



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

**DİYABETİK VE DİYABETİK OLMAYAN KRONİK  
BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA FETUİN-A VE  
PENTRAXİN-3'ÜN AORT SERTLİĞİ, KARDİYAK  
FONKSİYON BOZUKLUĞU VE İNFLAMASYON İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. YASİN ŞAHAN**

**DANIŞMAN**

**PROF.DR. BELDA DURSUN**

**DENİZLİ 2013**



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

**DİYABETİK VE DİYABETİK OLMAYAN KRONİK  
BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA FETUİN-A VE  
PENTRAXİN-3'ÜN AORT SERTLİĞİ, KARDİYAK  
FONKSİYON BOZUKLUĞU VE İNFLAMASYON İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. YASİN ŞAHAN**


**DANIŞMAN**


**PROF.DR. BELDA DURSUN**

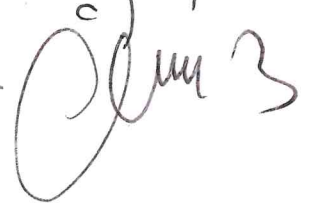
Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 27.05.2011 tarih ve 2011TPF017 nolu kararı ile desteklenmiştir.

**DENİZLİ 2013**

Prof. Dr.Belda DURSUN danışmanlığında Dr.YASİN ŞAHAN tarafından yapılan “diyabetik ve diyabetik olmayan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda fetuin-A ve pentraxin-3’ün aort sertliği, kardiyak fonksiyon bozukluğu ve inflamasyon ile ilişkisi” başlıklı tez çalışması gün 26/06/2013 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından DAHİLİYE Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof. Dr. Belda DURSUN 

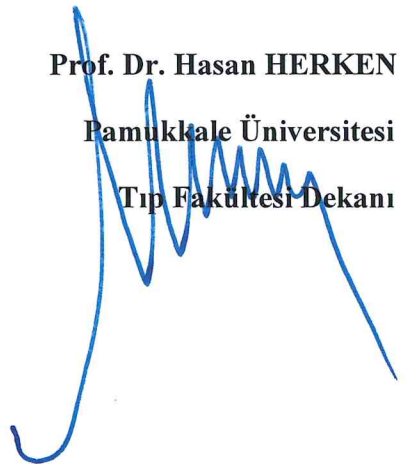
ÜYE Doç. Dr. Ganiye Gökyüzü 

ÜYE Prof. Dr. Mustafa Yılmaz 

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

19...08.../2013

Prof. Dr. Hasan HERKEN  
Pamukkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanı



## TEŐEKKÜR

Tezimin tüm safhalarında tarafıma yardım ve desteğini eksik etmeyen değerli hocam Prof. Dr. Belda DURSUN'a uzmanlık eğitimim sürecindeki tüm değerli katkılarından dolayı teőekkürlerimi sunarım.

Ayrıca çalıőmamda yardımcı olan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim görevlisi Prof. Dr. S. Simin ROTA, Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim görevlisi Prof. Dr. Halil TANRIVERDİ, Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim görevlisi Prof. Dr. Beyza AKDAĖ hocalarıma teőekkür ederim. Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım bu süreç boyunca yanımda olan Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi Öğretim Görevlisi İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma teőekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürecinde ve bundan önceki tüm süreçlerde yanımda varlığını eksik etmeyen ve bana hayatım boyunca her an doğru yolu gösteren eşim, annem babam ve kardeşime sonsuz sevgi ve saygımı borç bilirim.

## TABLULAR

Sayfa Numarası

Tablo 1:KDOQI CKD' ye göre KBY evrelemesi.....	3
Tablo 2:KBY etiyolojisi.....	5
Tablo 3:Risk faktörleri.....	6
Tablo 4: FRAMINGHAM Kalp Çalışmasına göre, KBY'de kardiyovasküler olay açısından artmış risk faktörü olarak kabul edilen bazı faktörler .....	7
Tablo 5:JNC-6 göre kan basıncı sınıflaması .....	8
Tablo 6:Diyabetik Böbrek Hastalığı Hipertansiyon Prevalansı.....	9
Tablo7: Hastalarda antihipertansif sayısı ve hedeflenen kan basınçları.....	10
Tablo8: Diyabetik böbrek hastalığında öneriler.....	11
Tablo 9: Üremide aterosklerotik risk faktörleri.....	17
Tablo 10: Kalsifikasyon İnhibitörleri.....	19
Tablo 11: Sol ventrikül hipertrofisi modelleri.....	21
Tablo 12: Kardiyorenal sendromlar.....	22
Tablo 13: Tüm grupların genel özellikleri.....	31
Tablo 14: Hasta gruplarındaki KBY Etiyolojisi .....	32
Tablo 15: Tüm grupların ilaç dağılımı.....	32
Tablo 16: Tüm grupların karşılaştırmalı laboratuvar değerleri.....	34-35
Tablo 17: Tüm grupların inflamasyon belirleyicileri.....	37
Tablo 18: Tüm grupların ekokardiyografik ölçümleri.....	38

Tablo 19: Diyabetik olmayan KBY grubunda inflamasyon belirteçleri ile eko bulguları korelasyonu.....	40
Tablo 20: Diyabetik olmayan KBY grubunda inflamasyon belirteçleri ile laboratuvar parametrelerinin korelasyonu.....	41-43
Tablo 21: Diyabetik KBY’de inflamasyon ve EKO bulgularının korelasyonları.....	44
Tablo 22: Diyabetik KBY grubunda inflamasyon belirteçleri ile laboratuvar parametrelerinin korelasyonu.....	45-47
Tablo 23: Tüm KBY gruplarında EKO bulguları, laboratuvar ve inflamasyon belirteçleri parametrelerinin korelasyonu.....	48-51
Tablo 24: Tüm gruplarda EKO bulguları, laboratuvar ve inflamasyon belirteçleri parametrelerinin korelasyonu.....	52-55
Tablo 25: Tüm KBY gruplarında inflamasyon belirteçlerinin, laboratuvar ve EKO parametreleri ile korelasyonu.....	58-61
Tablo 26: Tüm gruplarında inflamasyon belirteçlerinin, laboratuvar ve EKO parametreleri ile korelasyonu.....	62-66
Tablo 27:Bağımlı Değişken Fetuin-A’nın Çoklu Regresyon Analizi Sonuçları.....	68
Tablo 28:Bağımlı Değişken Aort Sertliğinin Çoklu Regresyon Analizi Sonuçları.....	69

## KISALTMALAR

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

KVH: Kardiyovasküler hastalık

DM: Diyabetes mellitus

CRP: C reaktif protein

BPH: Benign prostat hiperplazisi

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç

PKB: Polikistik böbrek hastalığı

SAP: Serum amiloid P komponenti

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

TG: Trigliserit

TNF- $\alpha$ : Tümör nekroz faktör alfa

TNF- $\beta$ : Tümör nekroz faktör  $\beta$

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

RRT: Renal replasman tedavisi

MDRD: Modification of diet in renal disease

TND: Türk nefroloji derneği

SVH: Sol ventrikül hipertrofisi

HT: Hipertansiyon

ARB: Anjiotensin reseptör blokörü

ACE inh.: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

VKI: Vücut kitle indeksi

KKB: Kalsiyum kanal blokörü

TİT: Tam idrar tetkiki

CRS: Kardiyorenal sendrom

IVRT: İzovolumetrik relaksasyon zamanı

AKS: Akut koroner sendrom

DT: Deselerasyon zamanı

IL: Interlökin

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

NCEP: National Cholesterol Education Programme

ATP: Adult Treatment Panel

BMP-7: Bone Morphogenetic Protein-7

MGP: Matriks GLA protein

M-CSF: Macrophage colony-stimulating factor

MCP-I: Monocyte chemoattractant protein-I

VCAM-I: Vascular cell adhesion protein-I

ICAM-I: Intercellular adhesion molecule-I

NKF: National kidney foundation

NKF/KDOQI: The national kidney foundation disease outcomes quality Initiative

DNT: Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial

RENAAL: Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist  
Losartan

CSG-kaptopril: Collaborative Study Group Captopril Trial



# İÇİNDEKİLER

Sayfa Numaraları

1. TABLOLAR ÇİZELGESİ.....	V-VI
2. KISALTMALAR.....	VII-VIII
3. GİRİŞ.....	1
4. GENEL BİLGİLER.....	3
4.1.KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ.....	3
4.2.KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ ETİYOLOJİSİ VE RENAL HASARDA ETKİN FAKTÖRLER.....	5
4.3.KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE KARDİYOASKÜLER HASTALIKLAR.....	6
4.4.KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ VE DİĞER RİSK FAKTÖRLERİ.....	8
4.4.1.Hipertansiyon.....	8
4.4.2.Proteinüri .....	12
4.4.3.Hiperlipidemi.....	13
4.4.4.Sigara Kullanımı.....	14
4.5. KBY HASTALARDA KARDİYOASKÜLER OLAYLAR.....	14
4.6.KBY VE İNFLAMASYON İLİŞKİSİ.....	15
4.7.KBY VE PENTRAXİN-3 İLİŞKİSİ.....	17
4.8.KBY VE FETUİN-A İLİŞKİSİ.....	18
4.9.KBY VE KARDİYOASKÜLER ETKİLERİ.....	20
4.10.AORT SERTLİĞİ.....	23
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
5.1.HASTALAR.....	26
5.2.LABORATUVAR ANALİZLERİ.....	28
5.3.KULLANILAN YÖNTEMLER.....	28
5.4.KULLANILAN CİHAZLAR.....	29

