterolü  $> 200$  mg/dl ve/veya trigliseridi  $> 150$  mg/dl ve/veya lipid düşürücü

ilaç kullananlar hiperlipidemik olarak kabul edildi. Kilo, boy ve bel çevreleri ölçüldü. Kilo(kg)/ boy (m)<sup>2</sup> formülüyle vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Tüm hastaların fizik muayene bulguları ayrıntılı olarak kaydedildi.

İnsülin direnci indeksi (HOMA-IR): Açlık kan şekeri (AKŞ) x insülin / 405 formülüyle hesaplanmış ve >2,7 olan değerler insülin direnci müspet olarak tanımlanmıştır. Ayrıca çalışmaya alınan bireylerin tümünün glomerüler filtrasyon hızı kısaltılmış MDRD yöntemiyle (The modification of diet in renal disease ) hesaplanmıştır. Bazı hastalar optimal şartlarda 24 saatlik idrar toplayamadıkları için GFR, MDRD yöntemi ile ölçülmüştür. Diyaliz hastalarında MDRD ile hesaplanan GFR'nin gerçekte olduğundan daha yüksek ölçüleceği göz önünde bulundurulmuştur.

MDRD formülü;  $GFR (mL/dk/1.73 m^2) = 186 \times (Serum \text{ kreatinin})^{-1.154} \times (Yaş)^{-0.203} \times (0.742 \text{ kadınsa})$  şeklindedir.

### **Laboratuvar Analizleri**

Çalışmaya alınan tüm deneklerin 12 saatlik açlık sonrası sabah 8'de kan ve idrarları alındı. Hemodiyaliz hastalarının kanları hafta ortası diyaliz günü işlem öncesi alındı. ADMA, nitrat, nitrit, homosistein, Hs crp, Lipoprotein (a) için antikoagülan içermeyen tüplere alınan kan 7 dakika 4000 devir/dakika hızla çevrilerek serumları ayrıştırıldıktan sonra tümü birlikte çalışılmak üzere -80 derecede saklandı. Tüm örnekler toplandıktan sonra nitrat, nitrit düzeyleri enzimatik yöntemle diğerleri ELİSA yöntemiyle çalışıldı. ADMA için ADMA ELISA Kit (K 7828) Immun Diagnostik kiti, homosistein için Axis Homocysteine EIA (FHCY100) kiti, lipoprotein (a) için Lipoprotein A DRG ( EIA-4406) kiti, Hs-CRP için HS-CRP (EIA-3954) DRG ELISA kiti, nitrit, nitrat için Total Nitric Oxide Assay Kit (917-020) Assay Designs Stressgen kiti kullanıldı. Diğer laboratuvar analizleri günlük çalışıldı.

### **Kullanılan yöntemler:**

- a) Tam kan; flow sitometrik yöntemle,
- b) Açlık kan şekeri, kreatinin, total protein, albümin, serum lipitleri; enzimatik kolorimetrik yöntemle,

- c) Üre/BUN; kinetik UV fotometrik yöntemle (BUN:mg/dl Üre x 0,467),
- d) AST ve ALT; UV fotometrik yöntemle,
- e) CRP; immünoturbidimetrik yöntemle,
- f) İnsülin; solid faz çift bölge kemilüminesan immunometrik yöntemle,
- g) Sodyum, potasyum ve klor; iyon selektif elektrod yöntemiyle,

#### **Kullanılan cihazlar:**

- a) Tam kan: CELL-DYN 3700 Systems, CELL-DYN Sapphire cihazı
- b) Diğerleri: Roche / Hitachi Cobas c Systems, Cobas c 501 ve Roche/Hitachi Cobas c Systems, e 601 Module cihazı ile çalışıldı.

#### **Karotis intima- media kalınlığı ölçümü**

Çalışmaya katılan bütün bireylerde KİMK ultrasonografik metodla belirlendi. Ölçümlerde Toshiba Nemio 20 yüksek rezolusyonlu B-mod ultrasonografi ve 8 mHz prob kullanıldı ve ölçümler yatar pozisyonda ve bireyin başı ölçüm yapılan yandan 45° karşı tarafa dönmüş şekilde yapıldı. Bütün bireylerde bilateral olarak ana karotis arter düzeyinde (bulbusun 2 cm proksimalinde), bulbus düzeyinde ve internal karotis arterlerin her birinden 3'er ölçüm olmak üzere her hasta için toplam 18 ölçüm yapılarak ortalaması alınmış ve o hastaya ait İMK değeri olarak belirlenmiştir. Aterom plağı görülen yerden ölçüm yapılmamıştır. Karotis İMK Pignoli ve arkadaşlarının tanımına uygun şekilde, lümenin intimal iç yüzünü temsil eden içteki ekojenik çizgi ile kollajen içeren media-adventisia tabakasını temsil eden dış ekojenik çizgi arasındaki mesafe olarak tanımlandı. Bütün ölçümler karotis doppler ultrasonografik görüntüleme alanında deneyimli olan aynı radyolog tarafından yapıldı.

#### **Koronar arter kalsifikasyon skoru ölçümü**

BT incelemeleri, Çok Kesitli BT (Philips Brilliance 16 slice CT, Holland) cihazı ile kontrast madde kullanmaksızın yapıldı. Bütün incelemeler, 3 mm kesit kalınlığı ve 2.4 mm masa hareketi, 55 mA, 120 kV, gantri rotasyon süresi 0.5 sn parametreleri ve kalsiyum skorlama algoritması kullanılarak gerçekleştirildi. Hasta supin pozisyonunda yatar halde topogram görüntüsü alındıktan sonra, karinanın 1 cm



altından itibaren tüm kalbi içerisine alacak şekilde, yaklaşık 20 sn tek nefes tutma süresinde ve kalp hareketlerini en aza indirebilmek için middiastolde ( %80 R-R aralığında) prospektif EKG tetiklemesi eşliğinde, 30-40 adet aksiyel kesit alındı. İncelemede başlıca dört koroner arter; LCA, LCX, LAD ve RCA tüm traseleri boyunca kalsifiye lezyon varlığı yönünden değerlendirildi. Koroner arterlerdeki kalsiyum miktarı "Accu Image Workstation" programı yardımıyla Agatston skorlaması kullanılarak hesaplandı.

Bu skorlamaya göre, bir birine komşu 2-3 piksel için 1 mm<sup>2</sup>'den geniş bir alanda, BT dansitesi 130 HÜ'den yüksek olan lezyonlar kalsifikasyon lehine değerlendirilmiştir. Aksiyel kesitler üzerinde işaretlediğimiz her bir lezyonun alanı, dansitesi ve kalsiyum skoru bilgisayar yazılım programı tarafından otomatik olarak hesaplanmıştır. Tüm koroner arterlerdeki kalsiyum skoru toplanarak toplam Agatston skoru (KAKS) bulunmuştur.

### **İstatistiksel Analizler**

Çalışmamızda veri girişi ve istatistiksel analizler için " SPSS for Windows versiyon 17 Statistics" kullanılmıştır. Kategorize veri tipindeki (kalitatif) değişkenler için sıklıklar ve devamlı veri tipindeki (kantitatif) değişkenler için ortalamalar ve standart sapmalar her zaman olduğu gibi hesaplanmıştır. Veri düzeltmeleri yapıldıktan sonra, ikili karşılaştırmalardaki p değerleri; kategorize veri tipinde değişkenler içermesi halinde ki-kare testi, değişkenlerden bir tanesinin devamlı değişken olması halinde ise eğer dağılım uygunsa t-testi ya da tek yönlü Anova parametrik testlerden, dağılım uygun değilse nonparametrik testlerden yararlanılmıştır. Her iki değişkeninde devamlı veri olması halinde yine değişkenin dağılımı göz önünde bulundurularak parametrik (Pearson r) yada nonparametrik (Spearman  $\rho$ ) korelasyon testlerinden yararlanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir.

Kullanılan istatistiksel yöntemler;

- 1) Pearson korelasyon katsayısı
- 2) Spearman korelasyon katsayısı
- 3) Mann Whitney U testi
- 4) İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi
- 5) Ki-kare testi

- 6) Kruskal-Wallis varyans analizi
- 7) Tek yönlü varyans analizi
- 8) Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi

## BULGULAR

Çalışmaya kronik hemodiyaliz programındaki yaş ortalaması  $48,35 \pm 11,66$  olan 39 hasta, prediyaliz döneminde kronik böbrek yetmezliği olan yaş ortalaması  $49,76 \pm 13,49$  olan 38 hasta olmak üzere toplam 77 hasta ve 46 kişiden oluşan ve yaş ortalaması  $49,54 \pm 11,51$  olan kontrol grubu alındı. Grupların genel özellikleri Tablo 8'de verilmiştir.

Tüm gruplar yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama arter basıncı ve nabız basıncı açısından benzer bulunmuştur ( $p > 0,005$ ). Sigara kullanımı şu an sigara içmekte olan hastalar ile daha önceden içtiği halde şu anda içmeyen hastalar sigara maruziyeti var olarak kabul edilmiştir. Hiç sigara içmemiş hastalar sigara maruziyeti yok olarak değerlendirilmiştir. Gruplar arasında hipertansiyon ve sigara maruziyeti ile kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel çevresi açısından farklılık tespit edilmiştir ( $p < 0,005$ ) Prediyaliz ve diyaliz grubunda kilo, VKİ ve bel çevresi benzer olup kontrol grubundan anlamlı düşük saptanmıştır. Hipertansiyon prediyaliz grubunda % 68.4 sıklıkta olup kontrol (% 32.5) ve diyaliz (% 53.8) grubundan daha yüksek saptanmıştır. (Tablo 7)

Tablo 7. Grupların demografik özellikleri

Özellik	Kontrol (N:46)	Prediyaliz (N:38)	Diyaliz (N:39)	P değeri
Yaş (yıl)	49,54±11,51	49,76±13,49	48,35±11,66	0,846
Cinsiyet (K/E)	26/20	18/20	13/26	0,101
HT (var/yok)	%32,5 (15/31)	%68,4 (26/12)	%53,8 (21/18)	<b>0,004</b>
HL (var/yok)	%52,2 (24/22)	%50 (19/19)	%56,4 (22/17)	0,848
Sigara (+/-)	%30,4(14/32)	%52,6 (20/18)	%53,8 (21/18)	<b>0,048</b>
SKB (mmHg)	120±13,4	124±18,5	122±12,0	0,700
DKB (mmHg)	77±8,8	78±11,5	75±7,8	0,377
OAB (mmHg)	91±9,5	94±12,6	90±8,2	0,571
Nabız basıncı (mmHg)	43±9,6	45±13,7	46±9,8	0,306
Kilo (kg)	74,1±9,1	66,5±13	68,5±12,8	<b>0,024</b>
Boy (m)	1,61±0,82	1,64±0,97	1,66±0,92	0,063
Bel çevresi	97,9±8,5	90,6±12,2	90,9±11,5	<b>0,002</b>
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	28,7±4,3	24,5±3,6	24,9±4,3	<b>&lt;0,001</b>

Prediyaliz aşamasında olan kronik böbrek yetmezliği hastaları ile hemodiyalize giren son dönem böbrek yetmezliği hastalarının renal yetmezlik etiyojileri Tablo 8'da gösterilmiştir. Hem prediyaliz hem de diyaliz hastalarında HT ilk sırayı almaktadır. Prediyaliz grubunda glomerüloneritler % 18.4 oranında, diyaliz grubunda % 15.4 sıklıkla görülmüştür. Taş/ obstrüksiyon ve polikistik böbrek hastalığı diyaliz hastalarında % 10.3 olup prediyaliz grubundan daha sıklıkla görülmektedir.

Tablo-8. Prediyaliz ve diyaliz hastalarında KBY etiyojisi

	Prediyaliz (N:38) %	Diyaliz (N:39) %	Toplam (N:77) %
HT	12 (%31,6)	6 (%15,4)	18 (%23,4)
Polikistik böbrek	1 (%2,6)	4 (%10,3)	5 (%6,5)
Taş/obstrüksiyon	2 (%5,3)	4 (%10,3)	6 (%7,8)
Glomerülonerit	7 (%18,4)	6 (%15,4)	13 (%16,9)
Bilinmiyor	16 (%42,1)	19 (%48,7)	35 (%45,5)

Henüz diyalize girmeyen kronik böbrek yetmezliği hastalarının yer aldığı prediyaliz grubu incelendiğinde kronik böbrek yetmezliği tanısıyla takip edildikleri süre  $46,10 \pm 45$  ay olarak tespit edilmiştir. Kreatinin klirensleri hesaplanarak evreleme yapıldığında ise evre 3 kronik böbrek yetmezliği (GFD: 30-59 ml/dk) olan 21 kişi (%55), evre 4 kronik böbrek yetmezliği (GFD: 15-29 ml/dk) olan 14 kişi (%37) ve evre 5 kronik böbrek yetmezliği (GFD<15ml/dk) olan 3 kişi (%8) saptanmıştır. Kreatinin klirensi ortalaması 33,8 ml/dk olup dağılım aralığı ise 10,1 ml/dk ile 59,5

ml/dk arasında bulunmuştur. Hemodiyaliz grubunda ortalama kronik böbrek yetmezliği tanı süresi  $92,5 \pm 72,1$  ay olup diyalizde geçirdiği süre ise 63,9 ay bulunmuştur.

Tüm gruplarda antihipertansif, statin ve human eritropoietin kullanımı dağılımı Tablo 9'da belirtilmiştir. ADEİ/ARB kontrol (%30,4) ve prediyaliz (%52,6) gruplarında en fazla kullanılan antihipertansif olurken diyaliz grubunda kalsiyum kanal blokeri ile birlikte beta blokerleri en sık kullanılan antihipertansiftir (Tablo 9). Statin kullanımı prediyaliz (%39,5) ve diyaliz (%35,9) grubunda benzer olup kontrol grubundan (%17,4) anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ( $p=0,032$ ).

Tablo 9. Tüm gruplarda antihipertansif ve statin kullanımı

		Prediyaliz (N:38)	Diyaliz (N:39)	P
Statin	8 (%17,4)	15 (%39,5)	14 (%35,9)	<b>0,032</b>
ADEİ/ARB	14 (%30,4)	20 (%52,6)	4 (%10,3)	<b>&lt;0,001</b>
Beta bloker	1 (%2,2)	2 (%5,3)	8 (%20,5)	<b>&lt;0,001</b>
Ca kanal bloker	2 (%4,3)	13 (%34,2)	8 (%20,5)	<b>&lt;0,001</b>
Diğer antihipertansifler	0 (%0)	1 (%2,6)	6 (%15,4)	<b>&lt;0,001</b>

Eritropoietin kullanımı incelendiğinde prediyaliz grubunda hastalardan sadece 5 kişi (%13,2) eritropoietin kullanırken bu oran diyaliz grubunda 22 kişiye (%56,4) yükselmektedir (Tablo 10). Kalsiyum asetat kullanımı prediyaliz grubunda % 28,9 dan diyaliz grubunda % 71,8'e çıkmaktadır. D vitamini kullanımı ise prediyalizde %26,3 iken diyaliz grubunda %56,4'e yükselmiştir. Fosfor bağlayıcı olarak sevelamer kullanımı sadece diyaliz grubunda olup % 17,9'dur.

Tablo-10. Prediyaliz ve diyaliz hastalarında eritropoietin, sevelamer ve kalsiyum asetat kullanımı

	Prediyaliz (N:38)	Diyaliz (N:39)
Eritropoietin	5 (%13,2)	22 (%56,4)
Sevelamer	0 (%0)	7 (%17,9)
Kalsiyum asetat	11 (%28,9)	28 (%71,8)
D vitamini	10 (%26,3)	22 (%56,4)

Laboratuvar tetkikleri açısından kontrol (K), prediyaliz (PD) ve diyaliz (D) olmak üzere gruplar karşılaştırıldığında beyaz küre sayısı için gruplar arasında anlamlı fark

saptanmamıştır. Hemoglobin değeri diyaliz ve prediyaliz grubunda kontrol gruplarına göre anlamlı düşük saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Prediyaliz ve diyaliz grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Hematokrit değeri de hem diyaliz hem de prediyaliz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Albümin değerine bakıldığında diyaliz grubunda ve prediyaliz grubunda kontrol grubundan anlamlı düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla  $p=0,006$  ve  $p<0,001$ ). Albümin prediyaliz grubunda diyaliz grubuna göre düşük olmasına rağmen istatistiksel fark saptanmamıştır ( $p=0,236$ ). Ürik asit düzeyi hem prediyaliz hemde diyaliz gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p=0,002$ ). Ayrıca ürik asit prediyaliz grubunda diyaliz grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0,003$ ).

Lipid parametreleri açısından bakıldığında total kolesterol ve LDL değerlerinin diyaliz grubu ve prediyaliz grubu benzer ve kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğu saptanmıştır. Trigliserid düzeyine bakıldığında diyaliz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, prediyaliz grubunda da ( $p=0,06$ ) anlamlılığa yakın olarak saptanmıştır. Prediyaliz grubunda ise kontrol grubundan daha yüksek trigliserid değeri bulundu ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı. HDL kolesterol kontrol grubunda prediyaliz ve diyaliz grubuna göre anlamlı yüksek olup prediyaliz ve diyaliz grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Fibrinojen ve CRP değerleri prediyaliz ve diyaliz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunurken prediyaliz ve diyaliz grupları arasında anlamlılık saptanmadı. PTH, Ca-P çarpımı ve serum alkalin fosfatase düzeyi diyaliz grubunda prediyaliz ve kontrol gruplarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu üç parametrenin prediyaliz grubunda da kontrol grubuna göre yüksek olduğu ancak ALP değerinin istatistiksel anlamlılık göstermediği saptanmıştır. İnsülin direnci için bakılan HOMA-IR diyaliz grubunda kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunmuştur. Ferritin düzeyi diyaliz grubunda hem kontrol hem de prediyaliz grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Prediyaliz grubunda ferritin düzeyi ise kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (Tablo 11).

Tablo 11. Tüm grupların karşılaştırmalı laboratuvar değerleri

	Kontrol ort±ss	Prediyaliz ort±ss	Diyaliz ort±ss	P değeri	P değerleri (Alt grup analizi)		
					K-PD	K-D	PD-D
WBC (K/ $\mu$ L)	7528±1965	7625±2129	7908±1965	0,671	0,822	0,384	0,538
Hb (gr/dl)	13,46±1,74	11,68±1,58	11,38±1,63	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,419
Hct (%)	39,63±4,95	34,08±5,03	33,46±5,25	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,589
AKŞ (mg/dl)	98,15±9,13	94,84±10,24	87,94±12,5	<b>&lt;0,001</b>	0,158	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,005</b>
Kreatinin (mg/dl)	0,83±0,14	2,68±1,1	7,21±2,46	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Albümin (g/dl)	4,56±0,22	4,08±0,59	4,25±0,49	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,006</b>	0,236
Ürik asit (mg/dl)	4,69±1,5	6,82±1,58	5,76±1,62	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>	<b>0,003</b>
Fibrinojen	435,86±147	594,73±173,6	615,89±143	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,549
CRP (mg/dl)	0,54±0,54	0,80±0,63	0,90±0,67	<b>0,007</b>	0,163	<b>0,027</b>	0,746
İnsülin ( $\mu$ IU/ml)	7,84±3,74	9,34±6,56	14,84±13,82	<b>0,025</b>	0,722	<b>0,001</b>	<b>0,021</b>
T kolesterol (mg/dl)	197,58±36,39	178,44±40,55	179,48±55,19	<b>0,034</b>	<b>0,031</b>	<b>0,026</b>	0,741
LDL (mg/dl)	123,80±32,78	105,86±29,18	104,69±42,07	<b>0,020</b>	<b>0,021</b>	<b>0,014</b>	<b>0,049</b>
TG (mg/dl)	143,83±70,16	154,65±79,79	196,43±92,76	<b>0,01</b>	0,814	<b>0,009</b>	0,06
HDL (mg/dl)	46,17±10,21	42,02±17,59	36±13,37	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,024</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,165
Ca (mg/dl)	9,1±0,4	8,9±0,6	9,0±0,8	0,672	0,320	0,844	0,510
P (mg/dl)	3,4±0,6	4,1±0,8	4,9±0,9	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Ca-P çarpımı (mg/dl)	30,97±5,94	36,57±6,81	44,33±10,56	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
CCG (ml/dk)	105,2±25,49	32,91±13,64	12,4±4,98	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
MDRD (ml/dk)	108,41±21,28	32,04±12,42	10,32±5,61	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
KK (ml/dk)	119,31±29,64	33,84±13,02	9,4±4,36	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
PTH (pg/ml)	58,86±21,74	199,88±174,95	536,23±648,65	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	23,76±2,2	20,36±3,5	21,12±3,27	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,344
ALP (IU/L)	63,13±19,48	72±25,8	139,1±138,27	<b>&lt;0,001</b>	0,116	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Fe	73,67±28,17	53,94±27,66	65±29,67	<b>0,008</b>	<b>0,002</b>	0,165	0,092
Tdbk	332,47±60,49	261,63±58,38	224,53±59,69	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,010</b>
Ferritin (ng/dl)	58±45,98	148,09±137,31	540,83±531,32	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
B12	230,82±93,59	339,65±218,69	494,15±368,85	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,011</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,039</b>
Proteinüri (mg/gün)	140,58±196,08	1809,29±2901,95	1608,46±1508,8	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,154
HOMA-IR	1,90±0,91	2,19±1,62	3,25±3,13	<b>0,01</b>	0,577	<b>0,009</b>	0,068
Folat	7,0±2,69	12,3±14,78	10,11±6,25	0,056	<b>0,034</b>	0,101	0,771

Tüm grupların inflamasyon ve aterosklerotik belirteçleri ve karotis İMK ve KAKS değerleri Tablo 12'de belirtilmiştir. Hs-CRP değerleri prediyaliz ve diyaliz grubunda benzer saptandı, kontrol grubuna göre yüksek Hs-CRP değerleri olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık saptanmadı. ADMA değerleri bakıldığında diyaliz grubunda prediyaliz ve kontrol grubundan, prediyaliz grubunda da kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu. Homosistein her üç grup arasında benzer saptandı. Lp (a) diyaliz ve prediyaliz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunurken (sırasıyla p=0,002 ve p=0,035) diyaliz grubunda prediyaliz grubundan yüksek olmasına rağmen anlamlılık saptanmadı. Nitrit ve nitrat değerleri diyaliz grubunda kontrol grubuyla benzer saptanırken prediyaliz grubunda anlamlı düşük saptandı (sırasıyla p=0,004 ve p<0,001). Karotis İMK değerleri prediyaliz ve diyaliz gruplarında benzer saptandı, kontrol grubundan ise anlamlı olarak yüksekti (p<0,001). KAKS diyaliz grubunda prediyaliz ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla p=0,008 ve p<0,001). Prediyaliz grubunda da kontrol grubundan daha yüksek olarak saptandı (p=0,003).

Tablo-12. Tüm grupların inflamatuvar ve aterosklerotik belirteçleri

	Kontrol ort±ss	Prediyaliz	Diyaliz	P değeri			
					K-PD	K-D	PD-D
Hs-CRP	3,51±3,28	4,41±4,04	4,43±4,33	0,455	0,598	0,707	0,967
ADMA	0,69±0,56	1,04±0,43	1,44±0,58	<0,001	<0,001	<0,001	0,003
Homosistein	13,74±6,42	14,0±6,09	14,46±7,25	0,882	0,859	0,618	0,760
Lipoprotein (a)	23,77±14,01	35,63±24,48	40,07±24,42	0,002	0,035	0,002	0,631
nitrit	30,95±18,14	27,48±35,90	38,53±29,63	0,004	0,001	0,606	0,011
nitrat	108,54±59,78	45,25±44,58	94,22±51,05	<0,001	<0,001	0,215	<0,001
Total nitrit	139,49±64,67	72,74±11,75	132,76±66,81	<0,001	<0,001	0,892	<0,001
Karotis İMK	0,56±0,11	0,74±0,20	0,78±0,16	<0,001	<0,001	<0,001	0,139
KAKS	28,95±158,65	64,79±143,02	701,97±1437,03	<0,001	0,003	<0,001	0,008

Tüm gruplarda cinsiyet ile inflamatuvar ve aterosklerotik belirteçler arasında ilişkiye bakıldığında ADMA ve Hs-CRP'nin cinsler arasında farklılık göstermediği ama homosistein, Lp (a), nitrit, karotis İMK ve KAKS değerlerinin erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 13). Diyaliz ve prediyaliz hastalarının birarda değerlendirildiği KBY hastalarında ise KAKS değeri erkeklerde kadınlardan anlamlı yüksek saptandı (Tablo 14).



Tablo 13. Tüm gruplarda cinsiyet ile inflamatuvar ve aterosklerotik belirteçlerin analizi

	Erkek (n:66) ort±ss	Kadın (n:57) ort±ss	P değeri
Hs-CRP	4,56±3,96	3,54±3,73	0,147
ADMA	1,05±0,62	1,02±0,60	0,736
Homosistein	15,31±7,31	12,60±5,25	<b>0,010</b>
Lipoprotein (a)	36,42±23,85	28,49±19,51	<b>0,05</b>
Nitrit	39,69±34,49	23,72±15,37	<b>&lt;0,001</b>
Nitrat	92,54±61,44	75,07±54,69	0,101
Karotis IMK	0,73±0,19	0,64±0,17	<b>0,005</b>
KAKS	446,22±1151,71	30,18±10,72	<b>&lt;0,001</b>

Tablo 14. KBY hastalarında cinsiyet ile inflamatuvar ve aterosklerotik belirteçlerin analizi

	Erkek (n:46) ort±ss	Kadın (n:31) ort±ss	P değeri
Hs-CRP	4,72±4,23	3,99±4,09	0,452
ADMA	1,22±0,57	1,28±0,53	0,627
Homosistein	14,47±7,33	13,89±5,61	0,713
Lipoprotein (a)	41,13±25,85	33,06±21,56	0,156
Nitrit	42,91±37,72	18,50±16,70	<b>0,001</b>
Nitrat	78,63±55,82	57,33±48,35	0,088
Karotis IMK	0,79±0,18	0,72±0,17	0,088
KAKS	611,32±1341,62	55,43±103,84	<b>&lt;0,001</b>

## KAROTİS İMK VE KAKS DEĞERLERİNİN GRUPLARA GÖRE KORELASYON ANALİZİ

Tüm grupların demografik özellikler ve laboratuvar parametrelerinin karotis İMK ve KAKS ile korelasyonu Tablo 15'te belirtilmiştir. Tüm gruplar birlikte incelendiğinde karotis İMK değerlerinin yaş ve sigara maruziyet süresi ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği, bel çevresi ve VKİ ile de negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Lipid parametrelerinden total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı. Karotis İMK ile hemoglobin, glukoz, albumin, TDBK ve MDRD ve Cockcroft-Gault formülüne göre hesaplanan GFR (MDRD-GFR, CCG-GFR) arasında negatif korelasyon saptandı. Aterosklerozla ilişkili olarak P, Ca-P çarpımı, PTH, ALP ve daha güçlü bir gösterge olan ADMA ve KAKS değerleri ile karotis İMK arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. KBY ve diyaliz hastalarında değerleri giderek artan serum kreatinin, nitrat, ürik asit ve inflamasyon belirteçleri olan fibrinojen, CRP, ferritin ile karotis İMK arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Tablo 15).

Tüm grupların KAKS ile korelasyonuna bakıldığında yaş, sigara maruziyet süresi ve serum kreatinin ile pozitif ilişki, hemogram, glukoz, albumin, TDBK, MDRD-GFR ve CCG-GFR arasında negatif ilişki saptandı. İnflamatuvar ve aterosklerotik belirteçlerden Hs-CRP, fibrinojen, Lp (a), ADMA, nitrit, ferritin, PTH, ALP ve karotis İMK ile KAKS arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Lipid parametrelerinde total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol ile KAKS arasında negatif korelasyon TG ile pozitif korelasyon görüldü (Tablo 15).

Tablo-15. Tüm grupların demografik özellikler ve laboratuvar parametrelerinin karotis İMK ve KAKS ile korelasyon analizi

	Karotis İMK		KAKS	
	R değeri	P değeri	R değeri	P değeri
Yaş	0,246	<b>0,006</b>	0,362	<b>&lt;0,001</b>
Bel çevresi	-0,225	<b>0,012</b>	-0,101	0,265
Sigara süresi	0,236	<b>0,009</b>	0,341	<b>&lt;0,001</b>
SKB	0,071	0,437	0,111	0,220
DKB	-0,140	0,121	-0,021	0,815
Kilo	-0,096	0,296	-0,045	0,622
VKI	-0,246	<b>0,006</b>	-0,180	0,046
WBC	-0,038	0,673	0,104	0,251
Hb	-0,276	<b>0,002</b>	-0,164	0,069
Hct	-0,253	<b>0,005</b>	-0,145	0,110
AKŞ	-0,181	<b>0,046</b>	-0,274	<b>0,002</b>
Kreatinin	0,318	<b>&lt;0,001</b>	0,429	<b>&lt;0,001</b>
Albümin	-0,272	<b>0,002</b>	-0,298	<b>0,001</b>
Ürik asit	0,180	<b>0,046</b>	0,093	0,304
Fibrinojen	0,278	<b>0,002</b>	0,238	<b>0,008</b>
CRP	0,173	0,056	0,137	0,130
İnsülin	0,146	0,107	0,050	0,584
T kolesterol	-0,218	<b>0,016</b>	-0,224	<b>0,013</b>
LDL	-0,182	<b>0,043</b>	-0,206	<b>0,022</b>
TG	0,040	0,660	0,199	<b>0,028</b>
HDL	-0,276	<b>0,002</b>	-0,371	<b>&lt;0,001</b>
Ca	0,021	0,818	0,032	0,725
P	0,185	<b>0,040</b>	0,112	0,218
Ca-P çarpımı	0,191	<b>0,034</b>	0,144	0,111
CCG-GFR	-0,490	<b>&lt;0,001</b>	-0,461	<b>&lt;0,001</b>
MDRD-GFR	-0,488	<b>&lt;0,001</b>	-0,454	<b>&lt;0,001</b>
KK	-0,470	<b>&lt;0,001</b>	-0,306	<b>0,003</b>
PTH	0,328	<b>&lt;0,001</b>	0,235	<b>0,009</b>
HCO3	-0,243	<b>0,007</b>	-0,036	0,703
ALP	0,254	<b>0,005</b>	0,239	<b>0,008</b>
Fe	-0,100	0,270	0,021	0,821
Tdbk	-0,342	<b>&lt;0,001</b>	-0,290	<b>0,001</b>
Ferritin	0,252	<b>0,005</b>	0,477	<b>&lt;0,001</b>
B12	0,253	<b>0,005</b>	0,221	<b>0,014</b>
Proteinüri	0,098	0,365	0,134	0,213
HOMA-IR	0,115	0,205	0,017	0,853
Folat	-0,011	0,901	-0,094	0,300
Hs-CRP	0,068	0,456	0,160	0,078
ADMA	0,209	<b>0,020</b>	0,241	<b>0,007</b>
Homosistein	0,059	0,517	0,108	0,233
Lp (a)	0,148	0,106	0,271	<b>0,003</b>
Nitrit	0,062	0,493	0,175	0,053
Nitrat	-0,227	<b>0,012</b>	-0,110	0,224
KAKS	0,450	<b>&lt;0,001</b>	-	-
karotis İMK	-	-	0,604	<b>&lt;0,001</b>

Diyaliz ve prediyaliz grupları birleştirilerek tüm KBY hastalarının genel özellikleri ve laboratuvar parametrelerinin karotis İMK ve KAKS ile korelasyonu Tablo 16'de verilmiştir. Tüm KBY hastalarında karotis İMK ile yaş ve KAKS arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki, HDL kolesterol ile negatif ilişki saptanmıştır. Tüm KBY hastalarında KAKS ile yaş ve KBY süre arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. KAKS ile sigara maruziyet süresi arasında anlamlılığa yakın pozitif ilişki saptanmıştır ( $p=0,051$ ). KBY hastalarında ürik asit değerleri daha yüksek olmasına rağmen muhtemelen ürik asit yüksekliği için allopürinol kullanımına bağlı olarak ürik asit ile KAKS arasında negatif bir korelasyon saptandı. KAKS ile kreatinin, TG, PTH, ALP, ferritin, nitrit ve karotis İMK arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki, kreatinin klirensi ve HDL ile negatif ilişki saptandı (Tablo 16).

Gruplar tek tek incelendiğinde diyaliz grubunda demografik özellikler ve laboratuvar belirteçleriyle karotis İMK ve KAKS arasındaki korelasyon Tablo 17'de gösterilmiştir. Diyaliz grubunda karotis İMK ile bel çevresi, albumin, ürik asit ve folat arasında negatif ilişki saptandı. Aterosklerozun güçlü göstergeleri olan PTH ve KAKS ile karotis İMK arasında ise pozitif anlamlı ilişki saptandı. Diyaliz grubunda KAKS ile RRT süre, PTH, ALP ve karotis İMK arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir. HDL ile KAKS arasında anlamlılığa yakın negatif ilişki gösterilmiştir ( $p=0,05$ ) (Tablo 17).

Prediyaliz grubunda karotis İMK ile yaş, sigara süre, ALP, kreatinin ve KAKS ile anlamlı pozitif korelasyon saptandı. karotis İMK ve KBY süre arasında pozitif yönde anlamlılığa çok yakın bir ilişki saptandı ( $p=0,057$ ). HDL ve karotis İMK arasında negatif korelasyon saptandı (Tablo 18). Prediyaliz grubunda KAKS ile yaş, kreatinin, VKİ, karotis İMK arasında pozitif ilişki saptandı. Albumin ile KAKS arasında negatif korelasyon saptandı (Tablo 18).

Kontrol grubunda karotis İMK yaş, Hs-CRP ve KAKS ile pozitif korelasyon göstermektedir. KAKS ise yaş, bel çevresi, sigara süre, kilo, hemoglobin, inflamatuvar ve aterosklerotik belirteçler olan Hs-CRP, homosistein ve karotis İMK arasında pozitif ilişki saptandı (Tablo 19).

Tablo 16. Tüm KBY hastalarının demografik özellikler ve laboratuvar parametrelerinin karotis İMK ve KAKS ile korelasyon analizi

	İMK		KAKS	
	R değeri	P değeri	R değeri	P değeri
Yaş	0,227	<b>0,048</b>	0,348	<b>0,002</b>
Bel çevresi	-0,131	0,868	0,008	0,943
Sigara süre	0,193	0,092	0,223	0,051
KBY süre	0,124	0,284	0,232	<b>0,042</b>
SKB	0,040	0,727	0,098	0,396
DKB	-0,153	0,185	-0,021	0,858
Kilo	0,067	0,564	0,054	0,643
VKI	0,019	0,868	0,056	0,628
WBC	-0,042	0,715	0,031	0,791
Hb	-0,022	0,848	-0,041	0,722
Hct	0,008	0,945	0,001	0,996
AKŞ	-0,077	0,506	-0,345	<b>0,002</b>
Kreatinin	-0,035	0,760	0,302	<b>0,008</b>
Albümin	-0,126	0,275	-0,158	0,171
Ürik asit	-0,088	0,446	-0,233	<b>0,042</b>
Fibrinojen	0,041	0,720	0,037	0,749
CRP	0,017	0,885	0,081	0,486
İnsülin	0,047	0,686	0,021	0,859
T kolesterol	-0,170	0,140	-0,104	0,369
LDL	-0,066	0,570	-0,061	0,598
TG	-0,079	0,493	0,227	<b>0,048</b>
HDL	-0,260	<b>0,022</b>	-0,311	<b>0,006</b>
Ca	0,109	0,344	0,096	0,407
P	-0,125	0,277	-0,077	0,506
Ca-P çarpımı	-0,065	0,572	-0,031	0,789
CCG-GFR	0,040	0,733	-0,272	<b>0,017</b>
MDRD-GFR	0,091	0,432	-0,257	<b>0,024</b>
KK	0,050	0,726	-0,007	0,959
PTH	0,198	0,084	0,378	<b>0,001</b>
HCO <sub>3</sub>	-0,027	0,817	0,211	0,065
ALP	0,178	0,121	0,602	<b>&lt;0,001</b>
Fe	-0,004	0,973	0,079	0,492
Tdbk	-0,034	0,767	-0,053	0,649
Ferritin	0,079	0,495	0,352	<b>0,002</b>
B12	0,098	0,396	0,224	0,050
Proteinüri	-0,143	0,326	-0,039	0,792
HOMA-IR	0,027	0,814	-0,091	0,430
Folat	-0,175	0,127	-0,150	0,193
Hs-CRP	-0,085	0,464	0,077	0,506
ADMA	-0,097	0,400	0,096	0,408
Homosistein	0,038	0,744	0,080	0,487
Lp (a)	-0,006	0,962	0,072	0,535
Nitrit	0,053	0,646	0,190	0,098
Nitrat	-0,036	0,756	0,160	0,165
KAKS	0,441	<b>&lt;0,001</b>	-	-
karotis İMK	-	-	0,441	<b>&lt;0,001</b>

Tablo 17. Diyaliz grubunda demografik özellikler ve laboratuvar parametrelerinin karotis İMK ve KAKS ile korelasyon analizi

	karotis İMK		KAKS	
	R değeri	P değeri	R değeri	P değeri
Yaş	-0,017	0,920	0,204	0,212
Bel çevresi	-0,351	<b>0,028</b>	-0,237	0,145
Siğara süre	0,011	0,949	0,307	0,057
RRT süre	0,118	0,475	0,379	<b>0,017</b>
SKB	0,112	0,799	-0,066	0,689
DKB	0,087	0,598	-0,128	0,437
Kilo	0,005	0,975	-0,017	0,918
VKİ	-0,150	0,361	-0,169	0,302
WBC	-0,028	0,865	0,080	0,630
Hb	-0,014	0,931	0,019	0,909
Hct	0,037	0,821	0,082	0,622
AKŞ	-0,098	0,552	-0,292	0,071
Kreatinin	-0,132	0,422	0,191	0,243
Albümin	-0,320	<b>0,047</b>	-0,136	0,409
Ürik asit	-0,379	<b>0,017</b>	-0,288	0,075
Fibrinojen	-0,007	0,964	0,134	0,414
CRP	-0,063	0,704	0,005	0,977
İnsülin	0,010	0,951	0,035	0,835
T kolesterol	-0,251	0,108	-0,236	0,149
LDL	-0,200	0,222	-0,163	0,322
TG	-0,290	0,073	0,050	0,764
HDL	-0,031	0,850	-0,316	0,050
Ca	0,058	0,724	0,038	0,819
P	-0,168	0,307	-0,212	0,195
Ca-P çarpımı	-0,092	0,579	-0,119	0,470
CCG-GFR	0,033	0,841	-0,246	0,131
MDRD-GFR	0,085	0,608	-0,136	0,410
KK	-0,229	0,432	-0,175	0,549
PTH	0,355	<b>0,026</b>	0,325	<b>0,044</b>
HCO <sub>3</sub>	0,159	0,335	0,166	0,312
ALP	0,172	0,295	0,573	<b>&lt;0,001</b>
Fe	-0,083	0,615	0,043	0,797
TDBK	0,085	0,606	0,096	0,562
Ferritin	-0,004	0,568	0,125	0,448
B12	0,094	0,568	0,166	0,313
Proteinüri	0,496	0,085	0,150	0,625
HOMA-IR	-0,022	0,896	-0,038	0,817
Folat	-0,348	<b>0,030</b>	-0,307	0,057
Hs-CRP	-0,156	0,343	0,225	0,169
ADMA	-0,072	0,661	-0,065	0,696
Homosistein	0,132	0,422	0,107	0,516
Lp (a)	0,067	0,686	0,248	0,127
Nitrit	-0,045	0,785	0,166	0,314
Nitrat	-0,089	0,589	-0,113	0,495
KAKS	0,644	<b>&lt;0,001</b>		
karotis İMK			0,564	<b>&lt;0,001</b>

Tablo 18. Prediyaliz grubunda demografik özellikler ve laboratuvar parametrelerinin karotis İMK ve KAKS ile korelasyon analizi

	karotis İMK		KAKS	
	R değeri	P değeri	R değeri	P değeri
Yaş	0,414	<b>0,010</b>	0,571	<b>&lt;0,001</b>
Bel çevresi	0,037	0,826	0,282	0,086
Sigara süre	0,351	<b>0,030</b>	0,239	0,149
KBY süre	0,312	0,056	0,131	0,435
SKB	0,017	0,921	0,058	0,731
DKB	-0,265	0,108	-0,070	0,677
Kilo	0,103	0,536	0,152	0,364
VKI	0,176	0,290	0,348	<b>0,032</b>
WBC	-0,067	0,689	0,162	0,331
Hb	-0,010	0,950	-0,034	0,841
Hct	-0,005	0,976	-0,040	0,810
AKş	-0,001	0,999	-0,241	0,144
Kreatinin	-0,337	<b>0,038</b>	0,400	<b>0,013</b>
Albümin	-0,025	0,882	-0,406	<b>0,011</b>
Ürik asit	0,213	0,198	0,009	0,958
Fibrinojen	0,063	0,706	-0,367	<b>0,023</b>
CRP	0,072	0,669	0,157	0,345
İnsülin	0,047	0,777	-0,182	0,275
T kolesterol	-0,084	0,616	0,050	0,762
LDL	0,092	0,584	0,171	0,306
TG	0,064	0,703	0,132	0,428
HDL	-0,381	<b>0,018</b>	-0,245	0,143
Ca	0,168	0,315	0,136	0,417
P	-0,213	0,200	-0,283	0,086
Ca-P çarpımı	-0,168	0,314	-0,110	0,509
CCG-GFR	0,217	0,192	0,165	0,326
MDRD-GFR	0,340	<b>0,037</b>	0,339	<b>0,037</b>
KK	0,179	0,282	0,034	0,840
PTH	-0,217	0,190	-0,131	0,433
HCO <sub>3</sub>	-0,192	0,248	0,190	0,254
ALP	0,330	<b>0,043</b>	0,059	0,727
Fe	0,027	0,873	0,062	0,710
Tdbk	-0,077	0,647	0,014	0,933
Ferritin	0,194	0,242	0,298	0,070
B12	0,059	0,724	0,037	0,825
Proteinüri	-0,143	0,326	-0,326	0,285
HOMA-IR	0,027	0,814	-0,156	0,351
Folat	-0,175	0,127	-0,080	0,634
Hs-CRP	-0,024	0,885	-0,117	0,482
ADMA	-0,239	0,149	0,154	0,356
Homosistein	-0,061	0,716	0,051	0,759
Lp (a)	-0,083	0,619	0,044	0,795
Nitrit	0,092	0,583	-0,056	0,737
Nitrat	-0,104	0,533	-0,126	0,450
KAKS	0,342	<b>0,035</b>	-	-
karotis İMK	-	-	0,476	<b>0,003</b>

Tablo 19. Kontrol grubunda demografik özellikler ve laboratuvar parametrelerinin karotis İMK ve KAKS ile korelasyon analizi

	İMT		KAKS	
	R değeri	P değeri	R değeri	P değeri
Yaş	0,571	<b>&lt;0,001</b>	0,506	<b>&lt;0,001</b>
Bel çevresi	0,113	0,455	0,360	<b>0,014</b>
Sigara süre	0,204	0,174	0,473	<b>0,001</b>
SKB	-0,003	0,985	0,238	0,111
DKB	-0,140	0,352	0,014	0,926
Kilo	-0,004	0,981	0,516	<b>&lt;0,001</b>
VKI	-0,155	0,302	0,180	0,232
WBC	-0,198	0,187	-0,016	0,919
Hb	-0,041	0,747	0,325	<b>0,028</b>
Hct	-0,014	0,926	0,269	0,071
AKŞ	0,105	0,486	-0,031	0,837
Kreatinin	0,115	0,445	0,100	0,507
Albümin	0,149	0,324	-0,108	0,474
Ürik asit	0,037	0,805	0,285	0,055
Fibrinojen	0,055	0,719	0,063	0,678
CRP	0,221	0,140	-0,218	0,146
İnsülin	-0,041	0,785	-0,156	0,300
T kolesterol	-0,011	0,940	-0,034	0,820
LDL	-0,060	0,694	-0,005	0,975
TG	-0,027	0,857	0,020	0,893
HDL	0,157	0,297	-0,092	0,543
Ca	-0,088	0,562	0,024	0,872
P	-0,115	0,447	0,001	0,993
Ca-P çarpımı	-0,128	0,396	-0,252	0,092
CCG	-0,242	0,106	0,436	<b>0,002</b>
MDRD	-0,245	0,101	0,093	0,539
KK	-0,155	0,348	0,090	0,586
PTH	0,026	0,863	-0,210	0,162
HCO3	0,010	0,948	0,017	0,909
ALP	-0,060	0,690	-0,052	0,732
Fe	0,109	0,473	0,111	0,463
Tdbk	-0,133	0,379	-0,111	0,464
Ferritin	0,012	0,935	0,126	0,403
B12	0,098	0,517	0,003	0,983
Proteinüri	-0,070	0,672	0,002	0,988
HOMA-IR	-0,029	0,850	-0,108	0,477
Folat	0,081	0,592	-0,131	0,385
Hs-CRP	0,343	<b>0,020</b>	0,363	<b>0,013</b>
ADMA	0,179	0,235	0,015	0,920
Homosistein	0,076	0,614	0,355	<b>0,015</b>
Lp (a)	-0,029	0,854	0,237	0,121
Nitrit	0,041	0,788	-0,019	0,900
Nitrat	-0,187	0,213	0,001	0,997
KAKS	0,338	<b>0,021</b>	-	-
İMT	-	-	0,510	<b>&lt;0,001</b>



## İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN GRUPLARA GÖRE KORELASYON ANALİZLERİ

Tüm gruplar bir arada değerlendirildiğinde inflamasyon belirteçlerinden ADMA ile kilo, VKİ, hemoglobin, HDL, TDBK ve kreatinin klirensi ve MDRD-GFR arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. Kreatinin, fibrinojen, TG, P, Ca-P çarpımı, PTH, ALP, ferritin ve karotis İMK ile ADMA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki saptandı. (Tablo 20).