5.5. TRANSTORASİK EKOKARDİYOĞRAFI.....	29
5.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	29
6. BULGULAR.....	31
7. TARTIŞMA.....	70
8. SONUÇLAR.....	83
9. ÖZET .....	87
10. İNGİLİZCE ÖZET.....	89
11. KAYNAKLAR.....	91

## GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) son zamanlarda artan yüksek mortalite ve morbitesi sebebiyle önem kazanan sağlık sorunlarından bir tanesi haline gelmiştir. Kronik böbrek yetmezliğindeki mortalite ve morbitenin en sık nedeni kardiyovasküler sorunlardır. Kronik böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler sorunların hastalık başlangıcından itibaren var olduğu kabul edilmektedir(1). Kronik böbrek yetmezliği olanlarda, normal populusyona göre kardiyo-serebro-vasküler olay oranı 5–10 kat daha yüksek olup, evre 5 KBY hastalarında risk 600 kata kadar artış gösterebilir. KBY’de artan kardiyovasküler hastalıklar için bir takım risk faktörleri bulunmaktadır. Bunlar ileri yaş, kan basıncı artışı, diyabetes mellitus (DM), dislipidemi, obezite gibi faktörlerdir(2). DM, kronik böbrek yetmezliğinin en sık nedeni olup, dünyada ve ülkemizde son derece yaygın görülen ve uzun süren hiperglisemi sonrası ciddi mikrovasküler ve makrovasküler sorunlarla sekel bırakan bir hastalıktır(3).

Kronik böbrek yetmezliğinde ölümün en sık nedeni olan kardiyovasküler hastalıklarda, aort sertliği artışı mortalite ve morbiditeyi gösteren çok iyi bir prediktif faktördür(4). Aort sertliği artışı periferden yansıyan basıncın daha hızlı iletilmesine ve bu nedenle sistolik kan basıncı artmasına bağlı olarak nabız basıncının yükselmesine neden olur ve bunun sonucunda sol ventrikül hipertrofisi gelişir. Ventriküler sertleşme, diyastolik fonksiyon bozukluğu ve kalp yetmezliğine neden olabilir(5). Koroner kalp hastalıklarında KBY bağımsız bir prediktif faktördür(6). Arteriyel sertlikteki patolojik değişim kollajen miktarında artma ve elastin miktarındaki azalmadan kaynaklanmaktadır(7). Arteriyel sertlik, büyük damarların elastikiyetini kayıp etmesi sonrasında genişleyebilme özelliğinde azalma ile karakterizedir.

KBY’de mortalite ve morbidite ilişkili parametrelerden biri de fetuin-A’dır. Fetuin-A ilk defa 1944’de Pedersen tarafından sığır serumundan elde edilmiştir(8). Fetuin-A, 60 kDa ağırlığında hepatosit kaynaklı bir negatif akut faz reaktanıdır(9). Fetuin-A sistemik presipitasyon kapasitesinin önemli miktarını oluşturmaktadır(10). Alfa-2 Heremans Schmid proteini olarak isimlendirilir. Peptid bağı ile bağı A ve B zinciri olmak üzere 2 altgrubu mevcuttur. Sistein proteaz inhibitörlerinden sistatin süperailesinde yer alır(11). Kalsifikasyon inhibitörü olan fetuin-A’nın serumdaki

miktarı sağlıklı bireylerde yüksektir. Serum düzeyleri infeksiyon ve inflamasyona bağlı olarak düşer. Kronik böbrek yetmezliğinde negatif akut faz reaktanı olarak inflamasyon nedeniyle serum düzeyleri düşmektedir.

Kronik böbrek yetmezliğinde mortalite ilişkili faktörlerden bir tanesi de pentraxin-3'tür. Pentraxin-3, pentraxin ailesinde yer alan, uzun ve kısa kol içeren bir protein ailesidir. C reaktif protein (CRP) ve serum amiloid p komponenti (SAP) kısa pentraxin ailesini oluşturmaktadır. Uzun kol pentraxin ailesinde ise pentraxin-3 yer almaktadır. 17 aa'lık sinyal peptidi içeren 384 aa'lık bir proteindir. 40.165 dalton ağırlığındır. Vasküler endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinde inflamasyon nedeniyle bol miktarda salgınmaktadır(12,13). Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda pentraxin-3 düzeyi yükselmekte olup KBY hastalarında mortalite ile ilişkili bulunmuştur(14). Akut koroner hadiselerde pentraxin-3 düzeyi, hastalıkla ilişkili olarak artmaktadır.

Kronik böbrek yetmezliğinde devam eden kronik bir inflamasyon süreci vardır. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) lenfoid hücreler, yağ hücreleri ve iskelet kasında üretilen bir çeşit sitokindir. İnflamasyon sürecinde önemli etkileri mevcuttur. Tümör nekroz faktör (TNF), alfa ( $\alpha$ ) ve beta ( $\beta$ ) olarak 2 grubu ayrılır. TNF- $\alpha$ , lenfosit-makrofaj ve endotelden salınarak ateş-kaşeksi ve inflamasyona sebep olur. TNF  $\beta$  ise T lenfosit kaynaklıdır. Kronik böbrek yetmezliğinde subklinik inflamasyon olup, bu inflamasyon sürecinde çeşitli sitokinler rol oynamaktadır. Bunlardan başlıcaları TNF- $\alpha$  ve interlökin 1  $\beta$ 'dir. Bu iki sitokin ayrıca kemik metabolizmasında rol oynamaktadır. Kemik kaybına neden olan inflamatuvar sitokinlerdir. Bazı çalışmalarda, plazma ve monosit örneklerinde çalışılan pentraxin-3 (15),interlökin 1  $\beta$  (16) ve TNF- $\alpha$  düzeyi, kontrol grubuna göre diyabetik ve diyabetik olmayan KBY gruplarında daha yüksek bulunmuştur. Hemodiyaliz sonrası pentraxin-3 ve sitokinlerin düzeyinde artış olup, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda inflamasyonda rol oynadığı belirtilmiştir.

Yaptığımız bu çalışma kardiyovasküler hastalık (KVH) açısından yüksek risk altında olan diyabetik ve diyabetik olmayan KBY hastalarında fetuin-A ve pentraxin-3'ün aort sertliği , kardiyak fonksiyon bozukluğu ve inflamasyon açısından ilişkisini araştırmayı hedefledik.

## GENEL BİLGİLER

### 4.1.KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

Kardiyovasküler problemler KBY hastalarında yaygın görülen, morbite ve mortalite ile ilişkili, sık görülen bir halk sağlığı sorunudur(17,18). Normal popülasyonda diğer değişkenler eşitlense bile KBY hastalarında mortalite ilişkisi 20-30 kata kadar yükselebilmektedir(19). Erken gelişen KVH nedeniyle terminal dönem KBY gelişmeden hastalar kayıp edilebilmektedir. Son yıllarda KBY hastalarında gelişen kardiyovasküler hastalıklarda, metabolik sendrom nedeniyle oluşan hasarlardan inflamasyon sorumlu tutulmuştur( 20,21).

Kronik böbrek yetmezliği tanımına baktığımızda, 3 aydan uzun süren renal hasar ve glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'nin altında olmasıdır(22). KBY evrelemesi tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1:** KDOQI CKD' ye göre KBY evrelemesi

EVRE	TANIMLAMA	GFH (ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )
Evre 1	Böbrek hasarı ile birlikte normal veya artmış GFH	> 90
Evre 2	Böbrek hasarı ile birlikte GFH'da hafif derecede azalma	60–89
Evre 3	GFH'da orta derecede azalma	30–59
Evre 4	GFH'da ileri derecede azalma	15–29
Evre 5	Son dönem böbrek yetmezliği	< 15

Kronik böbrek yetmezliğinde en önemli konu erken tanı ve tedavinin yeterli şekilde yapılmasıdır. Renal hasarın geri dönüşümsüz olması nedeniyle oluşacak üremi tablosunda terminal dönem hastalarda çeşitli renal replasman yöntemleri (hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek nakli) ön plana çıkmaktadır. Türkiye'de en

sık uygulanan RRT (renal replasman tedavisi) yöntemi %78,5 ile hemodiyalizdir (23).

Her iki böbreğin bir dakikada yapmış olduğu glomerüler filtrat miktarına glomerüler filtrasyon hızı denilmektedir. Bu böbreklerin değerlendirilmesi açısından önemlidir, GFH ml/dk olarak birimlendirilmektedir. Glomerüler filtrasyon hızını değerlendirmek için çeşitli formül yöntemleri ve ölçüm değerleri kullanılmaktadır.

KBY değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler:

1. GFH Cockcroft-Gault formülü:  $CCr(ml/dk) = (140 - \text{Yas}) \times \text{Ağırlık} / 72 \times Cr (mg/dl)$  (Kadınlarda  $\times 0.85$ ).
2. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülü : $[GFH (mL/dk/1.73 m^2) = 186 \times (Scr)^{-1.154} \times (Yaş)^{-0.203} \times (0.742 \text{ kadınsa})]$ .
3. 24 saatlik idrar ve serum kreatinin değeri ile hesaplanan 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi hesaplanması.

Kreatinin klirensi = İdrar kreatinin (mg/dl) X Günlük idrar hacmi(ml) / Serum kreatinin (mg/dl) X 1440

4. Sistatin c düzey ölçümü: bu parametre çekirdekli hücrelerden salınan ve geri emiliminin olmadığı düşünülen ve sabit miktarda üretilen bir maddedir. Serum konsantrasyonu renal düzeyde ayarlanmaktadır.

KBY hastalarında renal fonksiyon geri dönüşsüz olmasından dolayı gelişen nefron hasarı diğer nefronlarda hipertrofiyle sonuçlanmaktadır. Hiperfiltrasyon ve sonrasında gelişen glomerüler kapiller basınçtaki artış ve salınan mediatörler nedeniyle adaptasyon bozulması sonucu kalıcı renal hasar gelişmektedir(24).

Türk Nefroloji Derneği tarafından açıklanan 2009 yılı verilerinde (CREDIT ÇALIŞMASI) Türkiye çapında 18 yaş üstü erişkinlerin tarandığı çalışmada KBH prevalansının %15,7 olduğu, KBH evre 3–4 gibi ileri evre olguların oranının ise %5,2 olduğu açıklanmıştır(23). Türk Nefroloji Derneği(TND) kayıtlarına göre son 10 yıl içinde renal replasman tedavisi gerektiren hasta prevalans ve insidansında belirgin artış söz konusudur. Bu hastaların prevalansı %10–12 oranındadır. Kronik böbrek yetmezliği etiyojisinde başlıca faktörler DM, hipertansiyon ve glomerulonefritler

olsa da çok sayıda hastalık etiolojide yer almaktadır. Tablo 2’ de KBY etiyojileri belirtilmiştir.

**Tablo 2:KBY Etiyojisi**

<b>GLOMERÜLOPATİLER</b>	<b>HEREDİTER HASTALIKLAR</b>	<b>TÜBÜLER – İNTERSİTİSYEL HASTALIKLAR</b>
IgA Nefropatisi	Polikistik Böbrek Hastalığı	İlaç Hipersensitivitesi
FSGS	Alport Sendromu	Ağır Metaller
Membranoproliferatif GN	Medüller Kistik Hastalık	Analjezik Nefropatisi
Membranöz Nefropati	Ateroembolik Böbrek Hastalığı	Vezikoureteral Reflü
Diyabetik Nefropati	Nail Patella Sendromu	Kronik Pyelonefrit
Postinfeksiyöz GN	Vasküler Hastalıklar	Myelom Böbreği
Amiloidoz	Hipertansif Nefroskleroz	
HIV ilişkili Nefropati	Renal Arter Stenoza	
Kollajen Vasküler Hastalıklar		
Orak Hücreli Anemi		
Hafif Zincir Hastalığı		
Hemolitik Üremik Sendrom		
Obstruktif Nefropatiler		
Prostat Hastalıkları		
Nefrolitiasis		
Retroperitoneal Fibroz		
Konjenital Nedenler		

#### **4.2.KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ ETİYOLOJİSİ VE RENAL HASARDA ETKİN FAKTÖRLER**

KBY zemininin oluşmasında çeşitli etkin faktörler mevcut olup ülkemizde yakın zamana kadar ön planda olan glomerülonefritler, diyabetes mellituslu hasta sayısının artışına sekonder gelişen diyabetik nefropati nedeniyle geri plana düşmüştür. 2011 yılı Türk Nefroloji Derneği kayıtlarına göre ülkemizde KBY etiyojisinde %37,3 ile diyabet mellitus ön sırada yer almaktadır. Hipertansiyon ve

glomerülonefritler 2. ve 3. sırada yer almaktadır. Ancak tüm araştırmalara rağmen KBY etiyojisi tespit edilemeyen %12,8'lik bir bölüm de bulunmaktadır(25).

Kronik böbrek yetmezliği KDOQI kayıtlarına göre KBY zeminini hazırlayan risk faktörleri aşağıdaki tablodadır.

**Tablo 3:**Risk faktörleri.

<b>KLİNİK FAKTÖRLER</b>	<b>SOSYODEMOGRAFİK FAKTÖRLER</b>
1. Diabetes mellitus	1. İleri yaş
2. Hipertansiyon	2. Afrikalı Amerikalılar
3. Otoimmün hastalıkları	3. Düşük eğitim düzeyi
4. Sistemik infeksiyonlar	4. Çevresel ve kimyasal faktörler
5. Üriner yol infeksiyonları	5. Düşük gelir düzeyi
6. Alt riner sistem obstrüksiyonları	6. Düşük eğitim düzeyi
7. Maligniteler	
8. Ailede böbrek yetmezliği yks	
9. Akut böbrek yetmezliği	
10. İlaçlar	
11. Düşük doğum ağırlığı	

#### **4.3.KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR**

KBY' ye sekonder gelişen mortalite ve morbiditenin önde gelen nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (KVH) (26). Bu nedenle KVH'ların etkin yönetilmesi gerekmektedir. KBY olan hastalar tanı alıp almadığına bakılmaksızın koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik damar hastalığı ve kalp yetmezliği riski altındadır. Bu nedenle hastalarda önleyici protokol yüksek riskli hastalardaki gibi yapılmalıdır. KVH'tan ölüm riski normal populusyona göre 15 kat daha fazladır. KBY hastalarının ölüm oranı topluma benzer olup, %40–50 oranında KVH



ilişkilidir. Hemodiyaliz tedavisi almakta olan hastaların %40'ında koroner arter hastalığı bulguları mevcuttur. KBY hastalarının sadece %15'i ekokardiyografik olarak kardiyak açıdan normaldir(27).

Sol ventrikül hipertrofisi (SVH) kronik böbrek yetmezliğine bağlı olmasa da her zaman kardiyovasküler olay açısından risk içermektedir(28). Tablo-4'te KBY'de kardiyovasküler olaylar açısından risk faktörleri belirtilmiştir.

**Tablo 4:** FRAMİNGHAM Kalp Çalışmasına göre, KBY'de kardiyovasküler olay açısından risk faktörleri

<b>GELENEKSEL KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ</b>	<b>KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ İLİŞKİLİ KVH RİSK FAKTÖRLERİ</b>
İleri yaş	Kronik böbrek yetmezliği tanısı almak
Erkek cinsiyet	GFH'da azalma
Beyaz ırk	Proteinüri
Yüksek tansiyon	Renin-anjiyotensim sistem aktivasyonu
Yüksek LDL değeri	Hücre dışı sıvı hacminde artış
Düşük HDL değeri	Anormal kalsiyum ve fosfor metabolizması
Diabetes mellitus	Dislipidemi
Sigara	Anemi
Fiziksel hareket kısıtlılığı	Malnütrisyon
Menapoz	İnflamasyon
Psikolojik stres	İnfeksiyon
Ailede KVH öyküsünün olması	Trombojenik olaylar
	1. Oksidatif stres
	2. Üremik toksinler
	3. Homosistein artışı

#### 4.4.KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ VE DİĞER RİSK FAKTÖRLERİ

Kronik böbrek yetmezliği tedavi metodları bireysel olmakla beraber yaşam değişikliği, diyet ve ilaç tedavisi bu hastalarda uygun şekilde verilmesi gerekmektedir. Bu hastalarda yakın hemodinamik takip yapılmalı ve hastaların idrar miktarları aralıklı olarak kontrol edilmedir. GFH değerinde anlamlı bir düşüş, hastalık progresyonu açısından oldukça anlamlıdır. Ancak hastalarda kötü progresyonun sebebi çoğu hastaların uyumsuz olmasından ve araya giren ek hastalıklardan kaynaklanmaktadır.