Tüm grupta Hs-CRP ile kreatinin arasında pozitif korelasyon, Ca, TDBK arasında negatif korelasyon saptandı (Tablo 20).

Tüm grupta homosistein hemoglobinle pozitif korelasyon, CRP ile negatif korelasyon göstermektedir (Tablo 20).

Tüm grupta lipoprotein (a) ile yaş, bel çevresi, kilo, VKİ, HDL, TDBK, kreatinin klirensi ve MDRD-GFR arasında negatif korelasyon, serum kreatinin ve ürik asit ile pozitif korelasyon saptandı. İnflamasyon ve ateroskleroz göstergeleri olan P, Ca-P çarpımı, ALP, ferritin, karotis İMK ve KAKS ile Lp (a) arasında anlamlı pozitif bir ilişki saptandı. İnsülin ve HOMA-IR ile pozitif yönde anlamlı bir ilişki görüldü (Tablo 20).

Tüm grupta nitrit ile lökosit, kreatinin, fibrinojen, CRP, TG, ALP, Fe, proteinüri ve nitrat arasında anlamlı pozitif ilişki, HDL ile negatif ilişki saptandı. Nitrit ile KAKS arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlılığa çok yakın bir ilişki saptandı ( $p=0,053$ ).

Tüm grupta nitratla korelasyona bakıldığında ürik asit, fibrinojen, HOMA-IR, folat ve karotis İMK ile negatif korelasyon, albumin, MDRD-GFR, kreatinin klirensi, Fe ve nitritle pozitif korelasyon saptandı.

Tablo 20. Tüm gruplarda inflamasyon belirteçlerinin korelasyon analizi

	ADMA	Hs-CRP	homosistein	Lp (a)	Nitrit	Nitrat
Yaş	r=0,144 p=0,112	r=0,111 p=0,220	r=-0,040 p=0,661	r=-0,244 <b>p=0,007</b>	r=0,005 p=0,958	r=-0,085 p=0,349
Bel çevresi	r=-0,062 p=0,495	r=0,122 p=0,180	r=-0,007 p=0,935	r=-0,234 <b>p=0,010</b>	r=0,130 p=0,151	r=0,001 p=0,997
Sigara süre	r=-0,008 p=0,932	r=0,084 p=0,356	r=0,065 p=0,473	r=-0,035 p=0,701	r=0,114 p=0,211	r=-0,072 p=0,429
SKB	r=0,097 p=0,288	r=-0,001 p=0,988	r=0,048 p=0,600	r=-0,050 p=0,585	r=0,067 p=0,461	r=-0,022 p=0,807
DKB	r=0,155 p=0,087	r=-0,028 p=0,760	r=0,001 p=0,995	r=0,017 p=0,856	r=0,089 p=0,330	r=0,099 p=0,278
Kilo	r=-0,182 <b>p=0,044</b>	r=0,048 p=0,595	r=0,077 p=0,395	r=-0,204 <b>p=0,047</b>	r=0,169 p=0,061	r=0,054 p=0,551
VKİ	r=-0,238 <b>p=0,008</b>	r=0,001 p=0,995	r=-0,112 p=0,217	r=-0,324 <b>p&lt;0,001</b>	r=0,051 p=0,574	r=0,071 p=0,432
WBC	r=0,035 p=0,699	r=0,158 p=0,081	r=0,079 p=0,383	r=0,038 p=0,682	r=0,204 <b>p=0,023</b>	r=-0,021 p=0,821
Hb	r=-0,194 <b>p=0,031</b>	r=-0,004 p=0,967	r=0,232 <b>p=0,010</b>	r=-0,083 p=0,364	r=-0,042 p=0,648	r=0,139 p=0,124
Hct	r=-0,215 <b>p=0,017</b>	r=-0,034 p=0,707	r=0,179 <b>p=0,048</b>	r=-0,099 p=0,279	r=-0,044 p=0,626	r=0,126 p=0,167
AKŞ	r=-0,154 p=0,090	r=-0,110 p=0,225	r=-0,060 p=0,507	r=-0,054 p=0,558	r=-0,017 p=0,850	r=-0,046 p=0,612
Kreatinin	r=0,411 <b>p&lt;0,001</b>	r=0,190 <b>p=0,036</b>	r=0,052 p=0,567	r=0,310 <b>p=0,001</b>	r=0,181 <b>p=0,045</b>	r=-0,025 p=0,783
Albümin	r=-0,077 p=0,397	r=-0,024 p=0,796	r=0,087 p=0,340	r=-0,161 p=0,078	r=0,152 p=0,094	r=0,193 <b>p=0,032</b>
Ürik asit	r=0,037 p=0,688	r=0,065 p=0,475	r=-0,060 p=0,511	r=0,214 <b>p=0,019</b>	r=0,061 p=0,503	r=-0,232 <b>p=0,010</b>
Fibrinojen	r=0,273 <b>p=0,002</b>	r=0,134 p=0,138	r=0,132 p=0,145	r=0,010 p=0,989	r=0,195 <b>p=0,030</b>	r=-0,195 <b>p=0,031</b>
CRP	r=0,059 p=0,518	r=0,145 p=0,109	r=-0,192 <b>p=0,034</b>	r=0,020 p=0,828	r=0,346 <b>p&lt;0,001</b>	r=-0,045 p=0,624
İnsülin	r=0,085 p=0,350	r=0,026 p=0,771	r=0,093 p=0,304	r=0,224 <b>p=0,014</b>	r=0,001 p=0,995	r=-0,181 p=0,45
T kolesterol	r=0,026 p=0,776	r=-0,045 p=0,621	r=0,013 p=0,886	r=-0,136 p=0,136	r=0,067 p=0,462	r=0,043 p=0,635
LDL	r=0,073 p=0,423	r=-0,097 p=0,287	r=-0,017 p=0,853	r=-0,120 p=0,190	r=0,003 p=0,972	r=0,055 p=0,543
TG	r=0,177 p=0,050	r=0,066 p=0,466	r=0,097 p=0,284	r=0,090 p=0,326	r=0,414 <b>p&lt;0,001</b>	r=0,075 p=0,412
HDL	r=-0,221 <b>p=0,014</b>	r=-0,050 p=0,583	r=-0,087 p=0,338	r=-0,216 <b>p=0,017</b>	r=-0,295 <b>p=0,001</b>	r=-0,087 p=0,340
Ca	r=-0,033 p=0,716	r=-0,185 <b>p=0,040</b>	r=-0,072 p=0,430	r=0,033 p=0,716	r=-0,077 p=0,400	r=-0,024 p=0,791
P	r=0,238 <b>p=0,008</b>	r=-0,010 p=0,910	r=0,031 p=0,730	r=0,271 <b>p=0,003</b>	r=-0,027 p=0,771	r=-0,045 p=0,619
Ca-P çarpımı	r=0,212 <b>p=0,019</b>	r=-0,070 p=0,443	r=0,007 p=0,943	r=0,274 <b>p=0,002</b>	r=-0,040 p=0,658	r=-0,042 p=0,648
CCG-GFR	r=-0,529 <b>p&lt;0,001</b>	r=-0,113 p=0,215	r=-0,014 p=0,880	r=-0,334 <b>p&lt;0,001</b>	r=-0,073 p=0,420	r=0,215 <b>p=0,017</b>

Tablo 20'in devamı. Tüm gruplarda inflamasyon belirteçlerinin korelasyon analizi

	ADMA	Hs-CRP	homosistein	Lp (a)	Nitrit	Nitrat
MDRD-GFR	r=-0,504 <b>p&lt;0,001</b>	r=-0,127 p=0,162	r=-0,076 p=0,406	r=-0,337 <b>p&lt;0,001</b>	r=-0,110 p=0,226	r=0,196 <b>p=0,030</b>
KK	r=-0,461 <b>p&lt;0,001</b>	r=-0,190 p=0,072	r=-0,057 p=0,593	r=-0,301 p=0,004	r=0,067 p=0,525	r=0,418 <b>p&lt;0,001</b>
PTH	r=0,376 <b>p=0,001</b>	r=-0,030 p=0,739	r=0,117 p=0,199	r=0,157 p=0,086	r=-0,047 p=0,603	r=-0,072 p=0,427
HCO <sub>3</sub>	r=-0,123 p=0,177	r=0,061 p=0,499	r=-0,058 p=0,522	r=-0,268 <b>p=0,003</b>	r=0,017 p=0,850	r=0,288 <b>p=0,001</b>
ALP	r=0,307 <b>p=0,001</b>	r=0,131 p=0,148	r=0,071 p=0,432	r=0,200 p=0,028	r=0,292 <b>p=0,001</b>	r=0,066 p=0,471
Fe	r=0,061 p=0,500	r=0,043 p=0,639	r=0,076 p=0,405	r=0,053 p=0,564	r=0,182 <b>p=0,044</b>	r=0,194 <b>p=0,032</b>
Tdbk	r=-0,321 <b>p&lt;0,001</b>	r=-0,198 <b>p=0,028</b>	r=-0,064 p=0,478	r=-0,241 <b>p=0,008</b>	r=0,034 p=0,706	r=0,034 p=0,706
Ferritin	r=0,247 <b>p=0,006</b>	r=0,053 p=0,557	r=0,139 p=0,125	r=0,191 <b>p=0,035</b>	r=0,084 p=0,354	r=0,123 p=0,177
B12	r=0,139 p=0,126	r=0,138 p=0,128	r=-0,132 p=0,146	r=0,176 p=0,054	r=0,097 p=0,284	r=-0,095 p=0,298
Proteinüri	r=0,018 p=0,869	r=-0,093 p=0,391	r=-0,023 p=0,831	r=0,185 p=0,087	r=0,216 <b>p=0,043</b>	r=-0,074 p=0,494
HOMA-IR	r=0,065 p=0,475	r=0,014 p=0,874	r=0,084 p=0,354	r=0,231 <b>p=0,011</b>	r=0,001 p=0,994	r=-0,188 <b>p=0,038</b>
Folat	r=0,060 p=0,509	r=0,089 p=0,326	r=-0,123 p=0,174	r=0,154 p=0,092	r=-0,113 p=0,211	r=-0,206 <b>p=0,022</b>
karotis İMK	r=0,209 <b>p=0,020</b>	r=0,068 p=0,456	r=0,059 p=0,517	r=0,225 <b>p=0,013</b>	r=0,062 p=0,493	r=-0,227 <b>p=0,012</b>
KAKS	r=0,144 p=0,111	r=0,097 p=0,284	r=0,094 p=0,303	r=0,271 <b>p=0,003</b>	r=0,175 p=0,053	r=0,048 p=0,599
ADMA	-	r=0,153 p=0,091	r=0,044 p=0,629	r=0,153 p=0,094	r=0,047 p=0,605	r=-0,052 p=0,570
Hs-CRP	R=0,153 p=0,091	-	r=0,092 p=0,311	r=-0,024 p=0,796	r=0,040 p=0,657	r=-0,079 p=0,383
Homosistein	r=0,044 p=0,629	r=0,092 p=0,311	-	r=0,060 p=0,515	r=-0,128 p=0,158	r=0,050 p=0,580
Lp (a)	r=0,148 p=0,106	r=-0,005 p=0,960	r=0,060 p=0,515	-	r=0,100 p=0,277	r=-0,083 p=0,364
nitrit	r=0,047 p=0,605	r=0,040 p=0,657	r=-0,128 p=0,158	r=0,100 p=0,277	-	r=0,340 <b>p&lt;0,001</b>
nitrat	r=-0,052 p=0,570	r=-0,079 p=0,383	r=0,050 p=0,580	r=-0,083 p=0,364	r=0,340 <b>p&lt;0,001</b>	-

Diyaliz ve prediyaliz grubunun birlikte izlendiği KBY grubunda ADMA ile KBY süre, kreatinin, TG, ALP arasında pozitif korelasyon, ürik asit ile negatif korelasyon bulunmuştur (Tablo 21). Homosistein ve insülin arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. KBY grubunda Lp(a) ile VKİ arasında negatif ilişki, insülin ve HOMA-IR ile pozitif ilişki saptanmıştır.

KBY grubunda nitrit ile kilo, kreatinin, CRP, TG, ALP, ferritin ve nitrat arasında pozitif korelasyon, HDL ile negatif korelasyon bulunmuştur (Tablo 21). Nitrat ile kreatinin, ALP, ferritin ve nitrit arasında pozitif ilişki, ürik asit, MDRD-GFR ile negatif ilişki bulunmuştur. (Tablo 21).

Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde diyaliz grubunda ADMA ile RRT süre ve Hs-CRP arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. (Tablo 22).

Diyaliz grubunda Hs-CRP ile RRT süre, kreatinin ve ADMA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır (Tablo 22).

Diyaliz grubunda homosistein ile fibrinojen ve ferritin arasında anlamlılığa yakın pozitif korelasyon bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,059$  ve  $p=0,065$ ). Diyaliz grubunda Lp (a) ile korelasyonlar incelendiğinde VKİ, HDL kolesterol arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (Tablo 22).

Nitrit değerleri diyaliz grubunda incelendiğinde CRP, TG, ALP ve nitrat ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (Tablo 22). Diyaliz grubunda nitrat ile ürik asit, insülin, HOMA-IR ve folat arasında negatif ilişki, nitrit ile pozitif ilişki bulunmuştur (Tablo 22).

Tablo 21. KBY hastalarında inflamasyon belirteçlerinin korelasyon analizi

	ADMA	Hs-CRP	homosistein	Lp (a)	Nitrit	Nitrat
Yaş	r=0,079 p=0,497	r=0,156 p=0,175	r=0,036 p=0,754	r=-0,339 <b>p=0,003</b>	r=-0,012 p=0,917	r=-0,101 p=0,381
Bel çevresi	r=0,098 p=0,395	r=0,186 p=0,106	r=0,075 p=0,520	r=-0,167 p=0,146	r=0,141 p=0,221	r=-0,096 p=0,408
Sigara süre	r=-0,125 p=0,277	r=0,019 p=0,872	r=-0,098 p=0,394	r=-0,117 p=0,310	r=0,090 p=0,437	r=-0,040 p=0,728
KBY süre	r=0,351 <b>p=0,002</b>	r=0,110 p=0,342	r=0,203 p=0,077	r=-0,094 p=0,414	r=0,016 p=0,892	r=0,165 p=0,153
SKB	r=0,001 p=0,995	r=0,035 p=0,765	r=0,098 p=0,396	r=-0,108 p=0,350	r=0,076 p=0,511	r=-0,007 p=0,952
DKB	r=0,120 p=0,299	r=0,028 p=0,811	r=0,017 p=0,885	r=0,016 p=0,887	r=0,108 p=0,348	r=0,043 p=0,710
Kilo	r=-0,064 p=0,580	r=0,116 p=0,315	r=0,116 p=0,316	r=-0,124 p=0,281	r=0,236 <b>p=0,039</b>	r=-0,009 p=0,939
VKI	r=-0,024 p=0,839	r=0,075 p=0,517	r=0,017 p=0,886	r=-0,234 <b>p=0,040</b>	r=0,107 p=0,355	r=-0,056 p=0,628
WBC	r=0,019 p=0,867	r=0,117 p=0,310	r=-0,043 p=0,712	r=-0,030 p=0,799	r=0,146 p=0,204	r=0,022 p=0,846
Hb	r=0,036 p=0,759	r=-0,007 p=0,954	r=0,135 p=0,242	r=0,050 p=0,663	r=-0,032 p=0,785	r=-0,037 p=0,749
Hct	r=0,008 p=0,948	r=-0,034 p=0,770	r=0,066 p=0,568	r=0,010 p=0,932	r=-0,010 p=0,934	r=-0,038 p=0,742
AKŞ	r=0,033 p=0,779	r=-0,125 p=0,280	r=-0,043 p=0,712	r=0,066 p=0,569	r=-0,021 p=0,855	r=-0,229 <b>p=0,045</b>
Kreatinin	r=0,225 <b>p=0,049</b>	r=0,180 p=0,117	r=0,039 p=0,739	r=0,165 p=0,152	r=0,222 p=0,052	r=0,328 <b>p=0,004</b>
Albümin	r=0,139 p=0,228	r=0,033 p=0,778	r=0,157 p=0,174	r=0,019 p=0,873	r=-0,016 p=0,887	r=0,105 p=0,362
Ürik asit	r=-0,255 <b>p=0,025</b>	r=0,033 p=0,777	r=-0,102 p=0,377	r=0,175 p=0,128	r=-0,057 p=0,624	r=-0,263 <b>p=0,021</b>
Fibrinojen	r=0,113 p=0,329	r=0,050 p=0,667	r=0,183 p=0,110	r=-0,213 p=0,063	r=0,176 p=0,126	r=0,047 p=0,687
CRP	r=-0,082 p=0,479	r=0,018 p=0,879	r=-0,114 p=0,322	r=-0,032 p=0,782	r=0,408 <b>p=0,001</b>	r=0,084 p=0,468
İnsülin	r=-0,008 p=0,947	r=0,015 p=0,900	r=0,230 <b>p=0,044</b>	r=0,239 <b>p=0,037</b>	r=-0,037 p=0,746	r=-0,141 p=0,221
T kolesterol	r=0,145 p=0,208	r=-0,017 p=0,885	r=0,134 p=0,245	r=-0,104 p=0,370	r=0,044 p=0,706	r=-0,034 p=0,769
LDL	r=0,174 p=0,130	r=-0,066 p=0,571	r=0,112 p=0,331	r=-0,085 p=0,462	r=-0,008 p=0,942	r=-0,042 p=0,716
TG	r=0,277 <b>p=0,015</b>	r=0,81 p=0,481	r=0,073 p=0,526	r=0,086 p=0,459	r=0,449 <b>p=0,001</b>	r=0,104 p=0,367
HDL	r=-0,154 p=0,182	r=-0,060 p=0,605	r=0,016 p=0,889	r=-0,173 p=0,132	r=-0,279 <b>p=0,014</b>	r=-0,125 p=0,280
Ca	r=0,007 p=0,952	r=-0,205 p=0,069	r=0,014 p=0,907	r=0,125 p=0,277	r=-0,131 p=0,257	r=-0,073 p=0,527
P	r=0,031 p=0,788	r=-0,133 p=0,248	r=0,132 p=0,254	r=0,154 p=0,183	r=-0,080 p=0,490	r=0,193 p=0,093
Ca-P çarpımı	r=0,024 p=0,839	r=-0,204 p=0,074	r=0,114 p=0,324	r=0,188 p=0,101	r=-0,104 p=0,367	r=0,160 p=0,163
CCG-GFR	r=-0,269 <b>p=0,018</b>	r=-0,128 p=0,269	r=0,011 p=0,922	r=-0,140 p=0,224	r=-0,072 p=0,534	r=-0,315 <b>p=0,005</b>

Tablo 21 devamı. KBY hastalarında inflamasyon belirteçlerinin korelasyon analizi

	ADMA	Hs-CRP	homosistein	Lp (a)	Nitrit	Nitrat
MDRD-GFR	r=-0,219 p=0,056	r=-0,147 p=0,204	r=-0,034 p=0,770	r=-0,176 p=0,126	r=-0,222 p=0,053	r=-0,387 <b>p=0,005</b>
KK	r=-0,218 p=0,120	r=-0,198 p=0,159	r=-0,034 p=0,809	r=-0,128 p=0,367	r=0,058 p=0,682	r=-0,213 p=0,129
PTH	r=-0,033 p=0,778	r=-0,087 p=0,453	r=0,146 p=0,204	r=-0,036 p=0,757	r=-0,068 p=0,558	r=0,060 p=0,603
HCO3	r=0,098 p=0,394	r=0,084 p=0,467	r=0,027 p=0,814	r=-0,142 p=0,217	r=0,067 p=0,698	r=0,183 p=0,111
ALP	r=0,292 <b>p=0,010</b>	r=0,115 p=0,319	r=0,075 p=0,519	r=-0,006 p=0,961	r=0,309 <b>p=0,006</b>	r=0,239 <b>p=0,036</b>
Fe	r=0,213 p=0,063	r=0,043 p=0,709	r=0,094 p=0,417	r=0,212 p=0,065	r=0,194 p=0,092	r=0,111 p=0,337
Tdbk	r=0,013 p=0,910	r=-0,115 p=0,319	r=-0,092 p=0,426	r=-0,099 p=0,393	r=0,031 p=0,791	r=-0,223 p=0,051
Ferritin	r=0,132 p=0,254	r=0,011 p=0,921	r=0,168 p=0,144	r=0,102 p=0,378	r=0,302 <b>p=0,008</b>	r=0,354 <b>p=0,002</b>
B12	r=-0,020 p=0,866	r=0,118 p=0,305	r=-0,234 <b>p=0,041</b>	r=0,102 p=0,378	r=0,100 p=0,389	r=0,043 p=0,709
Proteinüri	r=-0,211 p=0,145	r=-0,217 p=0,134	r=-0,069 p=0,638	r=0,088 p=0,547	r=0,280 p=0,051	r=0,161 p=0,269
HOMA-IR	r=-0,007 p=0,952	r=-0,022 p=0,852	r=0,141 p=0,222	r=0,264 <b>p=0,020</b>	r=-0,036 p=0,755	r=-0,164 p=0,153
Folat	r=-0,049 p=0,675	r=0,105 p=0,364	r=-0,143 p=0,214	r=0,135 p=0,241	r=-0,143 p=0,213	r=-0,191 p=0,096
karotis İMK	r=-0,097 p=0,400	r=-0,085 p=0,464	r=0,038 p=0,744	r=0,144 p=0,211	r=0,053 p=0,646	r=-0,036 p=0,756
KAKS	r=0,088 p=0,445	r=0,080 p=0,490	r=0,080 p=0,487	r=0,177 p=0,123	r=0,190 p=0,098	r=0,160 p=0,165
ADMA	-	r=0,165 p=0,152	r=0,102 p=0,377	r=0,008 p=0,947	r=0,073 p=0,527	r=0,167 p=0,146
Hs-CRP	r=0,165 p=0,152	-	r=0,079 p=0,492	r=-0,075 p=0,517	r=0,020 p=0,865	r=-0,021 p=0,858
Homosistein	r=0,102 p=0,377	r=0,079 p=0,492	-	r=-0,029 p=0,801	r=-0,150 p=0,193	r=0,191 p=0,097
Lp (a)	r=0,008 p=0,947	r=-0,075 p=0,517	r=-0,029 p=0,801	-	r=0,116 p=0,316	r=0,109 p=0,347
nitrit	r=0,073 p=0,527	r=0,020 p=0,865	r=-0,150 p=0,193	r=0,116 p=0,316	-	r=0,484 <b>p&lt;0,001</b>
nitrat	r=0,167 p=0,146	r=-0,021 p=0,858	r=0,191 p=0,097	r=0,109 p=0,347	r=0,484 <b>p&lt;0,001</b>	-

Tablo 22. Diyaliz grubunda inflamasyon belirteçlerinin korelasyon analizi

	ADMA	Hs-CRP	homosistein	Lp (a)	Nitrit	Nitrat
Yaş	r=0,071 p=0,667	r=0,042 p=0,800	r=0,040 p=0,811	r=-0,310 p=0,055	r=0,006 p=0,972	r=0,024 p=0,885
Bel çevresi	r=0,171 p=0,299	r=0,206 p=0,208	r=0,005 p=0,978	r=-0,271 p=0,095	r=0,029 p=0,860	r=-0,247 p=0,129
Sigara süre	r=-0,034 p=0,836	r=-0,099 p=0,550	r=-0,152 p=0,355	r=0,024 p=0,884	r=-0,063 p=0,701	r=-0,074 p=0,653
RRT süre	r=0,381 <b>p=0,017</b>	r=0,429 <b>p=0,006</b>	r=0,014 p=0,930	r=0,277 p=0,087	r=0,214 p=0,191	r=-0,005 p=0,978
SKB	r=-0,060 p=0,715	r=0,026 p=0,875	r=0,096 p=0,559	r=-0,271 p=0,096	r=0,125 p=0,447	r=0,083 p=0,618
DKB	r=0,169 p=0,305	r=0,101 p=0,542	r=0,007 p=0,967	r=-0,200 p=0,222	r=0,048 p=0,771	r=0,043 p=0,795
Kilo	r=-0,020 p=0,902	r=0,149 p=0,365	r=0,047 p=0,775	r=-0,210 p=0,199	r=0,018 p=0,913	r=-0,206 p=0,208
VKI	r=-0,720 p=0,663	r=0,093 p=0,572	r=-0,062 p=0,707	r=-0,320 <b>p=0,047</b>	r=-0,051 p=0,756	r=-0,158 p=0,335
WBC	r=-0,015 p=0,928	r=0,142 p=0,390	r=-0,234 p=0,152	r=-0,022 p=0,892	r=0,141 p=0,391	r=-0,141 p=0,393
Hb	r=0,144 p=0,382	r=0,019 p=0,910	r=0,226 p=0,166	r=-0,089 p=0,591	r=-0,082 p=0,621	r=-0,002 p=0,992
Hct	r=0,037 p=0,821	r=-0,027 p=0,870	r=0,080 p=0,629	r=-0,050 p=0,762	r=-0,040 p=0,808	r=-0,018 p=0,913
AKŞ	r=-0,179 p=0,275	r=-0,196 p=0,231	r=-0,039 p=0,814	r=0,167 p=0,309	r=-0,160 p=0,329	r=-0,280 p=0,085
Kreatinin	r=-0,052 p=0,754	r=0,368 <b>p=0,021</b>	r=0,071 p=0,669	r=0,106 p=0,521	r=0,195 p=0,233	r=-0,084 p=0,613
Albümin	r=0,116 p=0,482	r=0,043 p=0,793	r=0,004 p=0,980	r=-0,038 p=0,819	r=0,151 p=0,360	r=-0,070 p=0,666
Ürik asit	r=-0,009 p=0,957	r=0,135 p=0,411	r=-0,266 p=0,102	r=-0,129 p=0,435	r=-0,233 p=0,153	r=-0,327 <b>p=0,042</b>
Fibrinojen	r=0,001 p=0,998	r=0,095 p=0,567	r=0,305 p=0,059	r=-0,146 p=0,376	r=0,198 p=0,227	r=0,028 p=0,865
CRP	r=-0,205 p=0,211	r=-0,112 p=0,498	r=0,026 p=0,877	r=-0,106 p=0,521	r=0,439 <b>p=0,005</b>	r=0,051 p=0,756
İnsülin	r=-0,066 p=0,690	r=0,056 p=0,737	r=0,174 p=0,287	r=0,225 p=0,168	r=-0,117 p=0,480	r=-0,364 <b>p=0,023</b>
T kolesterol	r=0,173 p=0,291	r=0,129 p=0,433	r=0,156 p=0,342	r=-0,206 p=0,208	r=0,033 p=0,840	r=-0,194 p=0,236
LDL	r=0,170 p=0,300	r=0,013 p=0,940	r=0,175 p=0,286	r=-0,160 p=0,330	r=-0,113 p=0,493	r=-0,172 p=0,294
TG	r=0,275 p=0,090	r=0,296 p=0,067	r=0,122 p=0,459	r=0,020 p=0,904	r=0,477 <b>p=0,002</b>	r=-0,205 p=0,211
HDL	r=-0,088 p=0,595	r=-0,061 p=0,711	r=-0,167 p=0,311	r=-0,320 <b>p=0,047</b>	r=-0,217 p=0,184	r=0,038 p=0,816
Ca	r=-0,201 p=0,220	r=-0,230 p=0,159	r=0,047 p=0,778	r=0,132 p=0,423	r=-0,350 <b>p=0,029</b>	r=-0,271 p=0,095
P	r=-0,191 p=0,244	r=-0,352 <b>p=0,028</b>	r=0,218 p=0,183	r=0,081 p=0,623	r=-0,253 p=0,120	r=0,047 p=0,775
Ca-P çarpımı	r=-0,248 p=0,128	r=-0,394 <b>p=0,013</b>	r=0,190 p=0,246	r=0,115 p=0,487	r=-0,328 <b>p=0,042</b>	r=-0,051 p=0,758
CCG-GFR	r=0,107 p=0,518	r=-0,262 p=0,107	r=-0,107 p=0,516	r=-0,136 p=0,409	r=-0,159 p=0,334	r=-0,048 p=0,774

Tablo 22 devamı. Diyaliz grubunda inflamasyon belirteçlerinin korelasyon analizi

	ADMA	Hs-CRP	homosistein	Lp (a)	Nitrit	Nitrat
MDRD-GFR	r=0,119 p=0,470	r=-0,375 <b>p=0,019</b>	r=-0,129 p=0,434	r=-0,097 p=0,555	r=-0,244 p=0,134	r=0,013 p=0,938
KK	r=-0,134 p=0,648	r=-0,330 p=0,249		r=-0,595 <b>p=0,025</b>	r=-0,284 p=0,326	r=-0,251 p=0,387
PTH	r=-0,221 p=0,176	r=-0,215 p=0,190	r=0,171 p=0,298	r=-0,75 p=0,650	r=-0,172 p=0,296	r=-0,100 p=0,546
HCO <sub>3</sub>	r=-0,036 p=0,827	r=0,010 p=0,950	r=-0,031 p=0,852	r=-0,291 p=0,073	r=0,148 p=0,367	r=0,298 p=0,065
ALP	r=0,236 p=0,148	r=0,191 p=0,244	r=0,108 p=0,512	r=-0,041 p=0,804	r=0,407 <b>p=0,010</b>	r=0,148 p=0,368
Fe	r=0,280 p=0,084	r=0,226 p=0,166	r=0,083 p=0,613	r=0,072 p=0,663	r=0,184 p=0,262	r=-0,139 p=0,398
Tdbk	r=0,114 p=0,488	r=-0,019 p=0,906	r=-0,176 p=0,283	r=-0,229 p=0,162	r=0,113 p=0,493	r=-0,234 p=0,151
Ferritin	r=-0,045 p=0,788	r=0,039 p=0,813	r=0,298 p=0,065	r=0,159 p=0,334	r=-0,029 p=0,861	r=0,266 p=0,102
B12	r=-0,137 p=0,404	r=0,262 p=0,108	r=-0,165 p=0,317	r=0,053 p=0,749	r=0,157 p=0,341	r=-0,038 p=0,820
Proteinüri	r=-0,109 p=0,723	r=-0,344 p=0,249	r=-0,189 p=0,537	r=0,099 p=0,748	r=0,194 p=0,526	r=0,525 p=0,066
HOMA-IR	r=-0,044 p=0,789	r=0,050 p=0,764	r=0,175 p=0,288	r=0,256 p=0,116	r=-0,119 p=0,472	r=-0,380 <b>p=0,017</b>
Folat	r=0,070 p=0,673	r=0,101 p=0,539	r=-0,121 p=0,462	r=0,254 p=0,119	r=-0,109 p=0,507	r=-0,400 <b>p=0,012</b>
karotis İMK	r=-0,072 p=0,661	r=-0,156 p=0,343	r=0,132 p=0,422	r=0,273 p=0,093	r=-0,045 p=0,785	r=-0,089 p=0,589
KAKS	r=-0,029 p=0,860	r=0,113 p=0,492	r=0,092 p=0,577	r=0,107 p=0,516	r=0,254 p=0,119	r=0,047 p=0,776
ADMA	-	r=0,322 <b>p=0,046</b>	r=0,155 p=0,345	r=0,105 p=0,525	r=0,119 p=0,469	r=-0,033 p=0,841
Hs-CRP	r=0,322 <b>p=0,046</b>	-	r=0,159 p=0,334	r=0,064 p=0,700	r=0,117 p=0,480	r=-0,001 p=0,994
Homosistein	r=0,155 p=0,345	r=0,159 p=0,334	-	r=0,179 p=0,275	r=-0,135 p=0,413	r=0,233 p=0,154
Lp (a)	r=0,105 p=0,525	r=0,065 p=0,700	r=0,179 p=0,275	-	r=-0,119 p=0,469	r=-0,135 p=0,411
nitrit	r=0,119 p=0,469	r=0,117 p=0,480	r=-0,135 p=0,413	r=-0,119 p=0,469	-	r=0,324 <b>p=0,044</b>
nitrat	r=-0,033 p=0,841	r=-0,001 p=0,994	r=0,233 p=0,154	r=-0,135 p=0,411	r=0,324 <b>p=0,044</b>	-

Prediyaliz grubu incelendiğinde ADMA ile ürik asit arasında muhtemelen allopürinol kullanımına bağlı negatif korelasyon, Ca ile pozitif korelasyon saptanmıştır. Aynı grupta Hs-CRP ile PTH pozitif ilişki göstermektedir (Tablo 23).

Homosistein prediyaliz grubunda bakıldığında KBY süre ile anlamlı pozitif korelasyon, albumin ile anlamlılık sınırına yakın (p=0,059) pozitif korelasyon



saptanmıştır. Ferritin ile homosistein arasında negatif anlamlı ilişki saptanmıştır (Tablo 23).

Prediyaliz grubunda Lp (a) incelendiğinde ürik asit, Fe, nitrat ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki göstermektedir. Nitrit değerleri prediyaliz grubunda incelendiğinde kilo, TG ve nitrat ile anlamlı pozitif korelasyon, PTH ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Nitrat ise Lp (a) ve nitrit ile pozitif korelasyon göstermektedir (Tablo 23).

Kontrol grubu incelendiğinde ADMA ile yaş, kreatinin arasında pozitif korelasyon, kreatinin klirensi, MDRD-GFR ile negatif korelasyon bulunmuştur. Aynı grupta Hs-CRP bakıldığında CRP, karotis İMK ve KAKS ile anlamlı pozitif ilişki göstermektedir (Tablo 24).

Homosistein kontrol grubunda bakıldığında sigara süre, hemoglobin, Lp (a) ve KAKS ile pozitif korelasyon gösterdiği, VKİ, HDL kolesterol ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Lp (a) kontrol grubunda albumin, insülin, HOMA-IR ve folatla negatif ilişki, homosisteinle pozitif ilişki göstermektedir (Tablo 24).

Nitrit değerleri kontrol grubunda incelendiğinde ürik asit, fibrinojen, insülin, TG, ALP, proteinüri ve HOMA-IR ile pozitif korelasyon, HDL ile negatif korelasyon bulunmuştur. Nitrat ise HDL ile anlamlı negatif korelasyon göstermektedir (Tablo 24).

Tablo 23. Prediyaliz grubunda inflamasyon belirteçlerinin korelasyon analizi

	ADMA	Hs-CRP	homosistein	Lp (a)	Nitrit	Nitrat
Yaş	r=0,154 p=0,355	r=0,267 p=0,105	r=0,038 p=0,820	r=-0,360 <b>p=0,026</b>	r=0,087 p=0,602	r=-0,197 p=0,235
Bel çevresi	r=0,013 p=0,940	r=0,165 p=0,322	r=0,156 p=0,350	r=-0,140 p=0,400	r=0,232 p=0,162	r=0,034 p=0,842
Sigara süre	r=-0,194 p=0,242	r=0,139 p=0,407	r=-0,035 p=0,837	r=-0,137 p=0,412	r=0,238 p=0,151	r=0,075 p=0,656
KBY süre	r=0,161 p=0,335	r=-0,121 p=0,468	r=0,390 <b>p=0,016</b>	r=-0,290 p=0,077	r=-0,206 p=0,214	r=0,032 p=0,850
SKB	r=0,121 p=0,468	r=0,043 p=0,796	r=0,114 p=0,497	r=0,008 p=0,962	r=0,074 p=0,660	r=0,001 p=0,994
DKB	r=0,251 p=0,129	r=-0,024 p=0,885	r=0,038 p=0,819	r=0,197 p=0,235	r=0,197 p=0,236	r=0,227 p=0,170
Kilo	r=-0,211 p=0,203	r=0,081 p=0,630	r=0,194 p=0,242	r=-0,054 p=0,746	r=0,401 <b>p=0,012</b>	r=0,128 p=0,444
VKI	r=-0,010 p=0,954	r=0,051 p=0,762	r=0,127 p=0,447	r=-0,146 p=0,382	r=0,255 p=0,123	r=-0,003 p=0,986
WBC	r=0,004 p=0,980	r=0,093 p=0,579	r=0,166 p=0,318	r=-0,049 p=0,769	r=0,134 p=0,422	r=0,130 p=0,437
Hb	r=-0,018 p=0,913	r=-0,035 p=0,836	r=0,030 p=0,856	r=0,216 p=0,193	r=0,041 p=0,805	r=0,020 p=0,903
Hct	r=0,025 p=0,880	r=-0,041 p=0,805	r=0,054 p=0,747	r=0,086 p=0,608	r=0,037 p=0,826	r=-0,003 p=0,987
AKŞ	r=0,116 p=0,488	r=-0,040 p=0,813	r=-0,027 p=0,874	r=0,011 p=0,948	r=0,227 p=0,170	r=0,129 p=0,440
Kreatinin	r=-0,211 p=0,203	r=0,109 p=0,515	r=-0,121 p=0,471	r=0,278 p=0,091	r=-0,251 p=0,129	r=0,058 p=0,731
Albümin	r=0,066 p=0,692	r=0,023 p=0,890	r=0,309 p=0,059	r=0,040 p=0,809	r=0,062 p=0,711	r=0,148 p=0,377
Ürik asit	r=-0,370 <b>p=0,022</b>	r=-0,076 p=0,649	r=0,116 p=0,490	r=0,578 <b>p&lt;0,001</b>	r=0,196 p=0,239	r=0,089 p=0,596
Fibrinojen	r=0,209 p=0,208	r=0,010 p=0,954	r=0,063 p=0,706	r=-0,309 p=0,059	r=-0,001 p=0,995	r=0,008 p=0,961
CRP	r=0,005 p=0,974	r=0,169 p=0,310	r=-0,304 p=0,063	r=0,033 p=0,845	r=-0,092 p=0,583	r=0,057 p=0,736
İnsülin	r=-0,239 p=0,148	r=-0,079 p=0,636	r=0,088 p=0,599	r=0,264 p=0,109	r=0,203 p=0,221	r=-0,168 p=0,312
T kolesterol	r=0,110 p=0,510	r=-0,236 p=0,154	r=0,097 p=0,563	r=0,033 p=0,846	r=0,056 p=0,739	r=0,196 p=0,237
LDL	r=0,240 p=0,147	r=-0,191 p=0,250	r=0,005 p=0,978	r=0,025 p=0,880	r=0,125 p=0,454	r=0,187 p=0,262
TG	r=-0,047 p=0,779	r=-0,189 p=0,255	r=-0,011 p=0,947	r=0,121 p=0,469	r=0,424 <b>p=0,008</b>	r=0,267 p=0,105
HDL	r=-0,103 p=0,536	r=-0,061 p=0,715	r=0,201 p=0,227	r=-0,074 p=0,661	r=-0,256 p=0,121	r=-0,115 p=0,490
Ca	r=0,355 <b>p=0,029</b>	r=-0,172 p=0,302	r=-0,049 p=0,772	r=0,110 p=0,511	r=0,294 p=0,073	r=0,157 p=0,345
P	r=-0,047 p=0,781	r=0,132 p=0,430	r=-0,006 p=0,969	r=0,189 p=0,257	r=-0,200 p=0,230	r=-0,053 p=0,753
Ca-P çarpımı	r=0,077 p=0,644	r=0,055 p=0,743	r=-0,042 p=0,802	r=0,258 p=0,118	r=-0,032 p=0,847	r=0,005 p=0,974
CCG-GFR	r=-0,083 p=0,621	r=-0,176 p=0,290	r=0,134 p=0,423	r=-0,112 p=0,504	r=0,380 <b>p=0,019</b>	r=0,054 p=0,749

Tablo 23 devamı. Prediyaliz grubunda inflamasyon belirteçlerinin korelasyon analizi

	ADMA	Hs-CRP	homosistein	Lp (a)	Nitrit	Nitrat
MDRD-GFR	r=0,101 p=0,545	r=-0,182 p=0,273	r=0,046 p=0,785	r=-0,211 p=0,203	r=0,263 p=0,111	r=-0,117 p=0,483
KK	r=0,024 p=0,888	r=-0,293 p=0,074	r=-0,110 p=0,513	r=-0,100 p=0,552	r=0,427 <b>p=0,008</b>	r=-0,008 p=0,961
PTH	r=-0,026 p=0,879	r=0,341 <b>p=0,036</b>	r=0,096 p=0,565	r=-0,108 p=0,520	r=-0,412 <b>p=0,010</b>	r=-0,236 p=0,154
HCO3	r=0,191 p=0,250	r=0,161 p=0,335	r=0,086 p=0,608	r=-0,024 p=0,886	r=0,124 p=0,459	r=-0,014 p=0,933
ALP	r=0,105 p=0,529	r=-0,144 p=0,389	r=-0,129 p=0,442	r=0,045 p=0,788	r=0,218 p=0,189	r=-0,011 p=0,947
Fe	r=-0,025 p=0,882	r=-0,173 p=0,300	r=0,096 p=0,566	r=0,338 p=0,038	r=0,154 p=0,357	r=0,235 p=0,155
Tdbk	r=0,176 p=0,290	r=-0,233 p=0,160	r=0,027 p=0,872	r=0,086 p=0,607	r=0,065 p=0,698	r=0,062 p=0,709
Ferritin	r=-0,036 p=0,831	r=-0,099 p=0,555	r=-0,324 <b>p=0,047</b>	r=-0,238 p=0,150	r=0,118 p=0,481	r=-0,067 p=0,691
B12	r=-0,088 p=0,600	r=-0,131 p=0,433	r=-0,289 p=0,079	r=0,141 p=0,398	r=0,085 p=0,614	r=-0,176 p=0,290
Proteinüri	r=-0,247 p=0,146	r=-0,202 p=0,238	r=-0,056 p=0,747	r=0,091 p=0,596	r=0,293 p=0,083	r=0,117 p=0,498
HOMA-IR	r=-0,219 p=0,187	r=-0,097 p=0,563	r=0,058 p=0,729	r=0,279 p=0,089	r=0,262 p=0,112	r=-0,146 p=0,381
Folat	r=-0,067 p=0,691	r=0,122 p=0,464	r=-0,177 p=0,288	r=0,115 p=0,492	r=-0,144 p=0,387	r=-0,076 p=0,649
karotis İMK	r=-0,097 p=0,400	r=-0,085 p=0,464	r=0,038 p=0,744	r=0,082 p=0,623	r=0,259 p=0,116	r=-0,036 p=0,756
KAKS	r=0,010 p=0,953	r=-0,004 p=0,981	r=0,046 p=0,786	r=0,044 p=0,795	r=-0,056 p=0,737	r=-0,113 p=0,501
ADMA	-	r=-0,038 p=0,820	r=0,001 p=0,997	r=-0,211 p=0,204	r=-0,043 p=0,796	r=0,055 p=0,745
Hs-CRP	r=-0,038 p=0,820	-	r=-0,025 p=0,883	r=-0,228 p=0,168	r=-0,068 p=0,683	r=-0,055 p=0,745
Homosistein	r=0,001 p=0,997	r=-0,025 p=0,883	-	r=-0,291 p=0,076	r=-0,187 p=0,262	r=0,146 p=0,380
Lp (a)	r=-0,211 p=0,204	r=-0,228 p=0,168	r=-0,291 p=0,076	-	r=0,290 p=0,077	r=0,322 <b>p=0,048</b>
nitrit	r=-0,107 p=0,524	r=-0,068 p=0,683	r=-0,187 p=0,262	r=0,290 p=0,077	-	r=0,615 <b>p&lt;0,001</b>
nitrat	r=0,055 p=0,745	r=-0,055 p=0,743	r=0,146 p=0,380	r=0,322 <b>p=0,048</b>	r=0,615 <b>p&lt;0,001</b>	-