##### 4.4.1.Hipertansiyon

Hipertansiyon hem KBY nedeni, hem de KBY komplikasyonudur. KBY hastalarının % 50–75 kadarında kan basıncı 140/90 mm/Hg'nin üzerindedir. Hipertansiyon hem KBY hem de KVH açısından risk faktörü özelliği taşımaktadır. Sistolik kan basıncının 140 mmHg, diyastolik kan basıncının 90 mm/Hg veya üzerinde bulunması ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olması hipertansiyon olarak tanımlanır(29,30). Hipertansiyonun patogenezinde artmış intravasküler sıvı, sempatik hiperaktivite ve buna bağlı renin-anjiyotensin aktivitesindeki artmanın neden olduğu vazokonstriksiyon yer almaktadır(31).

JNC–7 raporuna göre hipertansiyon sınıflanmaktadır. 18 yaş ve üzeri kişilerde kan basınçları 4 grubu ayrılır. Bunlar normal, prehipertansiyon, evre 1 hipertansiyon ve evre 2 hipertansiyondur. Tablo–5' te hipertansiyon sınıflaması verilmiştir.

**Tablo 5:**JNC–7 göre kan basıncı sınıflaması

Kan basıncı derecesi	Sistolik kan basıncı (mm/Hg)	Diastolik kan basıncı (mm/Hg)
Normal	120>	80>
Prehipertansiyon	120-139	80-89
Evre1	140–159	90–99
Evre2	≥160	≥100

<http://www.nhlbi.nih.gov>

KBY'de hipertansiyon takibi proteinüri seviyesinin yakın takibini gerektirmektedir. Antihipertansiflerden anjiotensin reseptör blokörü (ARB) ve anjiotensin II konverting inhibitörleri (ACE) HT ve proteinüri kontrolünde kilit tedavi unsurlarıdır(32). Bu ilaçlar hem proteinüriyi azaltmakta hem de hipertansiyonu regüle etmektedir. Hastalarda sistolik kan basıncı 120 mm/Hg seviyesine düşmesi durumunda renal protektif etkili ilaçlardır(33). Bu hastalarda mortaliteyi etkileyen önemli durumlardan bir tanesi de volüm yüküdür. Övolemik hastalarda mortalite düşmektedir. Yüksek seyreden kan basıncı ve hipervolemi tablosu sol ventrikül hipertrofisi ve devamında kardiyovasküler ölümlerden sorumlu tutulmaktadır. K/DOQI klavuzuna göre günlük sodyum alımı 2,4 gramın altında olmalıdır. KBY hastalarında istenilen kan basıncı 130/80 mm/Hg'nin altında tutulmalıdır. KBY ve hipertansif hastaların ilerleyen evrelerinde artan bir proteinüri gelişmektedir. Tablo-6'da diyabetik böbrek hastalığında hipertansiyon prevalansları görülmektedir.

**Tablo 6:** Diyabetik Böbrek Hastalığı Hipertansiyon Prevalansı

Klinik Özellikler	HT Prevalansı%
TİP 1 DM mikroalbuminüri	30–50
TİP 1 DM makroalbuminüri	65–88
TİP 2 DM mikroalbuminüri	40–83
TİP 2 DM makroalbuminüri	78–96

Tablo-6'ya göre tip 2 diyabetes mellitusu olan ve makroalbuminüri seviyesindeki KBY hastalarında hipertansiyon prevalansı %96'lara ulaşmakta ve neticede KBY evresinde ilerleme gözlenmektedir. Bazı çalışmalar göstermektedir ki sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve yüksek nabız basıncından daha önemli bir progresyon kriteridir(34,35). Bu nedenle renal hasarı önlemek amacıyla erken dönemde ACE ve ARB inhibitörlerinin başlanması gerekmektedir. Tablo-7'de bazı çalışmaların kan basıncı hedeflerini ve bunların ortalama ilaç sayılarını göstermektedir.

**Tablo 7:** Hastalarda Antihipertansif Sayısı ve Hedeflenen Kan Basınçları

<b>Çalışma, Yılı, Referans İlaç Sayısı</b>	<b>Hedef SKB</b>	<b>Elde edilen SKB</b>	<b>Ortalama</b>
IDNT, 2001	135>	138	2,6
RENEAL, 2001	140>	141	2,7
ABCD, 2000	*75> veya 80-89	128 ve 137	2,4
CSG kaptopril trial, 1993	140>	136	1-3

\*Diyabetik böbrek hastalarındaki diastolik kan basıncını içerir. Sistolik kan basıncı üzerinde veri yoktur. Yaklaşık olarak % 25 hasta normotansifdir.

**Tablo 8: Diyabetik Böbrek Hastalığında Öneriler**

1. Değerlendirime	Kardiyovasküler hastalık tespiti ve risk faktöreü belirlemesi
2. Tüm hastalarda diyet ve yaşam tarzı değişikliği	2,4 gr/gün> sodyum tüketimi BMI 25 ve altı değere düşürme egzersiz ve fiziksel aktivite yapma Sigara ve alkolü kesme
3. Diyabet tedavisi	ADA kriterlerine göre tedavi
4. ACE ve ARB inh. kullanılması	Spot idrar tetkikinde 30–300 mgram/gün albumin atılımı tespit edilenlerde ACE ve ARB inhibitörlerinin kullanılması, Tip 1 DM olanlarda 300 mgram/gün'den fazla albumin kaçağı olanda ACE inh. Başlanması, Tip2 DM olanlarda 300mgram/gün'den fazla albumin kaçağı olanlarda ARB inh. Kullanması, Eğer ACE ve ARB inh. kullanımı, gerekirse ilaç modifikasyonu
5. Diğer kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin tedavisi	Dislipidemi tedavisi(NCEP ve K/DOQI kriterlerine göre)
6. Sistolik kan basıncı 130mm/Hg> çekmek	İşk olarak diüretikler, gerekirse kalsiyum kanal blokörü ve $\beta$ blokörlerinin kullanımı, KKB'lerini ARB ve ACE inh. olmadan kullanımı önlemek
7. Hastalarda idrar protein-kreatinin oranını 500-1000 mgram/gün arasında tutmak	Sistolik kan basıncını düşürmek Proteinüriyi azaltmak için <ul style="list-style-type: none"><li>• ACE ve ARB doz artırımı</li><li>• ACE ve ARB kombinasyonunu kullanmak</li><li>• Gerekirse diğer ajanları kullanma ve proteinüriyi azaltmak</li></ul>
8. Serum potasyum takibi	ACE inh ve ARB'ler hiperpotasemi yapar <ul style="list-style-type: none"><li>• Potasyum tutucu diüretikleri kesme</li><li>• Potasyum replasmanından kaçınma</li><li>• COX inh ve NSAİİ kullanmama</li><li>• Diüretiklerle hiperkalemiyi tedavi etme</li><li>• 5.5&gt; altındaki potasyum değerlerinde ACE inh. ve ARB'leri kullanılmalı</li></ul>
9. GFH takibi	Eğer GFH 4 hafta içinde %30'dan fazla düşerme tekrar değerlendirme, Eğer GFH 4 hafta içinde %30'dan fazla düşmezse ARB ve ACE inh. devam edilmeli

Diyabetik KBY hastalarında tedavi modaliteleri mevcut olup tablo-8'de bu hastalar için önerilerde bulunulmuştur.

HT kontrolü açısından gerekirse birden fazla ilaç kullanılabilir. Özellikle tip 1 diyabetli hastalarda hipertansiyon genellikle diyabetin başlangıcı ile başladığı düşünülmekte, ancak tip 2 diyabette ise HT böbrek hastalığından bağımsız olarak daha önceden başlayabilmektedir. Bu hastalarda etkili kan basıncı sağlanamadığında dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörleri ACE ve ARB inhibitörleri kadar etkili olmasada proteinüri azaltıcı etkisi mevcuttur(36,37).

#### **4.4.2. Proteinüri**

Bazı parametreler KBY progresyonunun göstergesi olabilmektedir. Bu parametrelerden bir tanesi proteinürüdür. Böylelikle erken tedavi protokolleri oluşturup, sistemik komplikasyonları erkenden önleme fırsatı doğmaktadır. Albuminüri DM, HT ve glomerüler hastalıklara bağlı renal hasar hakkında fikir vermesi açısından önemlidir. Bunun yanında düşük molekül ağırlıklı globulin atılımı tubulointersitisyel hastalıklar açısından önemlidir. Yetişkin hastalarda genellikle protein kaçağı açısından TİT (tam idrar tetkiki) takibi kullanılmaktadır. 24 saatlik idrar toplama her zaman gerekli olmamaktadır. TİT'de sabah erkenden alınan ilk örnek daha değerli olmakla beraber gerekirse gün içi idrar tetkiki de yapılabilir. Proteinüri için dipstik yöntemi yeterli olabilir. Dipstik yöntemi total protein atılımı hakkında fikir verebilir, ancak albuminüri için albumin özgü dipstik yöntemi kullanılmalıdır. Dipstikte +1 pozitif protein tespit edilen kişiler 3 ay içinde kantitatif protein tayini açısından değerlendirilmelidir. 1–2 hafta arayla alınan kantitatif testte proteinüri tespit edilirse bu hastalarda ileri tetkik yapılması gerekmektedir. Yetişkin bireylerde proteinüri açısından protein-kreatinin oranı 500 mgam/gün üzerinde olması oldukça anlamlıdır. Standart dipstik yöntemi ile 10–20 mgam/dl total protein miktarı tespit edilebilir. Standart dipstik yöntemi ile düşük miktardaki mikroalbuminüri miktarı tayin edilemez ayrıca pozitif yüklü immünglobulin hafif zincirleri gibi proteinleri tespit edilememektedir. Albumin özgü dipstik ile 3–4 mgam/dl albuminüri miktarı tayin edilebilir. American Diabetes Association (ADA) ve National Kidney Foundation (NKF) önerileri ile standart ve albumin özgü dipstik yöntemi ile albumin-kreatinin ve protein-kreatinin oranı ile takip yapılması tavsiye

edilmektedir. Ayrıca yalancı negatiflik ve pozitiflik riskinden dolayı 2 kere kontrol edilmesi ve şüphe durumunda kantitatif test ile doğrulanması önerilmektedir. Dipstik ile bakılan protein kaçağı birçok faktörden olumsuz etkilenmektedir.

Albuminüri ölçümü DM, HT ve glomerüler hastalıklar açısından daha hassas ölçüm yöntemidir. Hastalarda tip 1 DM olanlarda tanı sonrası her 5 yılda bir, tip 2 DM olanlarda ise yılda bir TİT'de proteinüri takibi önerilmektedir. Diyabetik nefropati açısından hastaların mikroalbuminüri açısından araştırılması gerekmektedir. Düşük albumin seviyesi plazma onkotik basıncını düşürmekte interstisyel alana kaçan sıvı nedeniyle KBY hastalarında ödem gelişmektedir. Bu kişilerde azalan intravasküler hacim nedeniyle sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve artan renin-aldosteron-anjiyotensin sistemi su ve tuz alımına neden olmaktadır. Bu nedenle hastalarda glomerül içi basınç artışı ve artan volüm yükü nedeniyle glomerüler hasar progresif olarak devam etmektedir. Albumin üriner atılımındaki artış glomerüler endotel hücrelerde glikokalikslerde ve podositler de hasar ve fonksiyon kaybına neden olmaktadır. Proteinüri diffüz endotel fonksiyon bozukluğu ve artmış ateroskleroz yüküyle ilişkilidir. Hipertansiyonu ve diyabeti bulunmayan hastalarda, proteinürinin, tüm nedenlere bağlı mortalite ve morbiditenin kardiyovasküler olaylarla ilişkisi saptanmıştır (38). HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) çalışmasında, mikroalbuminüri ile mikrovasküler nedenlere bağlı ölümler arasında ilişki saptanmıştır. Artan proteinüri Mikroalbuminüri takip ve tedavisinin(39,40), evre 5 KBY hastalarının mortalitesi üzerinde kesin verileri olmamakla beraber, KBY'nin en sık nedeni olan diyabetik nefropati açısından takibi gerekmektedir.

#### **4.4.3.Hiperlipidemi**

Hiperlipidemide ana tedavi prensibi LDL kolesterolün tedavisidir. Ancak pankreatit gibi durumlarda trigliserit kontrolü gerekmektedir. Normal LDL kolesterol düzeyine rağmen yüksek trigliserit düzeyinden remnant lipoproteinlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Evre 5 KBY hastalarında yetişkinler için LDL kolesterol 100 mg/dl'nin altında tutulacak şekilde tedavi planlanmalıdır. Hastalarda, 100 mg/dl>LDL kolesterol, 200 mg/dl  $\geq$ TG, 130 mg/dl $\geq$  non-HDL kolesterol'ün altına çekmek gerekmektedir. KBY hastalarında ATP3 önerilerine göre, TG düzeyinin akut pankreatit riski bu hastalardaki tam bilinmediği için TG $\geq$  500

mg/dl üzerinde olunca bu hastalarda fiziksel aktivite, alkolün kesilmesi, diyet ve kilo verilmesi yönünde sıkı önerilerde bulunulması gerekmektedir. Eğer ki hastalarda laboratuvar değerinde düşme olmaz ise fibrat ve niasin tedavisi eklenmelidir. Kronik kalp hastalığı açısından hiperlipideminin yüksek mortalitesi mevcuttur(41,42). KBY hastalarında ise bu risk kardiyovasküler hastalar kadar yüksek risk içermektedir. KBY olan hiperlipidemik hastalarda kronik kalp hastalığı riski %20'den fazladır(41,42). Bu hastalar kardiyovasküler olaylar açısından yüksek risklidir. Nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalarda total ve LDL kolesterol düzeyleri yükselebilir(43,44), ağır proteinürisi olanlarda trigliserit de (TG) yükselebilir. Statinlerin KBY hastalarındaki kardiyak olaylardaki olumlu etkileri lipid düzeyini düşürücü etkisinden bağımsızdır(45,46). Statinlerin endotel fonksiyonu, koagülasyon ve plak stabilitesi üzerinde olumlu etkileri mevcuttur.

#### **4.4.4.Sigara Kullanımı**

KDOQI CKD klavuzlarına göre 10 adet çalışmada sigara kullanımının GFH düşüşüne neden olduğu belirtilmiştir. Sigara içimi sonrası endotel fonksiyon bozukluğu gelişmektedir. Endotel homeostazında vazodilatasyon önemli bir fizyolojik mekanizma olup aterosklerozun bu fonksiyonu bozması sonucu koroner arter hastalığına katkıda bulunmaktadır. Sağlıklı bir endotelde antitrombüs, antiinflamasyon ve vazodilatasyon koruyucu etki mekanizmaları vardır. Oksidatif stres sonucu endotel fonksiyon bozukluğu gelişmekte bununla beraber lökosit adezyonu, düz kas proliferasyonu, periferik direnç artışı ve sonunda vazokonstriksiyon ve trombüs oluşmaktadır. Periferik arter hastalığı, inme ve enfarktüs gelişmekte, kardiyovasküler hastalıklar açısından zemin oluşmaktadır. KBY ve hemodiyaliz hastalarında tütün kullanımı ile kardiyovasküler hadise açısından ilişki saptanmıştır(47).

#### **4.5. KBY'Lİ HASTALARDA KARDİYOVASKÜLER OLAYLAR**

Diyabetik olmayan KBY hastaları da KVH açısından risk altındadırlar. Yapılan Framingham Kalp Cemiyeti çalışmasına göre kreatinin seviyesi 1,5–3 mg/dl arasında olan erkek ve 1,4–3 mg/dl arasında olan kadınlarda, KVH oranı erkeklerde %17,9 ve