Tablo 24. Kontrol grubunda inflamasyon belirteçlerinin korelasyon analizi

	ADMA	Hs-CRP	homosistein	Lp (a)	Nitrit	Ntrat
Yaş	r=0,371 <b>p=0,011</b>	r=0,001 p=0,996	r=-0,211 p=0,159	r=0,187 p=0,224	r=0,076 p=0,614	r=-0,093 p=0,541
Bel çevresi	r=0,058 p=0,702	r=0,108 p=0,473	r=-0,166 p=0,270	r=-0,054 p=0,726	r=0,186 p=0,217	r=-0,144 p=0,339
Sigara süre	r=0,004 p=0,977	r=0,184 p=0,222	r=0,356 p=0,015	r=0,027 p=0,862	r=0,187 p=0,214	r=-0,011 p=0,944
SKB	r=0,189 p=0,208	r=-0,126 p=0,404	R0,063 p=0,677	r=0,015 p=0,922	r=0,027 p=0,856	r=0,029 p=0,851
DKB	r=0,310 p=0,036	r=-0,152 p=0,312	r=-0,028 p=0,851	r=0,070 p=0,651	r=0,033 p=0,828	r=0,185 p=0,218
Kilo	r=-0,104 p=0,490	r=-0,019 p=0,899	r=0,030 p=0,841	r=-0,149 p=0,335	r=0,061 p=0,689	r=-0,089 p=0,555
VKI	r=-0,118 p=0,435	r=0,015 p=0,920	r=-0,308 <b>p=0,037</b>	r=-0,203 p=0,185	r=0,080 p=0,592	r=-0,106 p=0,483
WBC	r=-0,005 p=0,975	r=0,235 p=0,116	r=0,298 <b>p=0,044</b>	r=0,162 p=0,293	r=0,408 <b>p=0,005</b>	r=-0,041 p=0,787
Hb	r=0,017 p=0,911	r=0,196 p=0,191	r=0,535 <b>p&lt;0,001</b>	r=0,169 p=0,273	r=-0,019 p=0,898	r=0,001 p=1,000
Hct	r=-0,014 p=0,928	r=0,157 p=0,297	r=0,515 <b>p&lt;0,001</b>	r=0,220 p=0,152	r=-0,101 p=0,505	r=-0,036 p=0,810
AKŞ	r=-0,169 p=0,261	r=0,041 p=0,788	r=-0,075 p=0,622	r=-0,063 p=0,683	r=0,049 p=0,744	r=-0,009 p=0,955
Kreatinin	r=0,311 <b>p=0,036</b>	r=-0,068 p=0,653	r=0,289 p=0,051	r=0,140 p=0,366	r=0,215 p=0,151	r=0,173 p=0,249
Albümin	r=0,039 p=0,794	r=-0,026 p=0,865	r=-0,060 p=0,693	r=-0,343 <b>p=0,023</b>	r=0,119 p=0,431	r=0,020 p=0,897
Ürik asit	r=-0,065 p=0,668	r=-0,019 p=0,898	r=-0,048 p=0,751	r=-0,167 p=0,279	r=0,424 <b>p=0,003</b>	r=0,146 p=0,332
Fibrinojen	r=0,030 p=0,845	r=0,190 p=0,207	r=0,031 p=0,836	r=-0,079 p=0,612	r=0,367 <b>p=0,012</b>	r=-0,217 p=0,147
CRP	r=0,018 p=0,907	r=0,393 <b>p=0,007</b>	r=-0,022 p=0,882	r=-0,123 p=0,428	r=0,150 p=0,321	r=-0,063 p=0,675
İnsülin	r=-0,055 p=0,715	r=-0,085 p=0,575	r=-0,190 p=0,206	r=-0,441 <b>p=0,003</b>	r=0,360 <b>p=0,014</b>	r=-0,095 p=0,532
T kolesterol	r=0,099 p=0,514	r=-0,040 p=0,794	r=-0,241 p=0,106	r=0,014 p=0,928	r=0,210 p=0,162	r=0,001 p=1,000
LDL	r=0,275 p=0,064	r=-0,083 p=0,581	r=-0,240 p=0,108	r=0,079 p=0,610	r=0,086 p=0,572	r=0,001 p=0,995
TG	r=-0,129 p=0,393	r=-0,049 p=0,746	r=0,135 p=0,371	r=-0,144 p=0,349	r=0,623 <b>p&lt;0,001</b>	r=0,225 p=0,133
HDL	r=-0,082 p=0,587	r=0,099 p=0,514	r=-0,348 <b>p=0,018</b>	r=-0,070 p=0,650	r=-0,324 <b>p=0,028</b>	r=-0,324 <b>p=0,028</b>
Ca	r=-0,008 p=0,960	r=-0,030 p=0,841	r=-0,321 <b>p=0,029</b>	r=-0,253 p=0,098	r=0,223 p=0,136	r=-0,009 p=0,951
P	r=-0,051 p=0,738	r=0,081 p=0,594	r=-0,309 <b>p=0,037</b>	r=0,033 p=0,832	r=0,071 p=0,640	r=0,076 p=0,616
Ca-P çarpımı	r=-0,054 p=0,724	r=0,068 p=0,655	r=-0,373 <b>p=0,011</b>	r=-0,033 p=0,834	r=0,126 p=0,403	r=0,085 p=0,576
CCG-GFR	r=-0,443 <b>p=0,002</b>	r=0,102 p=0,500	r=0,080 p=0,595	r=-0,195 p=0,206	r=-0,175 p=0,244	r=-0,065 p=0,668

Tablo 24 devam. Kontrol grubunda inflamasyon belirteçlerinin korelasyon analizi

	ADMA	Hs-CRP	homosistein	Lp (a)	Nitrit	Nitrat
MDRD-GFR	r=-0,386 p=0,008	r=0,068 p=0,654	r=-0,210 p=0,162	r=-0,130 p=0,400	r=-0,235 p=0,116	r=0,171 p=0,255
KK	r=-0,421 p=0,008	r=-0,208 p=0,204	r=0,030 p=0,856	r=-0,074 p=0,659	r=-0,114 p=0,491	r=0,148 p=0,367
PTH	r=0,250 p=0,093	r=-0,135 p=0,369	r=-0,322 p=0,029	r=-0,009 p=0,953	r=0,010 p=0,947	r=0,011 p=0,941
HCO3	r=0,060 p=0,691	r=0,262 p=0,079	r=-0,250 p=0,093	r=-0,221 p=0,150	r=-0,171 p=0,257	r=0,170 p=0,259
ALP	r=0,032 p=0,834	r=0,138 p=0,359	r=0,063 p=0,676	r=0,158 p=0,306	r=0,368 p=0,012	r=-0,274 p=0,065
Fe	r=0,143 p=0,344	r=0,136 p=0,367	r=0,074 p=0,627	r=-0,117 p=0,451	r=-0,095 p=0,529	r=0,159 p=0,290
Tdbk	r=-0,267 p=0,073	r=-0,270 p=0,070	r=0,016 p=0,917	r=-0,047 p=0,762	r=0,195 p=0,194	r=0,020 p=0,893
Ferritin	r=-0,104 p=0,491	r=0,035 p=0,816	r=0,017 p=0,917	r=-0,188 p=0,221	r=0,089 p=0,558	r=0,152 p=0,314
B12	r=0,029 p=0,851	r=0,066 p=0,663	r=-0,051 p=0,737	r=-0,097 p=0,532	r=0,013 p=0,933	r=-0,119 p=0,431
Proteinüri	r=-0,133 p=0,418	r=0,165 p=0,316	r=-0,069 p=0,678	r=0,034 p=0,839	r=0,578 p<0,001	r=0,255 p=0,117
HOMA-IR	r=-0,089 p=0,556	r=-0,073 p=0,632	r=-0,188 p=0,210	r=-0,441 p=0,003	r=0,349 p=0,017	r=-0,096 p=0,526
Folat	r=-0,029 p=0,846	r=-0,234 p=0,118	r=-0,200 p=0,182	r=-0,380 p=0,011	r=0,078 p=0,608	r=-0,040 p=0,791
karotis İMK	r=0,179 p=0,235	r=0,343 p=0,020	r=0,076 p=0,614	r=-0,029 p=0,854	r=0,041 p=0,788	r=-0,187 p=0,213
KAKS	r=0,015 p=0,920	r=0,363 p=0,013	r=0,355 p=0,015	r=0,237 p=0,969	r=-0,019 p=0,900	r=0,001 p=0,997
ADMA	r=0, p=0,	r=0,014 p=0,924	r=-0,091 p=0,549	r=0,061 p=0,694	r=-0,076 p=0,615	r=0,005 p=0,971
Hs-CRP	r=0,014 p=0,924	r=0, p=0,	r=0,110 p=0,466	r=0,095 p=0,539	r=-0,012 p=0,937	r=-0,095 p=0,529
Homosistein	r=-0,091 p=0,549	r=0,110 p=0,466	r=0, p=0,	r=0,302 p=0,046	r=-0,129 p=0,393	r=-0,131 p=0,385
Lp (a)	r=0,061 p=0,694	r=0,095 p=0,539	r=0,302 p=0,046	r=0, p=0,	r=-0,010 p=0,947	r=-0,235 p=0,124
nitrit	r=0,760, p=0,615	r=0,104 p=0,491	r=-0,081 p=0,591	r=-0,010 p=0,947	r=0, p=0,	r=0,128 p=0,395
nitrat	r=0,005 p=0,971	r=-0,095 p=0,529	r=-0,131 p=0,385	r=-0,232 p=0,124	r=0,128 p=0,395	r=0, p=0,

## TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar SDBY gelişen hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni olup, tüm ölümlerin yaklaşık %50'sinden ve hastanede yatış nedenlerinin %20'sinden sorumludur. Günümüzde SDBY hastalarında, KVH riski genel popülasyona oranla yaklaşık 10-20 kat daha fazladır. Kronik böbrek yetmezliği birçok sistemi etkilemekle birlikte bunlar arasında en önemli olanı erken ateroskleroz gelişimidir. Bu nedenle hastaların yaklaşık yarısının ölüm sebebi aterosklerotik kalp hastalığıdır (24). Kardiyovasküler olay sıklığı normal böbrek fonksiyonu olan evre 1 hastalarda 9.2-14/1000 hasta yılı iken hafif-orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda 22-27/1000 hasta yılı, son dönem böbrek yetersizliği bulunan hastalarda 380/1000 hasta yılına çıkmaktadır. SDBY hastalarında koroner arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği sıklığı %40 iken, sol ventrikül hipertrofi sıklığı %75 dolaylarındadır. KBH'nın henüz erken dönemlerinden itibaren miyokard infarktüsü sıklığı normal popülasyona göre daha yüksektir. Diyaliz öncesi kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve miyokard infarktüs öyküsü olanlarda diyaliz tedavisi altındaki süreçte mortalite 2-3 kat artmaktadır. Bütün bu bulgular aslında KBH'lı hastalarda erken evrelerden itibaren kardiyovasküler hastalık riskinin bulunduğunu ve renal replasman tedavileri ile de bu riskin devam ettiğini göstermektedir (127).

Üremik hastalarda kardiyovasküler riskin belirleyicileri yaş, cinsiyet, aile hikayesi, hipertansiyon, sigara, diyabet, dislipidemi gibi geleneksel risk faktörleri ile sınırlı değildir; kronik böbrek yetmezliğinin neden olduğu üremiyle ilişkili ek risk faktörleri de bulunmaktadır. Bunlar volüm yüküne bağlı hipertansiyon, anemi, kalsiyum-fosfor metabolizma bozuklukları, hiperkatabolizma, kronik inflamasyon ve oksidatif stres olarak sıralanabilir. Üremik hastalarda artan proinflammatuar sitokinlerin ve oksidatif stresin ateroskleroz gelişiminde önemli rolü olduğu düşünülmektedir (25). Üremiyle ilişkili predispozan risk faktörlerinden özellikle oksidatif stres ve inflamasyonun vasküler kalsifikasyona olan katkısını araştırmak için sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Ancak bu faktörlerin vasküler kalsifikasyona olan katkısı tam olarak ortaya konulamamıştır.

Bu çalışmada henüz diyaliz aşamasına ulaşmamış prediyaliz dönemindeki kronik böbrek yetmezliği hastaları ile kronik hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalığın erken belirleyicisi olan karotis İMK ve koroner arter kalsifikasyon skoru ölçülmüş ve aterosklerozun göstergesi olan sözkonusu parametreler ile asimetrik dimetil arjinin, Hs-CRP, Lipoprotein a, nitrit, nitrat düzeyleri ve diğer konvansiyonel risk faktörlerinin arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda üreminin başlı başına kardiyovasküler etkilerini araştırmayı hedeflediğimiz için kontrol grubu geleneksel risk faktörlerini taşıyan ancak renal fonksiyon bozukluğu olmayan bir grup olarak özellikle seçilmiştir.

Bizim çalışmamızda kronik böbrek yetmezliği etiolojisinde ilk sırayı hipertansiyon almaktadır. Ülkemizde kronik böbrek yetmezliği etiolojisi incelendiğinde ilk sırayı diyabetes mellitus ikinci sırayı hipertansiyon almaktadır (23). Çalışmamızda diyabet aterosklerotik hastalık açısından mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları nedeniyle ayrıca bir risk faktörü oluşturduğu için çalışma dışında bırakıldığından hipertansiyon ilk sırayı almıştır.

Kardiyovasküler hastalıkların ilk bulguları genellikle ateroskleroz ilerlediğinde ortaya çıkar. Fakat, arteriyel duvar değişiklikleri klinik olarak sessiz seyreden uzun bir süreçte gelişir. Bu süreç yaygın intimal kalınlaşma ile başlar. Bu erken dönem değişiklikler yüksek rezolüsyonlu B-mod ultrasonografi ile karotis arterlerin intima-media kalınlığının ölçülmesiyle saptanabilir. Karotis İMK, epidemiyolojik, klinik ve gözlemsel araştırmalar da ateroskleroz varlığı ve yaygınlığını değerlendirmede kullanılan ucuz, kolay uygulanan, tekrarlanabilir, invazif olmayan bir gösterge olarak değerlendirilmektedir. Çalışmamızda, DM dışındaki nedenlere bağlı olarak böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmiş, dökümente edilmiş aterosklerotik hastalık öyküsü olmayan, yaş ortalamaları 50 yıl olan Evre 3-5 KBH bulunan hastalarda ve hemodiyaliz hastalarında , karotis İMK'nin, yaş ve cins dağılımı benzer olan üremik olmayan kontrol grubuna göre anlamlı artmış bulunması bu hasta grubunda aterosklerozun hızlanmış olduğunun göstergesi olarak değerlendirilmiştir (128). Ortalama GFR değerleri 35 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan prediyaliz hastalarımızda dahi karotis İMK'nin kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunması ateroskleroz gelişiminin böbrek hastalığının erken evrelerinden itibaren başladığını göstermektedir (129).

Koroner anjiyografi arteriyel lümendeki lezyonlar hakkında bilgi sağlamakta, buna karşın karotis İMK ölçümü ile ateroskleroz gelişimi, henüz anatomik darlığın oluşmadığı ve bozukluğun sadece damar duvarı ile sınırlı olduğu erken evrede dahi değerlendirilebilmektedir. Hodis ve ark. koroner arter by-pass operasyonu geçirmiş hastalarda karotis İMK'daki her 0.130 mm'lik artışın miyokard infarktüsü, koroner ölüm ve herhangi bir koroner olay gelişme riskini 1.4 kat arttırdığı, karotis İMK'ndaki her 0.03 mm/yıl artışın ise koroner olay riskini 3.1, infarktüs geçirme veya koroner ölüm riskini 2.2 kat arttırdığını göstermişlerdir (130). Benzer şekilde, Kuopio İskemik Kalp Hastalığı Risk Faktör Çalışmasında, karotis arter İMK'deki her 0.100 mm'lik artışın akut miyokard infarktüsü gelişim riskini % 11 artırdığı gösterilmiştir (131).

Son dönem böbrek hastalığı nedeni ile diyaliz tedavisi gören hastalarda da karotis arter İMK'nın kardiovasküler mortalitenin bağımsız göstergesi olduğu belirlenmiştir (132). Otopsi çalışmalarında KBH olan yaşlı hastalarda karotis İMK ve koroner aterosklerozu arasında yakın histolojik ilişki saptanmıştır (128).

Çalışmamızda tüm gruplar birlikte ele alındığında karotis İMK değerlerinin demografik özelliklerden yaş ve sigara maruziyet süresi ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği, bel çevresi ve VKİ ile de negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Zoungas ve arkadaşları KBH'lı hastalarda yaş, kan basıncı, sigara, lipidler, hemodiyaliz süresi faktörlerini regresyon modelinde incelendiğinde sadece yaşın karotis İMK için belirleyici olduğunu ortaya koymuşlardır (134). Dursun ve arkadaşları üremi ve diyalizin oksidatif stres parametreleri üzerine etkisini ve oksidatif stres belirteçleri ve karotis İMK ilişkisini inceleyen çalışmada lineer regresyon modelinde karotis İMK etkileyen bağımsız değişkenler olarak yaş, katalaz, plazma sülfidril, serum tiyobarbütirik asit reaktif maddeyi saptamışlardır (51). Benzer şekilde Hojs ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada HD hastalarında aterosklerotik risk faktörleri arasında yaşın en önemli faktör olduğunu ortaya koymuşlardır (134). İlerleyen yaş ile birlikte hücreler arası madde elemanları ve düz kas hücreleri artar ve bu durum intimada kalınlaşmaya neden olur. Bu konuda kabul gören diğer bir görüş ise; yaşlanmanın kendi başına ateroskleroza yol açmasından çok kişinin diğer risk faktörleri ile temas süresinin artmasına bağlı olarak ateroskleroz riskini arttırdığıdır (135).



Karotis İMK'nı etkileyen faktörlerden biri olan sigara da ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörüdür (134,136). Çalışmamızda da karotis arter İMK ile sigara maruziyet süresi arasında hem prediyaliz grubunda hem de tüm KBY hasta grubu ve tüm çalışma grubunda anlamlı pozitif ilişki saptanması bunu desteklemektedir. Sigara serbest radikal üretimine yol açarak üremik hastalarda zaten yüksek olan lipid peroksidasyonunda artışa neden olur. Epidemiyolojik veriler eski sigara içicilerinde uzun dönem ve hatta geri dönüşsüz aterosklerotik değişikliklerin olduğunu bildirmektedir (138).

Çalışmamızda karotis İMK ile lipid parametrelerinden HDL kolesterol arasında hem prediyaliz hastaları ve tüm KBY hasta grubunda hem de tüm grupta istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı. Karotis İMK ve HDL kolesterol arasında, denek sayısının artmasına ve dağılımın genişlemesine ve kontrol grubunda geleneksel risk faktörlerini taşımasına bağlı olarak tüm çalışma grubunda anlamlı korelasyon saptandığı düşünülmüştür. SDBY'de en yaygın lipid anormalliği serum TG seviyelerinde artış ve HDL kolesterol düzeylerinde azalmadır. Hipertrigliseridemi LDL metabolizmasını etkileyerek daha küçük ve yoğun LDL moleküllerinin oluşmasına yol açar. Bu LDL formu, daha az yoğun olan LDL'ye göre daha aterojeniktir. HDL kolesterol ise antiaterojeniktir ve serbest kolesterolün esterifikasyonu, lipoprotein lipaz ve lesitin kolesterol açil transferaz (LCAT) enziminin aktivasyonu, serbest kolesterolün periferden karaciğere taşınarak yıkılması, lipoprotein artıklarının dolaşımdan uzaklaştırılması gibi fonksiyonları ile aterosklerozu engellemektedir. Düşük HDL kolesterol düzeyleri açık bir şekilde, artmış koroner riski ile bağlantılıdır. Ayrıca KBH'da LDL, IDL, VLDL ve Apo B'nin serumda düzeyleri de artmaktadır. İnflamasyon ve malnütrisyon düşük kolesterol seviyelerine neden olabilir. Çalışmamızda da prediyaliz ve diyaliz grubunda kontrol grubuna göre total kolesterol ve LDL kolesterol değerlerinin düşük olması ve inflamatuvar belirteçlerden CRP, fibrinogen değerlerinin yüksek, albumin değerinin düşük olması inflamasyon ve malnütrisyonun bu etkisini desteklemektedir. İnflamasyonu veya malnütrisyonu olan KBH'li hastalarda düşük serum kolesterol seviyesi ile kardiyovasküler mortalite arasında ilişki gözlenmiştir (28). Normal popülasyondaki kardiyovasküler risk faktörleri ile karşılaştırıldığında klinik sonuçlara göre kronik böbrek yetmezliği hastalarında ters ilişki bulunur. Bu ters ilişki "ters epidemiyoloji" olarak bilinmektedir (138). Çalışmamızda da tüm hasta grubu incelendiğinde karotis İMK ile total kolesterol, LDL kolesterol, albumin, bel çevresi ve

VKI arasında negatif ilişki, ferritin ve fibrinojenle pozitif ilişki saptanmıştır. Benzer şekilde, Savage ve ark. 24 KBY hastasında serum albumin seviyelerinin karotis İMK ve karotik plaklarla ilişkili olduğunu göstermiştir (139).

Ca, P metabolizma bozuklukları üremik hastalarda aterosklerotik risk faktörü olup karotis İMK'nı ve vasküler kalsifikasyonu etkilemektedir. Çalışmamızda serum P değeri, Ca-P çarpımı değeri ve PTH prediyaliz ve diyaliz hastalarında kontrol hastalarına göre daha yüksek olarak saptandı. Diyaliz hastalarındaki artmış serum fosfat seviyesi, kalsiyum-fosfat ürünleri ve paratiroid hormon seviyeleri ile mortalite ilişkilidir. Bununla beraber, evre 3-4 KBH olanlarda artmış serum fosfat seviyeleri miyokard infarktüsü, ölüm, artmış koroner arter kalsifikasyon ile ilişkili bulunmuştur (140). Evre 3 KBH olanlarda dahi kalsiyum ve fosfat metabolizması bozuklukları görülebilir ve bunlar aterosklerozun hızlanmış kalsifikasyonunun, arteriosklerozun güçlü tetikleyicisidir. Genellikle Ca- P çarpımının 55'ten büyük olmasının morbidite ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Koroner ve periferik arterler ile miyokarda kalsifikasyon olabilir. Goodman ve ark. çalışmalarında koroner arterlerinde kalsifikasyon saptadıkları SDBY hastalarında Ca-P çarpımı değerini anlamlı olarak kalsifikasyon saptanmayanlardan yüksek bulmuşlardır. (84). Çalışmamızda da tüm hasta gruplarında P, Ca-P çarpımı değeri, PTH ve ALP ile karotis İMK arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Kronik böbrek yetmezliğinde hiperfosfatemi ve hiperparatiroidi erken evrelerden itibaren ortaya çıkmaktadır. Vasküler kalsifikasyon aterosklerozun sık görülen bulgularından biri ve üremik hastalarda hiperfosfatemi ile ilişkilidir. Hiperfosfatemi düz kas hücrelerinde fenotipik değişiklik yaparak osteoblast benzeri hücrelere dönüşmesine sebep olur (141). KBY'de hiperfosfatemi, hiperkalsemi, hiperparatiroidi vasküler kalsifikasyona inhibitör moleküllerin fonksiyonlarını bozarak neden olurlar (142). Hiperparatiroidi arterlerde ve miyokard hücresinde hücre içi kalsiyumu arttırarak arterioskleroz ve miyokard hipertrofisine yol açmaktadır (143).