kadınlarda %20,4 olarak saptanmıştır, ancak bu hastalar ekokardiyografi ile değerlendirildiğinde, oran erkeklerde %27 kadınlarda %31 bulunmuştur(48). Hipertansiyon tespit ve takip programında bazal kreatin değeri 1,7 mg/dl olan bu hastalarda en sık ölüm nedeni olarak (%58) kardiyovasküler hastalıklar ilk sırada yer almaktadır(48).GFH, KBY hastalarında diyabeti olsun ya da olmasın KVH açısından bağımsız bir risk faktörü olarak görünmektedir(49). GFH düşüşü ve artmış proteinüri seviyesi renal hasarla korelasyon göstermektedir. Bu hastalarda yüksek LDL kolesterol, yüksek TG ve düşük HDL(50) kolesterol, yüksek kan basıncı proteinüri ile korelasyon göstermektedir(51). KBY hastalarında diyabetes mellitus kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olup, diyabetik olan KBY hastalarda diyabetik olmayanlara göre KVH riski daha yüksektir. DM başlangıçta damar permeabilitesini artırmakta, sistemik kan basıncını yükseltmekte ve interkapiller basınç regülasyonunda değişikliklerle hemodinamik bir bozukluk oluşturmaktadır. Bunun sonucunda plasma proteinleri glomerüler zarıda birikmekte ve sonrasında renal protein atılımı gelişmektedir. Üriner protein miktarı sadece renal hasar için bir haberci olup, ilerleyen dönemlerde tübülointerstisyel ve glomerüler hasar oluşturmaktadır(52). Proteinüri miktarı göz, kalp ve sinir sisteminde vasküler hasar oluşturmaktadır(53). Mikroalbuminüri dipsitik yöntemi ile idrarda albumin atılımı göstermekte kullanılan bir yöntemdir. Makroalbuminüri ise yüksek düzeyde albumin atılımını hakkında fikir vermektedir. Albumin atılım hızı 30 ile 300 mg/24 saat olduğunda mikroalbuminüri (20 ila 200 mikrogram / dakika) veya 500 mgr/gün üzerindeki protein kaybı proteinüriyi göstermektedir. Diyabetik hastalarda bir takım metabolik bozukluklar kardiyovasküler hastalık riskini artırıp ateroskleroz sürecini hızlandırabilir. Gelişen bu zeminde ise sol ventrikül hipertrofisi (SVH), konjestif kalp yetmezliği, periferik damar hastalığı ve serebrovasküler hastalık gelişmektedir(54). Kardiyovasküler hastalık direkt olarak üriner albumin/protein düzeyini artırabilir.

#### **4.6.KBY ve İNFLAMASYON İLİŞKİSİ**

Ateroskleroz gelişim sürecinde başlangıç endotel fonksiyon bozukluğudur. Endotel fonksiyon bozukluğu 3 kısımdan oluşmaktadır:

1) Endotel hücrelerinin fonksiyon bozukluğu ve damar duvarında vazokonstriksiyon,

2) Trombosit ve damar duvarı etkileşimi sonucunda inflamasyon ve pıhtılaşma faktörlerin aktivasyonu,

3) Damar düz kas hücrelerinin çoğalması şeklinde sıralanabilir.

Endotel hücreleri vasküler sistemde, damar duvarı ve kan arasında sınır çizgisini oluşturmaktadır. Zedelenmiş damar duvarı ve aterosklerotik plaklardaki LDL kolesterol oksitlenmektedir. Endotel bu görevde yer almaktadır. Vasküler hücre adezyon molekül-1 (VCAM-1) ve intersellüler adezyon molekül-1 (ICAM-1) ile okside LDL endotele yapışır. Damar duvarına yapışan monositler, monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ve makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF) gibi mediatörler aracılığı ile subendotelyal bölgeye geçerek sonunda makrofajların oluşumunu sağlamaktadır(55). Biriken makrofajlar orta derece okside LDL'yi yüksek derecede oksitlemekte ve kendi reseptörleri üzerinden LDL'yi içine alarak makrofajın köpük hücrelerine dönüşümünü sağlamaktadır. Sonrasında salgılanan oksijen radikalleri(56) ve inflamatuvar mediatörler sayesinde endotelde hasar oluşur ve vasokonstriksiyon gelişir. Endotel hasarı sonrası trombositler subendotelyal matriksle karşılaşır ve trombosit kaynaklı büyüme faktörleri düz kas proliferasyonuna ve matriks artışına sebep olur(55). Makrofajlar tarafından salınan metalloproteinazlar bağ dokusu yıkımı yaparlar. Ateromdaki lipid yapının üzerine fibröz yapı gelişir ve bu yapının kalınlığındaki artışa göre plak stabilitesi artar.

TNF- $\alpha$  proinflamatuvar sitokin olup okside LDL partiküllerine bağlanır, intima mediada birikerek kompleman sistemini aktive eder ve monositlerin aterosklerotik plağa kemotaksisi sağlanır. Yapılan çalışmalarda ileri evre KBY hastalarında oksidasyon ve inflamasyon beraber artmaktadır(57). Tablo-9'da üremide etkin risk faktörleri belirtilmiştir.

**Tablo 9:** Üremide Aterosklerotik Risk Faktörleri.

Üremik Hastalarda Görülen Diğer Potansiyel Risk Faktörleri	Diyalizle İlgili Faktörler	Genel Populasyon da Aterosklerozla İlişkisi Kanıtlanmış Risk Faktörleri
1-Hiperparatiroidizm, kalsiyum-fosfat çarpımının artması	1-Damar kalsifikasyonu	1-Hipertansiyon
2-Oksidasyon ve glikolizasyon bozuklukları	2-Koagülasyon-fibrinolitik sistem anormallikleri	2-Lipid ve lipoprotein metabolizması ile ilgili bozukluklar
3-Artmış serum homosistein düzeyi	3-Asimetrik Dimetil Arjinin artışı	3-Diyabetes mellitus ve insülin direnci
4-Artmış serum ürik asid düzeyi		4-Sigara
5-Proaterojenik özelliği olan çeşitli faktörlerin lokal aşırı üretimi		
6-Endotel fonksiyon bozukluğu ve/veya hasarı		
7-Anemi		
8-İnflamasyon		

#### 4.7.KBY ve PENTRAXİN-3 İLİŞKİSİ

Pentraxin-3, yaygın kullanılan C reaktif protein (CRP) gibi pentraxin ailesine ait bir proteindir. Pentraxin-3 KBY hastalarında progresyon hakkında kullanılabilir belirtiçlerden bir tanesi olarak görülmektedir Pentraxin-3 proteini uzun pentraxin ailesinde yer alan yeni inflamatuvar belirtiçlerden bir tanesidir(58). CRP'nin aksine karaciğer dışı olarak üretilen ve endotel hücrelerinden sentezi nedeniyle inflamasyon bölgesinde etkin rol aldığı düşünülen belirtiçlerden biridir(59). KBY hastalarında pentraxin-3'ün serum değerleri yüksek bulunmuştur(60). KBY hastalarında özellikle evre 5 KBY hastalarında normal populasyona göre yüksek pentraxin-3 düzeyleri bu hastalarda mortalite ile ilişkisi bulunmaktadır(60).

Pentraxin-3'ün temel yapısal farklılığı 174 aa.'lik aminoterminal grubu içermesidir. İnsan kromozomu 3 bandı q 25'de lokalize olup, 2 intron ve 3 ekzona ayrılmıştır, 3. ekson kısmı pentraxin-3'ü diğer pentraxinlerden ayırır(61). Pentraxin-3 proteinin 381 aa uzunluğunda olup 17 aa'lik bir sinyal grubu içermektedir.

Vasküler endotel ve düz kas hücreleri okside LDL içeren inflamasyon bölgelerinde yoğun miktarda pentraxin-3 sekrete ederler. Bu nedenle kronik böbrek yetmezliğinde kronik inflamasyon durumunda köpük hücrelerini meydana getiren makrofaj ve düz kas hücrelerinden salınan pentraxin-3 seviyesi yükselmektedir. Aterojenik plaklarda serum değerleri önem kazanmaktadır(62). Pentraxin-3'ün en iyi ligand'ı C1q'dur(63). Evre 5 KBY, periton diyalizi ve hemodiyaliz yapılan hastalarda pentraxin-3 düzeyi yüksek seyretmektedir(64). Pentraxin-3 düzeyi hastalarda mortalite ve morbidite açısından bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

#### **4.8.KBY ve FETUİN-A İLİŞKİSİ**

Kalsiyum ve fosfor dengesi için kurulmuş ciddi mekanizmalar olup bunların içinde en önemlilerinden biri fetuin-A'dır. Normal populasyonda serum seviyesi yüksek düzeyde olan ve elektroforezde  $\alpha$ 2 bandında yer alan bir kalsifikasyon inhibitörü proteindir. Tablo 10'de kalsifikasyon inhibitörleri belirtilmiştir.

**Tablo 10:** Kalsifikasyon İnhibitörleri.

KALSİFİKASYON İNHİBİTÖRLERİ	DENEYSEL VE KLİNİK FENOTİP
Fetuin-A (AHSG)	Fetuin-A -/- : Vitamin D veya kalsiyum zengin diyet ile C57BL/6 farelerde yumuşak doku, parenkimal kalsifikasyon, spontan diffüz kalsifikasyon.
Matriks Gla protein (MGP)	MGP-/- fare: ciddi media ve kıkırdak kalsifikasyonu MGP mutasyon (Keutel hastalık tablosu);pulmoner stenoz, vasküler ve kıkırdak kalsifikasyon.
Osteoprotegerin (OPG)	OPG -/- farelerde osteoporoz ve aorta ve renal arter kalsifikasyonu.
Bone morfogenetic protein-7 (BMP-7)	BMP-7 -/- fare: böbrek, iskelet ve göz gelişim bozukluğu. Ateroskleroza mahkûm üremik LDL-reseptör-/- farelerde BMP-7 tedavisi vasküler kalsifikasyonu önler ve vasküler osteokalsin ekspresyonunu azaltır.
ANK	ANK-/- fare: artiküler kalsifikasyon, progresif artrit.
Klotho	Homozigot allel KL-VS; koroner arter hastalığı, erken ölüm.

KBY olan hastalarda kalsiyum inhibitörü olan fetuin-A düzeyi normal popülasyona göre düşük bulunmuştur. Bu parametre CRP ile ters yönde olup KBY'ye bağlı koroner arter kalsifikasyonunda fetuin-A düşük saptanmıştır(65). Son dönem böbrek yetmezliğinde mevcut geleneksel bir takım riskler mevcuttur. Bunlar DM, HT, hiperlipidemi gibi yaygın bilinen risk faktörleri olsa da, bu hastalarda bunlarla açıklanamayan ve mortalite ve morbidite ile bağlantılı oksidatif stres, vasküler kalsifikasyon gibi risk faktörleri de mevcuttur(66). Son dönem böbrek yetmezliğinde ekstraosseöz kalsifikasyon pasif bir süreçten farklı olarak aktif inflamasyon sürecini de içermektedir(67, 68, 69).

Shafer ve arkadaşları(70) farelerde yapılan deneylerde AHSG(fetuin-A) eksikliği olan farelerde yaygın kalsifikasyon olduğunu tespit etmiştir, bunun sonucunda fetuin-A'nın ektopik kalsifikasyon inhibitörü etkisinden söz etmiştir. Ayrıca Ketteler ve arkadaşlarının (71) yaptığı araştırmada hemodiyaliz hastalarının düşük fetuin-A düzeyi tespit edilenlerinde normal ve yüksek düzey olanlara göre daha kötü sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. KBY hastalarında inflamasyonda düşük fetuin-A düzeylerinin etkili olduğu söylene de, bunun dışında etkili 4 farklı gen polimorfizminin de etkili olduğu düşünülmektedir(72). Bunlara

nonsynonymous geni denilmektedir. Ayrıca fetuin-A'nın makrofajlardan sitokin salınımı(73) ve TNF 'ye karşı koruyucu etkisinin olduğunu belirtilmektedir. Karaciğerde sentez edilen fetuin düzeyinin beslenme ilişkisi tam bilinmemektedir. Peter Stenvinkel ve arkadaşlarının (74) yapmış olduğu araştırmada diyabetik KBY hastalarında fetuin-A düzeyi nondiyabetik hastalara göre daha düşük bulunmuştur. Bu hastalarda belirgin olarak 256 Ser ve 256Thr aleli üzerinde durulmuş olup 256 Ser aleli içeren grupta fetuin-A düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu da göstermektedir ki KBY hastalarında proaterojenik etkisi olan düşük fetuin-A düzeyinin, 256Ser geni içeren hastalarda kardiyovasküler mortalite açısından yüksek risk altındadır. DM karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması ile ilişkili kronik metabolik bir hastalıktır. DM'de obezite, artan insülin direnci , lipid metabolizma bozuklukları ve yağlı karaciğer tablosu gelişmektedir. Bu kişilerde yağ dokudan salınan sitokinler ve proinflamatuvar mediyatörler subklinik bir inflamasyona sebebiyet vermektedir. Obezite, DM ve metabolik sendromlu hastalarda düşük fetuin-A seviyesi ile anjiogenezis arasında bağlantı tespit edildiğini belirten çalışmalar mevcuttur. Tip II DM ve obezitenin düşük fetuin-A seviyesi ile uyumlu olarak anjiogenezis nedeniyle koroner ve periferik damar hastalıklarına zemin hazırladığı belirlenmiştir. Bunun ise morbidite ve mortalite açısından risk faktörü olduğu düşünülmüştür. Fetuin-A tirozin kinaz ve insülin reseptör substrat-I (IRS-I) otofosforilasyonunu bloke etmek yoluyla, insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini inhibe edebilir. Böylelikle insülin direnci düşük dereceli bir inflamasyona neden olabilir(146,147). Yapılan bazı çalışmalarda fetuin-A insülin direnci (75,76) metabolik sendrom(77) ve tip II DM(78) açısından risk faktörü olduğu belirtilmiştir.

#### **4.9.KBY ve KARDİYOVASKÜLER ETKİLERİ**

Uzun zamandır bilinmektedir ki, üremik hastaların valvüler plaklardaki kalsifikasyon düzeyi üremik olmayan hastalara göre daha fazla ve ağırdır(79). Hemodiyaliz ve prediyaliz hastalarında arter sertliğindeki artış klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak hastalarda ölüm riskinin arttığını göstermektedir. Mourad ve arkadaşları (79) arteriyel sertliğin, hafif-orta derece böbrek yetmezliği olan hastalarda kreatinin klirensindeki azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. KBY hastalarında kardiyovasküler hastalık spektrumu, sol ventrikül hipertrofisi ve

dilatasyonu, iskemik kalp hastalığı ve periferik damar hastalığını içermektedir(80). Artmış sol ventrikül kitlesi, orta derecedeki KBY hastalarında bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir(81, 82, 83, 84, 85). Normal koroner arterlere rağmen sol ventrikül kitlesindeki artış, iskemik kalp hastalığı sıklığının artırma potansiyeline sahiptir(86,87). Sol ventrikül duvar kalınlığına göre 3 adet sol ventrikül hipertrofisi modeli mevcuttur. Tablo-11’de LVH çeşitleri gösterilmiştir.

**Tablo 11:** Sol ventrikül hipertrofisi modelleri.

<b>Konsantrik Remodelling (Yeniden Şekillenme)</b>	<b>Konsantrik Sol Ventrikül Hipertrofisi</b>	<b>Ekzantrik Sol Ventrikül Hipertrofisi</b>
1.Konsantrik remodeling’de ventriküler hacimde anlamlı artış olmaksızın duvar kalınlığı artabilir. Böylece duvar stresi minimal olur ve sistolik fonksiyon korunur ama diyastolik fonksiyon bozulur.	1.Duvar kalınlığı artmış, 2.Sol ventrikül kitlesi artmış, 3.Sol ventrikül diyastolik hacmi normal olan ventrikülü tarif eder.	1.Normal veya azalmış duvar kalınlığı, 2.Artmış sol ventrikül kitlesi, 3.Diyastolik hacimde artışla birlikte olan ventrikülü ifade eder. Hacim yükü ile ilişkilidir.

Yüksek mortalite nedeniyle sol ventrikül hipertrofisinin önlenmesinde hipervolemi, hipertansiyon ve anemi gibi risk faktörlerinin dikkatli tedavisi gerekmektedir. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda sistolik fonksiyon bozukluğunda iyileşme gözlense de ventrikül kitlesinde azalma gözlenmemektedir(88). Burada üzerinde durulması gereken önemli bir tanımlama daha vardır. Bu tanımlama kardiyorenal sendromlardır.

Kardiyorenal sendromlar böbrek ve kalbin birbirini karşılıklı olarak akut ve kronik hadiselerle etkileyebilme durumudur(Acute Dialysis Quality Initiative).

**Tablo 12:** Kardiyorenal sendromlar.

TİP1	Akut kalp yetmezliği akut böbrek hasarına yol açar.
TİP2	Kronik kardiyak fonksiyon bozukluğu(KKY) ilerleyici böbrek hasarına yol açar.
TİP3	Ani ve primer böbrek fonksiyonunda kötüleşme (renal iskemi veya glomerülonefrit) akut kardiyak fonksiyon bozukluğua sebep olur.
TİP4	Primer KBY kardiyak fonksiyon bozukluğua (koroner kalp hastalığı, KKY, aritmi) yol açar.
TİP5	(Sekonder nedenler) Akut ve kronik sistemik hastalıklar (sepsis, DM vs...) hem kardiyak hem de renal disfonksiyona neden olur.