Çalışmamızda ateroskleroz gelişiminde geleneksel risk faktörleri dışında üremiyle ilişkili risk faktörleri arasında olan ferritin ve nitrat seviyeleri ile karotis İMK arasında pozitif korelasyon saptandı. Demir yüksek reaktif bir metal olup fazla miktarda biriktiğinde oksidatif stresi arttırabilir. Diyaliz hastalarında intrasellüler demir depolarının regülasyonu bozulur ve lökositlerdeki seviyesi artar (144). Yüksek serum ferritin düzeylerinin hemodiyaliz hastalarında hastaneye yatış ve erken

dönemde olan ölümler açısından kötü prognozun bir göstergesi olduğu bilinmektedir (145).

Çalışmamızda tüm KBY hasta grubunda karotis İMK'nı belirleyen faktörler; yaş, KAKS ve HDL kolesterol olarak saptandı. Çalışmamızda tüm gruplar bir arada ele alındığında karotis İMK ile ADMA arasında pozitif korelasyon saptandı. Plazma ADMA düzeyleri kronik böbrek yetmezliği dışında kardiyovasküler riski yüksek olan hipertansiyon, obezite ve diyabet gibi hastalıklarda da endotel disfonksiyonu ile ilişkili olarak yükselmektedir. Yüksek ADMA düzeyleri karotis intima media kalınlığı için bir indeks olup akut koroner olayların habercisidir (108,146). Zoccoli ve arkadaşları SDBY hastalarında ADMA düzeyinin karotis İMK ile anlamlı ilişki gösterdiğini ve regresyon analizlerinde ADMA ve CRP etkileşiminin intimal lezyonların ilerlemesinde bağımsız bir belirteç olduğunu saptamıştır (147). Yılmaz ve arkadaşlarının böbrek nakli sonrasında ADMA düzeylerinin düşmesiyle endotelial disfonksiyonun düzeldiğini gösteren çalışmasında ADMA düzeylerinin brakial arterin akıma bağlı dilatasyonu ile hem nakil öncesi hem de nakil sonrasında ilişkili olduğu ve posttransplant dönemde ADMA düzeyleri ile Hs-CRP değerlerinin progresif düştüğünü ve endotelial fonksiyonların düzeldiğini göstermişlerdir (148).

Çalışmamızda KAKS değerlerinin diyaliz hastalarında prediyaliz ve kontrol grubundan, prediyaliz grubunda da kontrol grubundan daha yüksek olduğu saptandı. Yaş kontrol, prediyaliz, tüm KBY ve tüm hasta grubunda KAKS ile korelasyon gösterdi, yaş arttıkça koroner arter kalsiyum skorunun da arttığı ve aralarında belirgin bir ilişki olduğu görüldü. Çalışmamızda diyaliz hastalarında diyaliz süresiyle, tüm KBY hastalarında KBY süresiyle KAKS arasında pozitif ilişki saptandı. Yaş ve diyaliz süresi kalsifikasyon ve kardiyovasküler olaylar için bağımsız, değiştirilemeyen, önemli bir risk faktörü olarak kabul edilir ve bu bir çok çalışmada gösterilmiştir (84-149). Vasküler kalsifikasyon sadece yaşlı hastalar için değil aynı zamanda genç erişkin diyaliz hastaları (20-30 yaşlar arasında) için de önemli bir sorundur. Goodman ve arkadaşlarının ses getiren çalışmasında SDBY'li genç hastalarda koroner arter kalsifikasyon gelişiminin normal popülasyonlara oranla çok daha erken geliştiğini ortaya çıkarmıştır (84). Bu grupta vasküler kalsifikasyon düzeyinde artış P düzeyi Ca-P çarpımı ve günlük kalsiyum alımı ile pozitif korelasyon göstermiştir (84).

Benzer bulgular Eifinger (85) ve Oh (86 ) tarafından gözlemlenmiştir. Ek olarak Raggi ve arkadaşları erişkin hemodiyaliz hastalarında çok sık ve ciddi düzeyde koroner arter kalsifikasyonu gelişimini saptamıştır (62). Bizim çalışmamızda koroner kalsiyum skoruyla, kalsiyum, fosfor ve Ca-P çarpımı arasında pozitif bir ilişki saptanmamakla birlikte hem diyaliz ve tüm KBY grubunda hem de tüm gruplar ele alındığında PTH ve ALP ile pozitif bir ilişki saptandı. Hiperfosfatemi ve artmış Ca-P çarpımı değeri SDBY'li hastalarda vasküler kalsifikasyon ve KVH gelişimini arttırdığı gösterilmiştir (83). Kronik böbrek yetmezliğinde bulunan bir diğer hormonal değişiklik hiperparatiroididir. Böbreklerden yeterli fosfat atılamamasıyla ortaya çıkan hiperfosfatemi, sekonder hiperparatiroidi patogenezinde asıl rolü oynar. Serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinin çarpımının yüksekliği ile birlikte hiperfosfatemi, plazma ve doku pH değişiklikleri ve sekonder hiperparatiroidi, kronik böbrek yetersizliğinde doku kalsifikasyonu oluşumunda en önemli risk faktörleridir (150). Ek olarak, hiperfosfatemi ve artmış Ca-P çarpımı değeri hemodiyaliz hastalarında artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (87). Yüksek PTH seviyeleri olan hastalarda mortalite artmıştır. Böbrek yetmezliğinde hiperfosfateminin yeterli şekilde kontrol edilmesi mortalitenin azaltılması açısından önemlidir (151). Kalsifikasyon koroner arterlerde periferik arterlerde, miyokard dokusunda ve kalp kapaklarında da gelişebilir (152). Hiperfosfateminin düzeltilmesinde ilk adım diyetdeki fosfor alımını azaltmaktır. Fakat, birçok hastada kalsiyum karbonat, kalsiyum asetat gibi fosfor bağlayıcı ajanların kullanılması gerekir. Yeterli tedaviye rağmen paratiroid hormon düzeyi ve kalsiyum fosfor çarpımı düşürülemeyen hastalarda paratiroidektomiye gereksinim gelişebilir (153).

Kalsiyum skorunda artış ve hızlı progresyon bazı çalışmalarda dislipidemiyle (yüksek total kolesterol, yüksek LDL, düşük HDL, yüksek trigliseritler) ilişkilendirilmiştir (154,155). Çalışmamızda tüm KBY hastalarında trigliserid ile koroner arter kalsiyum skoru arasında pozitif korelasyon HDL kolesterol ile negatif korelasyon saptandı. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında temel lipid bozuklukları olan TG yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğünün koroner arter kalsifikasyon skoruyla korelasyon göstermesi koroner arter kalsifikasyonunun aterosklerozun güçlü bir göstergesi olduğunu desteklemektedir. Diyaliz grubunda ters epidemiyolojinin bir göstergesi olarak total kolesterol seviyelerinin daha düşük olduğu görüldü.

Üremiyle ilişkili predispozan risk faktörlerinden özellikle oksidatif stres ve inflamasyonun vasküler kalsifikasyona olan katkısının araştırmak için sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (156). Diyaliz hastalarında koroner arter kalsifikasyonu ile yapılan çalışmalarda serum CRP düzeyleri ve diğer inflamasyon belirteçleri ile pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (157). Çalışmamızda tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde fibrinojen, Lp (a), ferritinle KAKS arasında anlamlı pozitif ilişki albuminle negatif ilişki saptandı. Nitrit düzeyi ile KAKS arasında tüm gruplarda birlikte incelendiğinde anlamlılığa yakın pozitif ilişki saptandı. Tüm KBY hastalarına bakıldığında KAKS ile TG, ferritin ve serum kreatinin arasında pozitif korelasyon, MDRD ve Cockcroft- Gault formülüne göre hesaplanmış GFR ve HDL kolesterol arasında negatif korelasyon görüldü. Tüm bu bulgular KBY süresi ve derecesi arttıkça KAKS ve dolayısı ile aterosklerozun arttığını desteklemektedir. Aterosklerozun en iyi göstergelerinden olan karotis İMK ve KAKS arasında tüm gruplarda anlamlı pozitif ilişki olması da dikkat çekicidir.

Kielstein ve arkadaşlarının nitrit oksit inhibitörü olan asimetrik dimetil arjininin diyaliz hastalarındaki artmış ateroskleroz gelişimi ile ilişkisini araştıran çalışmasında; açık aterosklerotik hastalığı olan hemodiyaliz hastalarında asimetrik dimetil arjinin düzeyinin aterosklerotik hastalığı olmayanlara göre anlamlı yüksek olduğu ( $7.31 \pm 0.70 \mu\text{mol/L}$ 'e karşılık  $3.95 \pm 0.52 \mu\text{mol/L}$ ;  $p < 0.05$ ) bildirilmiştir (14). Zoccali ve ark. (109), SDBH nedeni ile diyaliz tedavisi görmekte olan hastalarında asimetrik dimetil arjinin konsantrasyonunun sağlıklı bireylere göre 3 kat yüksek ve asimetrik dimetil arjinin düzeyleri 75. persantilin üzerinde olan hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler olay gelişim riski ve mortalitenin belirgin yüksek olduğunu, her  $1 \mu\text{mol/L}$  asimetrik dimetil arjinin artışının tüm nedenlere bağlı mortaliteyi % 26 artırdığını saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da asimetrik dimetil arjinin değerleri diyaliz grubunda prediyaliz ve kontrol grubundan, prediyaliz grubunda da kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptandı. Aynı grup daha sonra, diyaliz tedavisi gören 225 olgudan oluşan hastalarında hasta yaşının ardından karotis İMK'nin en güçlü ve diğer tüm risk faktörlerinden bağımsız belirleyicisinin asimetrik dimetil arjinin olduğunu göstermişlerdir (109). Böylelikle sağlıklı bireylerde varlığı daha önce gösterilmiş olan asimetrik dimetil arjinin karotis İMK arasındaki güçlü, bağımsız ilişkinin diyaliz tedavisi görmekte olan hastalar içinde geçerli olduğu anlaşılmıştır (158). Nanayakkara ve ark. (18), GFR değeri  $15-70 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$  aralığında değişen, diyabet dışındaki etiyolojik nedenlere bağlı KBH gelişmiş olgularda İMK

artışının bağımsız belirleyicilerinin ADMA düzeyi, hasta yaşı ve ortalama arteriyel basınç artışı olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada, 1 µmol/L ADMA artışının karotis İMK'nı 0.445 mm artırdığı saptanmıştır. Çalışmamızda da tüm gruplar birlikte ele alındığında ADMA ile karotis İMK ve koroner arter kalsifikasyon skoru arasında pozitif ilişki saptandı. Tüm gruplar birlikte ele alınıp dağılım genişletildiğinde ADMA ile ateroskleroz parametreleri arasındaki ilişkinin anlamlılık kazanması dikkat çekicidir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Kobayashi ve arkadaşları KBY hastalarında ADMA, insülin resistansı ve KAKS arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmasında ADMA düzeylerinin GFR ile negatif ilişki gösterdiğini ve KAKS ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (159). KAKS > 600 olan hastalarda KAKS < 50 olan hastalara göre daha yüksek serum ADMA, fibrinojen, serum kreatinin, P, Ca-P çarpımı ve daha düşük 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiş ayrıca ADMA düzeyleri ile karotis İMK arasında da pozitif korelasyon saptanması ADMA'nın ateroskleroz ve vasküler kalsifikasyonda bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve koroner arter kalsifikasyonu için bir belirteç olduğunu desteklemektedir. Iribarren ve arkadaşları CARDIA Çalışmasında böbrek fonksiyonları normal koroner arter kalsifikasyonu olan genç erişkinler ve kontrol grubunu karşılaştırmış ve lineer regresyonda ADMA ve KAKS derecesi arasında önemli bağımsız bir ilişki saptamışlardır (160). Bizim çalışmamızda da tüm gruplar birlikte ele alındığında denek sayısının ve dağılımının artmasına bağlı olarak ADMA ve KAKS arasında anlamlı ilişki saptanması dikkat çekicidir.

Hodis ve ark. (130) tarafından koroner arter by-pass cerrahisi operasyonu geçirmiş hastalar için bildirdikleri karotis arter İMK'deki her 0.13 mm artışın miyokard infarktüsü, koroner ölüm veya herhangi bir kardiyovasküler olay gelişimini 1.4 kat arttırdığı bulgusu göz önüne alındığında, ADMA'nın KBH'deki hızlanmış ateroskleroz ve buna bağlı yüksek morbidite-mortalite gelişimindeki önemi daha iyi anlaşılmaktadır. Çalışmamızda da tüm gruplar birlikte ele alındığında ADMA ile lipid parametrelerinden TG ile pozitif, HDL kolesterol ile negatif korelasyon göstermesi, serum P, Ca-P çarpımı değeri, PTH, ALP, karotis İMK ve koroner arter kalsifikasyon skoru ile aralarında anlamlı pozitif ilişki saptanması ve ADMA'nın GFR'daki düşüşle birlikte hızlı bir şekilde yükselmesi hızlanmış ateroskleroz gelişimindeki ve vasküler süreçteki önemini göstermektedir. Güçlü anti-aterojenik molekül olan NO labil bir nitroz bileşiktir. Yarılanma ömrü 0.1 sn'den kısa ve serum ve plazma düzeyi bazal

şartlarda ölçülemeyecek kadar düşüktür. Nitrik oksit hızla stabil bileşikler olan nitrit ve nitrate metabolize olur. Bu nedenle, biyolojik sıvılardaki nitrit/nitrat konsantrasyonlarının ölçülmesi NOS aktivitesi/NO biyoyararlılığı açısından indirekt bilgi sağlar. Ateroskleroz sürecinde etkin kan basıncı artışı, dislipidemi, anemi, oksidatif stres, inflamasyon gibi geleneksel olan/olmayan risk faktörlerinin NO biyoyararlılığını azaltarak ateroskleroz sürecinin başlatıcısı olan endotel disfonksiyonuna yol açtıkları gösterilmiştir (161). Bu nedenle ADMA'nın güçlü bir anti-aterosklerotik molekül olan nitrit oksit sentezini inhibe ederek diğer tüm risk faktörleri için ateroskleroz gelişiminin ilk basamağı olan endotel disfonksiyonu gelişimi arasında köprü olabileceği ve aterosklerotik süreci başlatacağı öne sürülmüştür (162).

Ancak, kronik böbrek yetmezliği durumunda, renal fonksiyon bozukluğuna bağlı nitrat ve nitrit birikimi, NOS aktivitesinden bağımsız olarak total nitrit artışına katkıda bulunabilir. Çalışmamızda nitrit/nitrat değerlerinin diyaliz hastalarında prediyaliz hastalarından daha yüksek olduğu saptandı. Fakat kontrol grubunda açıklayamadığımız şekilde yüksek saptandı.

Plazma ADMA düzeyleri aterosklerotik hastalık gelişimi ve buna bağlı morbidite-mortalite artışı dışında renal hastalık progresyonu ile de ilgili bulunmuştur (110,163). Fliser ve ark. (110), hafif-orta evre KBH olan hastalarda ADMA'nın serum kreatinin değerlerinden sonra renal hastalık progresyonunun en güçlü belirleyicisi olduğunu, her 0.1 µmol/L ADMA artışının renal hastalık progresyonunu 1.47 kat artırdığını ortaya koymuşlardır. Ravani ve ark. (163), GFR değerleri 8-77 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> arasında değişen hasta grubunda ADMA düzeylerinin SDBH gelişimi ve mortalite gelişiminin bağımsız göstergesi olduğunu ve 0.1 µmol/L ADMA artışının SDBH gelişimi ve ölüm riskini yaklaşık % 20 oranında artırdığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da diğer sonuçları destekler şekilde ADMA ile serum kreatinin arasında pozitif, Cockcroft-Gault formülü ve MDRD formülüne göre hesaplanmış GFR ile negatif ilişki saptandı.

Kronik böbrek yetmezliği hastalarındaki artmış ADMA düzeylerinden, üremide artmış protein katabolizması, ADMA sentezinden sorumlu PRMT'nin baskı stresi veya artmış okside lipoproteinler tarafından aktivasyonu ve/veya ADMA yıkılımından sorumlu enzim olan DDAH'nin hiperlipidemi, hiperglisemi, sigara içimi,

hiperhomosisteinemi, inflamasyon, oksidatif stres artışı ile baskılanmasının sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (101,164,165). Bizim çalışmamızda, KBY hasta grubumuzdaki artmış ADMA düzeyleri ile KBY süresi, serum kreatinini, TG ve ALP arasında pozitif doğrusal ilişkili bulunmuştur. Diyaliz hasta grubunda ise ADMA ile diyaliz süresi ve Hs-CRP ile anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Böbrekler DDAH enzimlerinin en zengin kaynaklarından biridir. İnflamasyon ve oksidatif stres artışı dışında böbrek yetmezliğine bağlı renal parankim kaybı da DDAH enzim miktar/aktivitesini azaltarak ADMA artışına katkıda bulunmaktadır. Çalışmamızda ADMA değerlerine bakıldığında diyaliz grubunda prediyaliz ve kontrol grubundan, prediyaliz grubunda da kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunması böbrek yetmezliğinin derecesinde bu artışa katkıda bulunduğunu desteklemektedir.

Hiperhomosisteinemi aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için hem genel popülasyonda hem de kronik böbrek yetmezliği hastalarında bir risk faktörüdür. Çalışmamızda kontrol grubu ve kronik böbrek hastalığı grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. Kontrol grubu geleneksel risk faktörlerini taşıyan ancak renal fonksiyon bozukluğu olmayan bir grup olarak özellikle seçilmiş olduğundan homosistein değerleri arasında fark olmamasına etkisi olabilir. Homosisteinin kontrol grubumuzda da geleneksel risk faktörlerinden olan sigara maruziyet süresi ile pozitif, HDL kolesterol ile negatif korelasyon göstermesi genel popülasyonda da risk faktörü olduğunu ve önemli olduğunu göstermektedir. Prediyaliz grubunda böbrek yetmezliği süresi ile homosistein arasında pozitif korelasyon saptandı. Bizim çalışmamızda kontrol grubunda aterosklerozun en önemli göstergelerinden olan KAKS ile homosistein arasında anlamlı pozitif bir ilişki saptanması homosisteinin güçlü bir aterosklerotik risk faktörü olduğunu desteklemektedir. Yu ve arkadaşları KBY hastalarında artmış karotis IMK'nın homosistein düzeyi ile yakın ilişkili olduğunu saptamıştır (166). Çalışmamızda tüm KBY hastalarında B 12 vitamini ve homosistein arasında negatif bir ilişki saptandı. B12 vitamini homosisteinin metabolizmasında önemli bir yere sahiptir. Bu vitaminin eksikliği homosisteinde artışla sonuçlanır (97).

Diyaliz hastalarında kronik inflamasyon prevelansı yüksektir. Bu, artmış mortalite riski ile ilişkilidir fakat kronik inflamasyonun kökeni net değildir. Diyalizle ilişkili bağışıklık sisteminde değişiklik olması, proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin artması, diyalizde kullanılan membranın tipi ve hemodiyaliz işleminin kendisi de



inflamasyon artışından sorumlu olabilir. Bazı çalışmalarda hemodiyaliz prosedürüne bağlı olarak artmış inflamatuvar yanıt olduğu gösterilmiştir. Malaponte ve ark.nın (167) yaptığı bir çalışmada diyaliz sonundaki sitokin konsantrasyonlarının, diyaliz başlangıcına göre arttığı bulunmuştur. Fakat aynı çalışmada periton diyalizi yapılan hastalarda da yüksek CRP seviyeleri olanlarda artmış mortalite mevcuttur. Bu inflamasyondan tek başına hemodiyalizin sorumlu olmayabileceğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda hem CRP hem de hs-CRP değerleri kullanılmıştır. Serum CRP düzeyine bakıldığında diyaliz ve prediyaliz grubunda kontrol grubundan anlamlı yüksek saptanmıştır. Diyaliz grubunda prediyaliz grubundan yüksek olmakla birlikte anlamlılık sınırında ulaşmadığı görülmüştür. Hs-CRP değerleri ise prediyaliz ve diyaliz grubunda benzer saptandı, kontrol grubuna göre yüksek Hs-CRP değerleri olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Klasik risk faktörlerine ek olarak SDBY hastalarında endotel işlev bozukluğunun ve dolayısı ile ateroskleroz gelişiminin, proinflamatuvar sitokin ve diğer inflamatuvar faktörlerin yüksekliğine bağlı olabileceği ve bu durumun üremi ve diyalizle ilişkisi olduğu öne sürülmüştür. Wanner ve ark. (44) 280 stabil HD hastasında yaptıkları bir çalışmada; 4 yıllık izlem sonunda hastaların %44'ünün öldüğünü, bu ölümlerin de %60'ının kardiyovasküler nedenlerden kaynaklandığını tespit etmişlerdir. Ayrıca bu hastalarda, hs-CRP düzeyi ile ölüm arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (44). Bizim çalışmamızda da diyaliz grubunda Hs-CRP ile diyaliz süresi ve serum kreatinin düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişki MDRD ile ölçülen GFR ile negatif ilişki saptandı. Kontrol grubunda erken aterosklerozun en iyi göstergeleri olan karotis İMK ve KAKS ile Hs-CRP arasında anlamlı pozitif ilişki olması ve daha önemlisi diyaliz hastalarında aterosklerozun bağımsız ve değiştirilebilir göstergesi olarak ortaya çıkan plazma ADMA düzeyleri ile Hs-CRP korelasyonu dikkat çekicidir. Prediyaliz grubunda da Hs-CRP ile PTH arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanması ateroskleroz ve kalsifikasyon üzerine etkisini desteklemektedir.

Lipoprotein (a) erken kardiyovasküler hastalıklar ve tromboembolik olaylar için bağımsız bir risk faktörüdür. Çalışmamızda Lp (a) diyaliz ve prediyaliz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunurken diyaliz grubunda prediyaliz grubundan yüksek olmasına rağmen anlamlılık saptanmadı. Diyaliz ve tüm KBY hastalarında malnütrisyona ilişkili olarak VKİ ile arasında anlamlı negatif ilişki

saptandı. Diyaliz hasta grubunda kötü prognostik değeri olan düşük HDL ile aralarında anlamlı ilişki saptandı. İnsülin direncinin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve KBY hastalarında arttığı bilinmektedir (168). Bizim çalışmamızda da tüm hasta grubunda ve tüm KBY grubunda Lp (a) ile HOMA-IR indeksi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Diyaliz grubunda Lp(a) ile karotis İMK arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan pozitif bir ilişki saptandı. Kontrol grubunda geleneksel risk faktörlerini taşıyan kişilerden oluştuğu varsayılarak tüm grup birlikte değerlendirildiğinde Lp(a) ile erken aterosklerozun göstergeleri olan karotis İMK ve KAKS arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı. Aterosklerozla ilişkisini destekler tarzda P, Ca-P çarpımı değeri, ALP ile tüm hasta grubunda anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Serum insülin değeri ve insülin direncinin göstergesi olan HOMA-IR ve ateroskleroz için risk faktörü olan ürik asit değerleri ile Lp (a) tüm hasta grubunda pozitif korelasyon göstermektedir.

Hasta grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından farklılık olmamasına rağmen kilo, vücut kitle indeksi ve bel çevresi ölçümlerine bakıldığında diyaliz ve prediyaliz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük olduğu görülmüştür. Bu düşüklük kronik böbrek yetmezliğinde görülen malnütrisyon lehine bir bulgudur. Malnütrisyon ve yetersiz beslenme kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk faktörüdür. Malnütrisyonu destekleyen diğer bulguların en başında serum albumin düzeyi gelmektedir (169,170). Çalışmamızda serum albümin düzeyi anlamlı şekilde diyaliz grubunda en düşük değerde saptanmıştır. Prediyaliz grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır. Bu anlamlı düşüklüğün aterosklerozun göstergeleri ile olan ilişkisine bakıldığında karotis İMK ile diyaliz grubunda, KAKS ile prediyaliz grubunda anlamlı korelasyon saptandı. Albumin düşüklüğü hemodiyaliz hastalarında malnütrisyonla bağlı olarak beklenen bir sonuçtur. Ayrıca hipoalbuminemi ile kardiyak disfonksiyon ve kardiyak nedenli ölümler arasındaki ilişki iyi bilinmektedir (170).

Serum total kolesterol ve LDL düzeyleri diyaliz grubu ve prediyaliz grubunda benzer olup kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır. Bu malnütrisyonu desteklemekte ve birlikte artan kardiyovasküler riski göstermektedir. Normal popülasyondaki kardiyovasküler risk faktörleri ile karşılaştırıldığında klinik sonuçlara göre kronik böbrek yetmezliği hastalarında ters ilişki bulunur. Bu ters ilişki "ters epidemiyoloji" olarak bilinmektedir (138). Ayrıca serum trigliserit düzeylerinin diyaliz

hastaların hem prediyaliz hem de kontrol hastalarından daha yüksek olduğu saptanmıştır. HDL kolesterolünde böbrek yetmezliğinin derecesi ile ters orantılı bir şekilde azaldığı görüldü. Hipertrigliseridemi ve HDL kolesterol düşüklüğü KBY'de görülen temel lipid bozukluğu olup aterosklerotik bir risk faktörüdür.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda beslenmeyi etkileyen başlıca faktörler içinde; metabolik asidoz, yetersiz diyaliz, diyaliz işlemi sırasında olan kayıplar, diyaliz membranında biyoyuumsuzluk, hormonal değişiklikler (insülin direnci, artmış glukagon konsantrasyonu ve sekonder hiperparatiroidizm) ve anemi sayılmaktadır. Kronik böbrek yetmezliğinde gelişen hormonal değişikliklerin de malnutrisyon gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. En çok üstünde durulan değişiklikler; insülin direnci, artmış glukagon konsantrasyonu ve sekonder hiperparatiroidizm (171).

Çalışmamızda insülin direncini göstermek amaçlı bakılan HOMA-IR değeri hesaplanmıştır. Diyaliz grubunda kontrol ve prediyaliz gruplarına göre anlamlı yüksek saptanmıştır. HOMA-IR değerinin tüm KBY gruplarında ve tüm hasta grubunda ateroskleroz ve inflamasyon belirteçleri ile ilişkisine bakıldığında Lp (a) ile arasında anlamlı pozitif bir ilişki bulunmuştur. İnsülin direncinin böbrek yetmezliğinde mevcut olduğu gösterilmiştir (172). Non-diyabetik üremik hastalarda glomerüler filtrasyon hızının 50 ml/dk altına inmesi ile insülin direncinin başladığı bilinmektedir (167).

Çalışmamızda anemi açısından hemoglobin ve hematokrit değerlerine bakılmıştır. Diyaliz ve prediyaliz grubunda benzer olup kontrol grubuna göre hemoglobin değerinde azalma saptanmıştır. Hemoglobin değerinin prediyaliz ve diyaliz grubunda ateroskleroz ve inflamasyon belirteçleri ile anlamlı korelasyon göstermediği saptandı. Kontrol grubunda hemoglobinle KAKS arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı. Tüm KBY hasta grubunda ferritin ile KAKS arasında pozitif korelasyon saptandı. Tüm gruplar bir arada incelendiğinde hemoglobinle karotis İMK ve ADMA arasında anlamlı negatif ilişki saptandı. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında anemi önemli sorunlardan birisidir. Eritrosit yaşam ömründe kısalma, gastrointestinal demir emiliminde azalma, diyaliz esnasında kayıp, kronik enflamasyon ve sekonder hiperparatiroidi gibi birçok nedene bağlı anemi bu hastalarda kaçınılmaz süreçtir. Aneminin neden olduğu oksijen taşınmasında

azalma nedeniyle kompensatuvar mekanizma olarak kardiyak debi artacaktır. Kalp üzerinde artan bu iş yükü nedeniyle kronik böbrek yetmezliği hastalarında sol ventrikül hipertrofisinde aneminin önemli bir yeri vardır. Ayrıca kronik böbrek yetmezliği hastalarında anemi ile birlikte artan bir kardiyovasküler risk mevcuttur. Bu risk artışı yapılan bir çok çalışma ile de gösterilmiştir (173,174).

Sonuç olarak çalışmamızda renal yetmezliği olan ancak henüz diyaliz aşamasında olmayan prediyaliz hastaları ile kronik hemodiyaliz hastalarında hem karotis intima media kalınlığı ve koroner arter kalsifikasyon skoru hem de asimetrik dimetil arjinin değerlerinin üremik olmayan kontrollere göre artmış olduğu bulunmuştur. Aterosklerozun güçlü göstergeleri olan karotis intima media kalınlığı ve koroner arter kalsifikasyonu böbrek yetmezliği süresi ve renal replasman tedavisi süresi arttıkça artış göstermekte ve böbrek yetmezliğinin derecesi ile ilişkili olarak glomerüler filtrasyon hızıyla negatif korelasyon göstermektedir. Bütün bu bulgular aslında KBH'lı hastalarda erken evrelerden itibaren kardiyovasküler hastalık riskinin bulunduğunu ve renal replasman tedavileri ile de bu riskin artarak devam ettiğini göstermektedir. Geleneksel risk faktörlerinden yaş ve sigara maruziyet süresi tüm gruplarda (kontrol, prediyaliz, tüm KBY hastaları, tüm gruplar bir arada ) karotis intima media kalınlığı ve koroner arter kalsifikasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Dislipidemi de önemli bir aterosklerotik risk faktörüdür. KBY hastalarında görülen trigliserit yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğü bizim çalışmamızda da saptanmış ve tüm grupta hem karotis intima media kalınlığı ve koroner arter kalsifikasyon skoru hem de asimetrik dimetil arjinin değerleri ile koreledir. Serum P, Ca-P çarpımı ve PTH yüksekliği böbrek yetmezliğinin derecesi ile artış göstermekte aterosklerotik süreçte önemli bir rol oynamaktadır ve vasküler kalsifikasyonun ve aterosklerozun progresif ilerlemesine sebep olmaktadır. Tüm gruplar birlikte ele alındığında ADMA düzeyleri ve karotis intima media kalınlığı ile serum P, Ca-P çarpımı ve PTH yüksekliği arasında, KAKS ile PTH ve ALP arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Hipoalbüminemi ve VKİ'nde, total kolesterol ve LDL kolesterolde azalma ile kendini gösteren malnütrisyon önemli bir aterosklerotik risk faktörü olup prediyaliz ve diyaliz hastalarımızda saptanmıştır. Tüm gruplar bir arada incelendiğinde malnütrisyon ile karotis intima media kalınlığı ve koroner arter kalsifikasyon skoru ilişkisi gösterilmiştir. Yeni aterosklerotik risk faktörleri olan Lp (a), Hs-CRP, HOMA-IR indeksinin de böbrek yetmezliği hastalarında kontrol grubuna göre artmış olduğu saptandı.

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında artmış kardiyovasküler hastalık nedeniyle morbidite ve mortalite oranları çok yüksek olduğundan risk faktörleri taşıyan kişilerin yakın takip edilerek kronik böbrek yetmezliği gelişiminin önlenmesi, KBY hastalarının asemptomatik dönemde saptanabilmesi ve böbrek yetmezliğinin ilerlemesini engelleyecek önlemlerin alınması gerekmektedir. Genel kronik böbrek hastalığı popülasyonuna göre yaş ortalaması genç, diyabetik olmayan, Evre 3-5 hastalarımızda dahi yaygın ateroskleroz varlığı kronik böbrek yetmezliğinin erken evrelerinden itibaren aterosklerozun başladığını ve hemodiyaliz ile sürecin hızlanarak devam ettiğini göstermektedir. ADMA ile karotis İMK ve koroner arter kalsifikasyon skoru yanında kalsifikasyon parametreleri, inflamasyon, malnutrisyon ve dislipidemi arasında anlamlı korelasyon saptanması ADMA'nın aterosklerotik hastalığın ve kalsifikasyonun erken belirleyicisi olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür.

## SONUÇLAR

1. Karotis intima media kalınlığında hem prediyaliz hem de diyaliz hasta grubunda renal fonksiyon bozukluğu olmayan kontrol grubuna göre artış saptanmıştır.
2. Karotis intima media kalınlığı prediyaliz grubunda yaş, sigara maruziyet süresi, KBY süresi, serum kreatinin değeri, MDRD-GFR ve KAKS ile pozitif korelasyon, HDL kolesterol ile negatif korelasyon göstermiştir.
3. Karotis intima media kalınlığı ile diyaliz grubunda PTH ve KAKS arasında pozitif ilişki, bel çevresi, albümin arasında negatif ilişki saptanmıştır.
4. KBY hasta grubunda karotis İMK'nı belirleyici faktörler olarak; yaş, sigara maruziyet süresi, PTH, HDL kolesterol ve KAKS saptanmıştır.
5. Karotis intima media kalınlığı tüm hasta grupları birlikte ele alındığında demografik özelliklerden yaş, sigara maruziyet süresi, düşük VKİ ve bel çevresi ile ilişkili bulundu. Böbrek yetmezliğinin derecesi ile korele olarak serum kreatinini ile pozitif korelasyon, CCG-GFR ve MDRD-GFR ile negatif korelasyon saptandı. İnflamasyon ve malnütriyon belirteçlerinden CRP, fibrinojen, ferritin, hipoalbüminemi, düşük VKİ, düşük LDL ve total kolesterol ile ilişkili saptandı. Üremiyle ilişkili aterosklerotik risk faktörlerinden ürik asit, serum P, Ca-P çarpımı, PTH, ALP, nitrat, ADMA ve KAKS ile arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.
6. Karotis İMK tüm gruplarda (kontrol, prediyaliz, diyaliz, tüm KBY hastaları, tüm gruplar bir arada ) KAKS ile pozitif korelasyon göstermiştir.
7. Koroner arter kalsifikasyon skoru diyaliz hasta grubunda daha fazla olmak üzere hem prediyaliz hem de diyaliz grubunda kontrol grubundan yüksek saptanmıştır.
8. Koroner arter kalsifikasyon skoru prediyaliz grubunda yaş, serum kreatinini ve karotis İMT ile pozitif ilişkili bulunmuştur.

9. Koroner arter kalsifikasyon skoru diyaliz grubunda sigara maruziyet süresi, diyaliz süresi, PTH, ALP ve karotis İMT ile pozitif korelasyon, HDL ve total kolesterol ile negatif korelasyon göstermiştir.

10. Koroner arter kalsifikasyon skoru tüm KBY hasta grubunda sigara maruziyet süresi, KBY süresi, böbrek yetmezliğinin derecesi ile uyumlu olarak serum kreatinin değeri ile pozitif, MDRD-GFR ile negatif ilişki, PTH, ALP, nitrit ve karotis İMK ile korelasyon saptanmıştır. Ayrıca lipid parametrelerinden trigliserit yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğü ile ilişki göstermektedir.

11. KAKS ile tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde geleneksel risk faktörlerinden yaş, sigara, dislipidemi (TG yüksekliği, LDL, HDL ve total kolesterol düşüklüğü), üremiyle ilişkili olarak serum kreatinin, PTH, ALP, fibrinojen, hipoalbüminemi, anemi, yüksek ferritin düzeyi ve MDRD-GFR ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca inflamatuvar ve aterosklerotik belirteçlerden Hs-CRP, ADMA, Lp (a), nitrit ve karotis İMK ile arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

12. ADMA düzeyleri diyaliz grubunda prediyaliz ve kontrol grubundan, prediyaliz grubunda da kontrol grubundan yüksek olarak saptanmıştır.

13. ADMA düzeyleri diyaliz grubunda diyaliz süresi ve Hs-CRP ile ilişki saptandı. Tüm KBY hasta grubunda ADMA'nın belirleyicisi olarak KBY süresi, serum kreatinin değeri, trigliserit ve ALP saptanmıştır.

14. ADMA düzeyleri tüm hasta grupları birlikte ele alındığında böbrek yetmezliğinin derecesi ile korele olarak serum kreatinini ile pozitif korelasyon, CCG-GFR ve MDRD-GFR ile negatif korelasyon saptandı. Ayrıca dislipidemi (TG yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü) ilişkili saptanmıştır. Üremiyle ilişkili aterosklerotik risk faktörlerinden fibrinojen, ferritin, düşük VKİ, serum P, Ca-P çarpımı, PTH, ALP, karotis İMK ve KAKS ile arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

15. İnflamasyon belirteci olarak bakılan Hs-CRP böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık göstermemiştir.

16. Hs-CRP diyaliz grubunda ADMA ile pozitif korelasyon göstermiştir.

17. Homosistein düzeyleri tüm gruplarda benzer olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda KAKS ile prediyaliz grubunda KBY süresiyle ilişkili saptanmıştır.

18. Aterosklerotik ve inflamatuvar bir belirteç olan Lp (a) böbrek yetmezliği olanlarda kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır.

19. Lp (a) prediyaliz ve tüm KBY hastalarında ve tüm gruplar bir arada ele alındığında insülin direncinin göstergesi olan HOMA-IR değeri ile pozitif korelasyon göstermiştir.

20. Lp (a) tüm gruplar bir arada ele alındığında böbrek yetmezliğinin derecesi ile korele olarak serum kreatinini ile pozitif korelasyon, CCG-GFR ve MDRD-GFR ile negatif korelasyon saptandı. Ayrıca dislipidemi (HDL kolesterol düşüklüğü) ilişkili saptanmıştır. Üremiyle ilişkili aterosklerotik risk faktörlerinden ürik asit, ferritin, düşük VKİ, serum P, Ca-P çarpımı, PTH, ALP, karotis İMK ve KAKS ile arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

21. Anemi açısından hemoglobin ve hematokrit değerlerine bakılmıştır. Diyaliz ve prediyaliz grubunda benzer olup kontrol grubuna göre hemoglobin değerinde azalma saptanmıştır.

22. İnsülin direncini göstermek amaçlı bakılan HOMA-IR diyaliz grubunda kontrol ve prediyaliz gruplarına göre anlamlı yüksek saptanmıştır. HOMA-IR değerinin hem prediyaliz hem de tüm KBY gruplarında ve tüm hasta grubunda ateroskleroz ve inflamasyon belirteçleri ile ilişkisine bakıldığında Lp (a) ile arasında anlamlı pozitif bir ilişki bulunmuştur.

23. Hasta grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından farklılık olmamasına rağmen kilo, vücut kitle indeksi ve bel çevresi ölçümlerine bakıldığında diyaliz ve prediyaliz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük olduğu görülmüştür.

24. Serum albümin düzeyi anlamlı şekilde diyaliz grubunda en düşük değerde, prediyaliz grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır.



## KAYNAKLAR

1. Arıkan H, Tuğlular S. The growing global burden of end stage renal disease (ESRD). *Marmara Medikal Journal* 2005;18(3):143-50,
2. Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, McBean AM, Eggers PW, et al. Chronic kidney disease and risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(2):489-95.
3. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(13):112-9.
4. Drüeke TB. Aspects of cardiovascular burden in pre-dialysis patients. *Nephron* 2000;85(1):9-14.
5. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor the 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. *Circulation* 2003;108(17):2154-69.
6. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: How do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:505-21.
7. Rucker D, Tonelli M. Cardiovascular risk and management in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2009;5(5):287-96.
8. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* 2003;85:105-10.

9. Maas R, Schulze F, Baumert J, Löwel H, Hamraz K, Schwedhelm E, et al. Asymmetric dimethylarginine, smoking, and risk of coronary heart disease in apparently healthy men: prospective analysis from the population-based Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease/Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg study and experimental data. *Clin Chem* 2007;53(4):693-701.
10. Böger RH. Live and let die: asymmetric dimethylarginine and septic shock. *Crit Care* 2006;10(6):169.
11. Kielstein JT, Böger RH, Bode-Böger SM, Schäffer J, Barbey M, Koch KM, et al. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(3):594-600.
12. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992;339(8793):572-5.
13. Schmidt RJ, Baylis C. Total nitric oxide production is low in patients with chronic renal disease. *Kidney Int* 2000;58(3):1261-6.
14. Levey AS. Clinical Practice. Nondiabetic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2002;347(19):1505-11.
15. Nanayakkara PW, Teerlink T, Stehouwer CD, Allajar D, Spijkerman A, Schalkwijk C. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentration is independently associated with carotid intima-media thickness and plasma soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) concentration in patients with mild-to-moderate renal failure. *Kidney Int* 2005;68(5):2230-6.
16. Wanner C, Zimmermann J, Schwedler S, Metzger T. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int Suppl.* 2002:99-102.

17. Fujisawa M, Haramaki R, Miyazaki H, Imaizumi T, Okuda S. Role of lipoprotein (a) and TGF-beta 1 in atherosclerosis of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2000 Oct;11(10):1889-95.
18. Haydar AA, Hujairi NM, Covic AA, Pereira D, Rubens M, Goldsmith DJ. Coronary artery calcification is related to coronary atherosclerosis in chronic renal disease patients: a study comparing EBCT-generated coronary artery calcium scores and coronary angiography. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Sep;19(9):2307-12.
19. Brenner BM, Green J. Chronic renal failure. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Isselbacher KJ (ed), McGraw-Hill, New York, 2005; 1653-1654.
20. Süleymanlar G, Utaş C et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey—the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 1862–1871.
21. 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*. 14 th edition. The McGraw-Hill Companies; Inc USA 1998: S:1513-1520.
22. El Nahas M. Chronic renal failure and the uremic syndrome. Progression of chronic renal failure. Johnson Rj, Freehally J (8eds). In: *Comprehensive Clinical Nephrology*. Mosby (Elsevier limited) 2nd edition Philadelphia, Pennsylvania, USA: 843-856.
23. Türk Nefroloji Derneği. Türkiye'de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon, Registry 2009.
24. Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Am J Med Sci.* 2003.

25. Brenner BM, The Kidney 7th Edition Vol(2) chapter 50, McMahon LP., Parfrey PS Cardiovascular Aspects of Chronic Kidney Disease Vol(2) chapter 50p;2189-2226 2004.
26. Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol* 1997 Nov 6;80(9A):11-16.
27. Manley HJ. Disease progression and the application of evidence-based treatment guidelines diagnose it early: a case for screening and appropriate management. *J Manag Care Pharm*. 2007;13(9):6-12.
28. Stenvinkel P, Aman K, Ketteler M. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. In: Feehally J, Floege J, Johnson R (eds) *Comprehensive Clinical Nephrology*. 3th ed. Amsterdam: Elsevier;2007.p.839-52.
29. Rucker D, Tonelli M. Cardiovascular risk and management in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2009;5(5):287-96.
30. Johnson CA, Levey AS, Coresh J, Levin A, Lau J, Eknoyan G. Clinical practice guidelines for kidney disease in adults: part I. Definition, disease stages, evaluation, treatment, and risk factors. *Am Fam Physician* 2004 Sep 1;70(5):869-76.
31. Kendrick J, Chonchol MB. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4(12):672-81.
32. Mailloux LU, Haley WE. Hypertension in the ESRD patient: pathophysiology, therapy, outcome, and future directions. *Am J Kidney Dis* 1998;32(5):705-19.
33. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007;116(1):85-97.
34. Dursun B, Dursun E, Suleymanlar G, Ozben B, Capraz I, Apaydin A, Ozben T. The effect of hemodialysis on accelerated atherosclerosis in diabetic patients: correlation of carotid artery intima-media thickness with oxidative stress. *J Diabetes Complications*. 2009 Jul-Aug;23(4):257-64.

35. Dursun B, Dursun E, Capraz I, Ozben T, Apaydin A, Suleymanlar G Are uremia, diabetes, and atherosclerosis linked with impaired antioxidant mechanisms? J Investig Med. 2008 Feb;56(2):545-52.
36. Ögüş E, Yılmaz FM, Yılmaz H, Duranay M, Yücel D. Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında serum malondialdehit düzeyleri ve oksidasyona yatkınlık. T Klin J Med Sci 2004, 24:316-22.
37. Nanayakkara PWB, Guldener C, Wee PM, Scheffer PG, Ittersum FJ, Twisk JW, et al. Effect of a treatment strategy consisting of pravastatin, vitamin E, and homocysteine lowering on carotid intima-media thickness, endothelial function, and renal function in patients with mild to moderate chronic kidney disease results from the anti-oxidant therapy in chronic renal insufficiency (ATIC) study. Arch Intern Med 2007;167(12):1262-70.
38. Smirnov AV, Dobronravov VA, Bodur-Oorzhak AS, Zver'kov RV, Larionova VI. Epidemiology and risk factors of chronic renal diseases: a regional level of the problem. Ter Arkh. 2005;77:20-27.
39. Fuster V. Ateroskleroz, tromboz, damar biyolojisi(çeviri: Öngen Z) Ünal S (Editör). Cecil Textbook of Medicine Türkçe. İstanbul: Güneş Kitabevi; 2006. s.708-16.
40. Salonen JT, Yla-Herttuala S, Yamamoto R, Butler S, Korpela H, Salonen R, et al. Autoantibody against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis. Lancet 1992;339(8798):883-7.
41. Rajavashisth TB, Xu XP, Jovinge S, Meisel S, Xu XO, Chai NN, et al. Membrane type 1 matrix metalloproteinase expression in human atherosclerotic plaques: evidence for activation by proinflammatory mediators. Circulation 1999;99(24):3103-9.
42. Varan H I, Dursun B, Dursun E, Ozben T, Suleymanlar G. Acute effects of hemodialysis on oxidative stress parameters in chronic uremic patients: Comparison

of two dialysis membranes *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2010;3 39–45.

43. Schwartz C.J, Valente A.J, Sprague, E.A. Atherosclerosis: potential targets for stabilization and regression. *Circulation*.1992;86;117-123.

44. Wanner C, Zimmermann J, Schwedler S, Metzger T. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int Suppl*. 2002;99-102.

45. Arici M, Walls J: End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int* 59:407–414, 2001.

46. Ishimura E, Okuno S, Kitatani K, Maekawa K, Izumotani T, Yamakawa T, Jono S, Shoji T, Shioi A, Inaba M, Massry SG, Nishizawa Y: C-reactive protein is a significant predictor of vascular calcification of both aorta and hand arteries. *Semin Nephrol* 24:408–412, 2004.

47. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TA, Himmelfarb J: Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 65:1009– 1016, 2004.

48. Daniel HO, Joseph FP, Richard AK, Teri AM, Gregory LB, Sidney KW. Carotid-Artery Intima-media Thickness as a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke in Older adults. *N Engl J Med*.1999;340:12-22.

49. M. L. Bots, G.W. Evans, W.A. Riley, D.E. G Robbee. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies: Design options, progression rates and sample size considerations: A point of view. *Stroke* 2003;34:2985-2994.

50. Kiykım A, Çamsarı A, Kahraman S, Arıcı M, Erdem Y. Hemodiyaliz hastalarında artmış karotid arter duvar lezyonları ve ilişkili risk faktörleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2004;24:17-25. Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T, Kawasaki K, Emoto M, Shoji T, et al. High-resolution ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int*. 1995;48;820-826.

51. Dursun B, Dursun E, Suleymanlar G, Ozben B, Capraz I, Apaydin A, Ozben T, Carotid artery intima-media thickness correlates with oxidative stress in chronic haemodialysis patients with accelerated atherosclerosis, *Nephrol Dial Transplant* (2008) 23: 1697–1703.
52. Berkow R, Fletcher AJ, Chir B. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. Sixteenth Edition, Rahway, N.J: Merck Research Laboratories, 1992; 406- 414.
53. C. Szeto, K. Chow, K. Woo, P. Chook, B. Ching. Carotid Intima Media Thickness Predicts Cardiovascular Diseases in Chinese Predialysis Patients with Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:1966–1972.
54. Proudfoot D et al : Calcification of human vascular cells in vitro is correlated with high levels of matrix Gla protein and low levels of osteopontin expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:379-388.
55. Burke AP, Taylor A, Farb A, Malcom GT, Virmani R: Coronary calcification: Insights from sudden coronary death victims. *Z Kardiol*, 89[Suppl 2]: 49–53, 2000.
56. Edmonds ME, Morrison N, Laws JW, Watkins PJ: Medial arterial calcification and diabetic neuropathy. *Br Med J Clin Res Ed* 284(6320): 928–930, 1982.
57. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, Stein G, Raabe G, Wiest G, Mall G, Amann K: Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 15: 218–223, 2000.
58. Doherty TM et al : Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads (2003) *Proc. Acad. Sci. USA* :100; 1201-1206.
59. Collett GD and Canfield AE: angiogenesis and pericytes in the initiation of ectopic calcification. (2005) *Circ. Res.* :96;930-938.
60. Christian RC, Fitzpatrick LA: Vascular calcification. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999; 8: 443–448. Ansari A, Kaupke CJ, Vaziri ND, et al: Cardiac pathology in

patients with end-stage renal disease maintained on hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1993; 16: 31–36.

61. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, et al: Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1731–1740.

62. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, Chertow GM (2002) Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 39:695–701.

63. Moe SM, Chen NX (2004) Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res* 95:560–567.

64. Cozzolino M, Dusso AS, Slatopolsky E (2001) Role of calcium– phosphate product and bone-associated proteins on vascular calcification in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 12:2511–2516.

65. Speer MY, Giachelli CM: Regulation of cardiovascular calcification. *Cardiovasc Pathol* 13: 63–70, 2004.

66. Luo G DP, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, and G Karsenty: Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 386(March 6): 78–81, 1997.

67. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnken AH, Bohm R, Metzger T, Wanner C, Jahnke-Dechent W, Floege J: Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: A cross-sectional study. *Lancet* 361(9360): 827–833, 2003.

68. Giachelli CM, Bae N, Almeida M, Denhardt DT, Alpers CE, Schwartz SM: Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 92: 1686–1696, 1993.



69. Levy RJ, Schoen FJ, Levy JT, Nelson AC, Howard SL, Oshry LJ: Biologic determinants of dystrophic calcification and osteocalcin deposition in glutaraldehyde-preserved porcine aortic valve leaflets implanted subcutaneously in rats. *Am J Pathol* 113: 143–155, 1983.
70. Levy RJ, Schoen FJ, Levy JT, Nelson AC, Howard SL, Oshry LJ: Biologic determinants of dystrophic calcification and osteocalcin deposition in glutaraldehyde-preserved porcine aortic valve leaflets implanted subcutaneously in rats. *Am J Pathol* 113: 143–155, 1983.
71. Mohler ER 3rd, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS: Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 103: 1522–1528, 2001.
72. Tintut Y, Patel J, Parhami F, Demer LL: Tumor necrosis factor alpha promotes in vitro calcification of vascular cells via the cAMP pathway. *Circulation* 102: 2636–2642, 2000.
73. Price PA, Caputo JM, Williamson MK: Bone origin of the serum complex of calcium, phosphate, fetuin, and matrix Gla protein: Biochemical evidence for the cancellous bone-remodeling compartment. *J Bone Miner Res* 17: 1171–1179, 2002.
74. Proudfoot D, Skepper JN, Hegyi L, Bennett MR, Shanahan CM, Weissberg PL: Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro: Evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies. *Circ Res* 87: 1055–1062, 2000.
75. Vattikuti R, Towler DA: Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 286:E686–E696, 2004.
76. Davies MR, Hruska KA: Pathophysiological mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int* 60:472–479, 2001.
77. Kiechl S, Schett G, Wenning G, Redlich K, Oberhollenzer M, Mayr A, Santer P, Smolen J, Poewe W, Willeit J (2004) Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation* 109:2175–2180.

78. Strewler GJ: The physiology of parathyroid hormone-related protein. *N Engl J Med* 342:177–185, 2000.
79. Du P, Ye Y, Seitz PK, Bi LG, Li H, Wang C, Simmons DJ, Cooper CW: Endogenous parathyroid hormone-related peptide enhances proliferation and inhibits differentiation in the osteoblast-like cell line ROS 17/2.8. *Bone* 26:429–436, 2000.
80. Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, Morii H: 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide. *Circulation* 98:1302–1306, 1998.
81. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F: Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1014–1021, 2000.
82. Foley RN, Parfrey PS: Cardiovascular disease and mortality in ESRD. *J Nephrol* 11: 239–245, 1998.
83. Block GA: Prevalence and clinical consequences of elevated Ca × P product in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 54: 318–324, 2000.
84. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB: Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 342: 1478–1483, 2000.
85. Eifinger F, Wahn F, Querfeld U, Pollok M, Gevargez A, Kriener P, Gronemeyer D: Coronary artery calcifications in children and young adults treated with renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1892–1894, 2000.
86. Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, Mehls O, Schaefer F: Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 106: 100–105, 2002.

87. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK (1998) Association of serum phosphorus and calcium . phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 31:607–617.
88. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-7.
89. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-8.
90. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001;103:1194-7.
91. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499.
92. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003;290(22):2945-51.
93. Fichtlschere S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary arter disease. *Circulation* 2000;102:1000-1006.
94. Chambers JC, Eda S, Bosset P, Karim Y. C-reactive protein, insulin resistance, central obesity, and coronary heart disease risk in Indian Asians from the United Kingdom Compared with European whites. *Circulation* 2001;104:145-150.
95. Sattar N, Graw A, Scherbakova O. Metabolic syndrome with and without c-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the west of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003;108:414-419.

96. Angela Yee-Moon Wang, Mei Wang, Jean Woo, Christopher Wai-Kei Lam, Siu-Fai Lui Inflammation, Residual Kidney Function, and Cardiac Hypertrophy Are Interrelated and Combine Adversely to Enhance Mortality and Cardiovascular Death Risk of Peritoneal Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2186-2194.
97. Brenner BM, The Kidney 7th Edition Vol(2) Bailey JL., Mitch E W Pathophysiology of Uremia vol(2) chapter 48 p;2139-2164 2004.
98. Moustapha A, Naso A, Nahlawi M, et al. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end stage renal disease. *Circulation* 1999;97;187.
99. Bostom AG, Silbershatz F, Rosenberg IH, et al. Non-fasting plasma total homocysteine levels and cardiovascular disease mortality. *Arch Int Med* 131;321-330,1999.
100. Böger RH. The emerging role of ADMA as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res* 2003; 59:824-833.
101. Kimoto M, Whitley GS, Tsuji H, Ogawa T. Detection of NG, NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase in human tissues using a monoclonal antibody. *J Biochem* 1995;117:237-238.
102. Fliser D Asymmetric dimethylarginine (ADMA): the silent transition from an 'uraemic toxin' to a global cardiovascular risk molecule. *Eur J Clin Invest* 2005 Feb;35(2):71-9.
103. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular Biology of the Asymmetric Dimethylarginine: Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase Pathway. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 2004;24:1023-1030.
104. Vallance P. The asymmetrical dimethylarginine/dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway in the regulation of nitric oxide production. *Clin Sci* 2001; 100: 159-60.

105. Stühlinger MC, Tsao PS, Her JH, Kimoto M, Balint RF, Cooke JP. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2001; 104: 2569–75.
106. Boger RH, Bode-Boger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A novel risk factor for endothelial dysfunction—Its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 98:1842–1847, 1998.
107. Lajer M, Tarnow L, Jorsal A, Teerlink T, Parving HH, Rossing P: Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine (ADMA) predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 31: 747–752, 2008.
108. Furuki K, Adachi H, Matsuoka H, Enomoto M, Satoh A, Hino A, Hirai Y, Imaizumi T: Plasma levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) are related to intima-media thickness of the carotid artery: An epidemiological study. *Atherosclerosis* 191: 206–210, 2007.
109. Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, Cataliotti A, Bellanuova I, Fermo I, Frolich J, Boger R: Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: A prospective study. *Lancet* 358: 2113–2117, 2001.
110. Fliser D, Kronenberg F, Kielstein JT, Morath C, Bode-Boger SM, Haller H, Ritz E: Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: The mild to moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol* 16: 2456–2461, 2005.
111. Haffner SM, Gruber KK, Aldrete GJ, Morales PA, Stern MP, Tuttle KR: Increased lipoprotein (a) concentrations in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:1156-62.
112. Haberland ME, Fless GM, Scanu AM, Fogelman AM: Malondialdehyde modification of lipoprotein (a) produces avid uptake by human monocyte-macrophages. *J Biol Chem* 1992;267:4143-51.

113. Maher VM, Brown BG, Marcovina SM, et al: Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein (a). *JAMA* 1995;274: 1771-4.
114. Valentine RJ, Kaplan HS, Green R, Jacobsen DW, Myers SI, Clagett GP: Lipoprotein (a), homocysteine, and hypercoagulable states in young men with premature peripheral atherosclerosis: a prospective, controlled analysis. *J Vasc Surg* 1996; 23:53-61.
115. Pay S, Özcan N, Tokgözoğlu SL: Elevated Lp(a) is the most frequent familial lipoprotein disorder leading to premature myocardial infarction in a country with low cholesterol levels. *Intl Cardiol* 1997;60:301-5.
116. Kark JD, Sandholzer C, Friedlander Y, Utermann G: Plasma Lp(a), apolipoprotein(a) isoforms and acute myocardial infarction in men and women: a case-control study in the Jerusalem population. *Atherosclerosis* 1993;923:139-51.
117. Wild SH, Fortmann SP, Marcovina SM: A prospective case-control study of lipoprotein levels and apo(a) size and risk of coronary heart disease in Stanford Five-City Project participants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:239-45.
118. Bostom AG, Gagnon DR, Cupples A, et al: A prospective investigation of elevated lipoprotein(a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;90:1688-95.
119. 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: 1399-406.
120. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999;340: 14-22.
121. Schenker MP, Dorbala S, Hong EC, Rybicki FJ, Hachamovitch R, Kwong RY, et al. Interrelation of coronary calcification, myocardial ischemia, and outcomes in

patients with intermediate likelihood of coronary artery disease: A combined positron emission tomography/computed tomography study. *Circulation* 2008; 117: 1693-700.

122. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Cao F, Brazaitis M, O'Malley PG. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 807-14.

123. Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology* 2003; 228: 826-33.

124. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner WS. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2004; 164:1285-92.

125. Fensterseifer DM, Karohl C, Schvartzman P, Costa CA, Veronese FJ Coronary calcification and its association with mortality in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2008 Nov 21.

126. Deloach SS, Joffe MM, Mai X, Goral S, Rosas SE. Aortic calcification predicts cardiovascular events and all-cause mortality in renal transplantation 2009 Jan 22.

127. 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 Apr;61(4):1486-94.

128. Shlipak MG, Fried LF, Stehman-Breen C, Siscovick D, Newman AB. Chronic renal insufficiency and cardiovascular events in the elderly: findings from the Cardiovascular Health Study. *Am J Geriatr Cardiol* 2004;13(2):81-90.

129. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lamiere N. Chronic kidney disease as a cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transpl* 2005;20:1048–56.
130. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med*. 1998;128(4):262-9.
131. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonography utility of endothelial function testing. Ready for prime time? *Circulation* 2003;107:3243-7.
132. Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C. Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima media thickness in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(11):2458-64.
133. Zoungas S, Ristevski S, Lightfoot P, Liang YL, Branley P, Shiell LM, et al. Carotid artery intima-medial thickness is increased in chronic renal failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000;27: 639-41.
134. Hojs R. Carotid intima-media thickness and plaques in hemodialysis patients. *Artif Organs*. 2000;24: 691-5.
135. Zimarino M, Cappelletti L, Venarucci V, Gallina S, Scarpignato M, Acciai N, et al. Age-dependence of risk factors for carotid stenosis: an observational study among candidates for coronary arteriography. *Atherosclerosis*. 2001;159: 165-73.
136. Malatino LS, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C, Parlongo S, 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.
137. Willeit J, Kiechl S, Oberhollenzer F, Rungger G, Egger G, Bonora E, et al. Distinct risk profiles of early and advanced atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20: 529-37.



138. Coresh J, Longenecker JC, Miller ER. Epidemiology of cardiovascular risk factors in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 24-30.
139. Savage T, Clarke AI, Giler M, Tomson CRV, Raine AEG. Calcified plaque is common in the carotid and femoral arteries of dialysis patients without clinical vascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 13:2004-2012, 1998.
140. Rucker D, Tonelli M. Cardiovascular risk and management in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2009;5(5):287-96.
141. Nishizawa Y, Jono S, Ishimura E, Shioi A. Hyperphosphatemia and vascular calcification in end-stage renal disease. *J Ren Nutr*. 2005 Jan;15(1):178-82.
142. Shioi A, Nishizawa Y. Vascular calcification in chronic kidney disease: pathogenesis and clinical implications. *J Ren Nutr*. 2009 Jan;19(1):78-81.
143. Vezzoli G, Arcidiacono T, Rainone F, Terranegra A, Aloia A, Dogliotti E, Mingione A, Soldati L, Spotti D. Hyperparathyroidism as a cardiovascular risk factor in chronic kidney disease: an update from a biological-cellular perspective. *G Ital Nefrol*. 2011 Jul-Aug;28(4):383-92.
144. Otaki Y, Nakanishi T, Hasuike Y et al. Defective regulation of iron transporters leading to iron excess in the polymorphonuclear leukocytes of patients on maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1030–1039.
145. Kalantar-Zadeh K, Don BR, Rodriguez RA et al. Serum ferritin is a marker of morbidity and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 564–572.
146. Valkonen VP, Paiva H, Salonen JT, Lakka TA, Lehtimäki T, Laakso J, Laaksonen R: Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet* 358: 2127–2128, 2001.
147. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, Mallamaci F, Tripepi G, Malatino LS, Böger R; CREED Investigators. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and

carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Feb;13(2):490-6.

148. Yilmaz MI, Saglam M, Caglar K, Cakir E, Ozgurtas T, Sonmez A, Eyileten T, Yenicesu M, Acikel C, Oguz Y, Ozcan O, Bozlar U, Erbil K, Aslan I, Vural A. Endothelial functions improve with decrease in asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels after renal transplantation. *Transplantation*. 2005 Dec 27;80(12):1660-6.

149. Yildiz A, Tepe S, Oflaz H, Yazici H, Pusuroglu H, Besler M, Ark E, Erzengin F. Carotid atherosclerosis is a predictor of coronary calcification in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004 19:885–891.

150. Reslerova M, Moe SM. Vascular calcification in dialysis patients: pathogenesis and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 96-99.

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

152. Jaradat MI, Molitoris BA. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2002; 22: 459-73.

153. Tomson C. Vascular calcification in chronic renal failure. *Nephron Clin Pract* 2003; 93: 124-130.

154. Kronenberg F, Mundle M, Langle M, Neyer U: Prevalence and progression of peripheral arterial calcifications in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 41:140–148, 2003.

155. Matsuoka M, Iseki K, Tamashiro M, Fujimoto N, Higa N, Touma T, Takishita S: Impact of high coronary artery calcification score (CACs) on survival in patients on chronic hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 8:54–58, 2004.

156. Himmelfarb J, Ikizler TA, Stenvinkel P, Hakim RM: The elephant in uremia: reflections on oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 62:1524–1538, 2002.
157. Yildiz A, Memisoglu E, Oflaz H, Yazici H, Pusuroglu H, Akkaya V, Erzenigin F, Tepe S. Atherosclerosis and vascular calcification are independent predictors of left ventricular hypertrophy in chronic haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, April 1, 2005; 20(4): 760 – 767.
158. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: A novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 199;99:1141-6.
159. Kobayashi S, Oka M, Maesato K, Ikee R, Mano T, Hidekazu M, Ohtake T. Coronary artery calcification, ADMA, and insulin resistance in CKD patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Sep;3(5):1289-95.
160. Iribarren C, Husson G, Sydow K, Wang BY, Sidney S, Cooke JP. Asymmetric dimethyl-arginine and coronary artery calcification in young adults entering middle age: the CARDIA Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007 Apr;14(2):222-9.
161. Tatematsu S, Wakino S, Kanda T, Homma K, Yoshioka K, Hasegawa K, et al. Role of nitric oxide-producing and -degrading pathways in coronary endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(3):741-9.
162. Lubos E, Handy DE, Loscalzo J. Role of oxidative stress and nitric oxide in atherothrombosis. *Front Biosci*. 2008 May 1;13:5323-44.
163. Ravani P, Tripepi G, Malberti F, Testa S, Mallamaci F, Zoccali C. Asymmetrical Dimethylarginine Predicts Progression to Dialysis and Death in Patients with Chronic Kidney Disease: A Competing Risks Modeling Approach *J Am Soc Nephrol* 2005;16: 2449–55.
164. Kielstein JT, Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine: a cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age? *Am J Kidney Dis* 2005 Aug;46(2):186-202.

165. Böger RH, Sydow K, Borlak J, Thum T, Lenzen H, Schubert B, et al. LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells: involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases. *Circ Res* 2000;87:99–105.
166. Yu YM, Hou FF, Zhang X, Liu ZQ, Hyperhomocysteinemia, oxidative stress and microinflammation in chronic renal failure: their roles in atherogenesis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2004 Apr; 43(4): 292-5.
167. Malaponte G, Bevelacqua V, Fatuzzo P, Rapisarda F, Emmanuele G, Travali S, et al. IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IL-6 release from monocytes in haemodialysis patients in relation to dialytic age. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1964-1970.
168. Kobayashi S, Maesato K, Moriya H, Ohtake T, Ikeda T. Insulin resistance in patients with chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 45: 275-280.
169. Fleischmann E, Teal N, Dudley J. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 1560-1567.
170. Mehrotra R, Kopple JD. Nutritional management of maintenance dialysis patients: Why aren't we doing better? *Annu Rev Nutr* 2001; 21: 343-379.
171. Ikizler TA, Hakim RM. Nutrition in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50: 343-357.
172. Manolescu B, Stoian I, Atanasiu V, Busu C, Lupescu O. Review article: The role of adipose tissue in uraemia-related insulin resistance. *Nephrology (Carlton)*.2008; 13: 622-628.
173. Bhatti S, Hakeem A, Dillie KS, Cook JR, Chang SM. Prevalence, prognosis, and therapeutic implications of unrecognized left ventricular systolic dysfunction in patients with anemia and chronic kidney disease. *Congest Heart Fail.* 2010; 16: 271-277.

174. Kimura H, Hiramitsu S, Miyagishima K, Mori K, Yoda R, Kato S, et al. Cardiorenal interaction: impact of renal function and anemia on the outcome of chronic heart failure *Heart Vessels*. 2010; 25: 306-312.