Tip I kardiyorenal sendromda, kötüleşme hızlı gelişir. Akut dekompanse kalp yetmezliği, kardiyojenik şok, sağ kalp yetmezliği ve korunmuş sol ventriküllü hipertansif pulmoner ödem gibi tablolardan oluşabilir. Sık görülen KRS nedenlerinden bir tanesidir. Burada ilk dikkat edilmesi gereken akut kalp yetmezliğinde böbrek fonksiyonlarının bozulacağıdır. Tip I kardiyorenal sendromda ikinci önemli bozukluk diüretik tedavisine yanıt yetersizliğidir. Bunun sonucunda artmış sodyum retansiyonu ve renal sodyum atılımında azalma vardır(89).

Tip II kardiyorenal sendromda, kronik kardiyak etkiler söz konusudur. Böbrek fonksiyonlarındaki kötüleşme uzun hastane yatışları ile ilgili olup, hafif düzeyde GFH düşüşü mortalite ve damar hastalığı şiddetini artırmaktadır(90,91). Kötüleşen böbrek fonksiyonu ile ilişkili temel etken azalmış renal perfüzyonun uzun süre devam etmesidir. Düşük GFH'li hastalarda New York Kalp Cemiyetine göre kalp yetmezliği ve sol ventrikül yetmezliği daha kötü prognozludur.

Tip III kardiyorenal sendromda, kötüleşme anidir. Primer nedenlere yani böbrek ve kalp kaynaklı nedenlere bağlı olarak gelişir(akut koroner sendrom ve glomerülonefrit gibi...). Tip1 'e göre daha az sıklıkla görülmektedir. Hastane ve



yoğun bakımda yatan hastalarda sıklıkla görülen akut koroner sendrom sebebidir. Hastaneye yatan hastaların %9'unda saptanmıştır(92). Sıvı yükünde artış pulmoner ödem ve hiperkalsemiye sekonder ani kalp durması görülebilir. Artan üremik maddeler miyokard depresyonunu (93) ve perikarditi (94) tetikler. Elektrolit dengesizliğine bağlı asidemi ve sonucunda negatif inotropik etki (95) ortaya çıkabilir, aritmi sonrasında iskemik böbrek ve inflamasyon gelişir.

Tip IV kardiyorenal sendromda, primer bir böbrek hasarı mevcut olup (kronik glomerüler hastalık gibi...) SVH, diyastolik fonksiyon bozukluğu ve kalp fonksiyonlarında azalma söz konusudur. Evre 5 KBY'si olan kişilerde ölümlerin % 50'sinden fazlası kardiyovasküler hastalık sebeplidir. Evre5 KBY olan bireylerde akut koroner hadise sonucunda 2 yıllık mortalite % 50'dir(96). Bu durumun tersine normal popülasyonda ise 10 yıllık mortalite % 25 seviyesindedir.

Tip V kardiyorenal sendromda, akut ve kronik hadiseler hem böbrek hem de kalp sorunlarına neden olmaktadır. Yeterli sistemik bilgi yoktur. Daha fazla organ hasarı ile mortalite yükselebilir. Tek bir yerden başlayan hastalık, kalp ve böbrek hasarı yapabilir (sepsis, diyabet, amiloidoz, sistemik lupus eritematosus, sarkoidoz gibi...). Akut gelişen olaylarda sepsis ciddi bir şekilde her iki organı etkileyebilir. Derin miyokard depresyonu yapan akut koroner hadiselerle neden olabilir. Burada TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar mediatörler de ekilidir (97), etkilenen organlar kısır döngü içinde birbirlerine zarar vermektedirler.

#### **4.10.KBY ve AORT SERTLİĞİ**

Aortun her ejeksiyonu esnasında, damar duvarındaki basınca karşı esneyebilme yeteneğinin bozulmasıdır. Kronik böbrek yetmezliğinde, DM ve ateroskleroz durumlarında büyük arterlerde esneyebilme yeteneği kaybolabilir (98). Arter duvarında bulunan düz kas hipertrofisi, kollajen artışı ve elastin miktarındaki azalma sertlikten sorumludur. Arter duvarındaki esneyebilme gücü ve sertliği kollajen /elastin oranının artması ile azalır. İnflamasyon ve lümen için basınç artışı kollajen sentezine katkıda bulunur. Bu tür vasküler damarlarda bulunan kollajen tipi, tip 1 ve 3' tür. Kardiyak basınca en etkili yapı elastindir. Elastin çözünür olmayıp sistol ve diyastoldeki vasküler sistemin genişleyebilme kapasitesinden sorumludur(99).

Elastinler ise çapraz bağlarla birbirine bağlı durumdadır. Bu bağlar inflamasyon ve zedelenme ile bozulursa arteriyel sertlik artar. KBY hastalarındaki arteriyoloslkleroz, arter esnekliğinde azalmayla birlikteliği yaygın bir durum olup sistolik ve nabız basıncında artış olur. SVH (sol ventrikül hipertrofisi) bağlı olarak miyokartta oksijen tüketimi artar ve sonrasında kalp yetmezliği tablosu gelişebilir. Genel olarak son dönem böbrek hastalarının önemli bir kısmında diyastolik fonksiyon bozukluğu bulunur. Sol ventrikül dolum fazının %80 kadarı diyastolde gerçekleşmektedir. İki çeşit ekokardiyografi yöntemi bulunmaktadır, bunlar;

1-Transtorasik ekokardiyografi

2-Transözefagial ekokardiyografidir.

Ekokardiyografi kullanım alanları geniş olup bunlar kabaca üfürüm, doğal kapak darlıklarında, doğal kapak yetersizliklerinde, mitral kapak prolapsusunda, doğal kapak infektif endokarditlerinde, protez kapak kontrolünde, protez kapak fonksiyon bozukluğu ve endokarditinde kullanılmaktadır. Sol ventrikül sistolik fonksiyon kontrolü en sık ekokardiyografi kullanım sebebidir. Duvar kalınlığı ölçümü, ejeksiyon fraksiyon ölçümü, hacim ölçümleri, sistol ve diastol sonu sol ventrikül ölçümleri M Mod ekokardiyografi ile yapılmaktadır.

Ekokardiyografide bir takım ölçüm parametreleri mevcuttur. Aort kapağının kapanması ve mitral kapağın kapanması arasındaki zaman aralığı izovolumetrik relaksasyon zamandır (IVRT). Mitral kapağın açılması ile birlikte yüksek basınçtaki kan, atriumdan ventriküle yüksek hızda dolar ve buna erken doluş fazı(E dalgası) denir. Ventriküler kompliyansa bağlı olarak E dalgasının en yüksek hızından en düşük hızın olduğu yer arasındaki zaman deselerasyon zamandır(DT)(100). DT kan akım hızı ve kalp hızından bağımsız olarak ventriküldeki sistolik fonksiyonu bozuk hastalarda ventrikül dolum fonksiyonunu gösterir. Sonrasında yavaşlayan kan akım hızı geç dönemde atriyumun kontraksiyonu ile geç dönemin en hızlı dolum zamanına ulaşır ki buna A dalgası denilmektedir. Diastolik fonksiyon bozukluğu 3 tipe ayrılmaktadır

Bunlardan en sık görülen E dalgasının artması ve A dalgasının azalmasıdır, burada sol ventrikül relaksasyonu normale göre daha yavaş olup sol atriumdan sol ventriküle gradiyenti azaltarak E dalgası artmakta ve dalga kısalmaktadır. E/A oranı

yükselir(101,102). Relaksasyon bozukluğu ile restriktif bozukluk arasında bulunan pseudonormalizasyon dönemi geçiş dönemidir. Hastalarda E ve A dalgaları normal ancak ventrikülde relaksasyon bozuk olduğu için, atrium basıncındaki artışı kan akım hızını normalize eder(103,104).

Diğeri ise restriktif tip dolum bozukluğu olup, sol ventrikülün erken doluş hızının ve erken dolum basıncının artması sonucu oluşur. Burada sol ventrikül kompliyansında aşırı artış vardır ve deselerasyon zamanı kısalmıştır. E/A dalgasının oranı 2'nin üzerinde ise sol ventrikül dolum basıncının normal olduğunu gösterir(105).

Normal popülasyonda olduğu gibi sistolik fonksiyon bozukluğu ve ejeksiyon fraksiyonu düşüklüğü sağkalım açısından kötü prognostik faktörlerdendir. Sol ventrikül için klinik tanı ekokardiyografi ile doğrulanmalıdır. Ekokardiyografi sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, sol ventrikül hipertrofisi ve pulmoner arter sistolik basıncı hakkında bilgi verir.

Artan arteriyel sertlik indeksi sistolik kan basıncında artış, sol ventrikül ardyükünde artış ve diyastolik kan basıncında düşme gerçekleştirebilir ve koroner perfüzyon da (106,107) buna bağlı olarak değişir. Arteriyel duvar sertliği diyabete ve KBY'ye bağlı olarak artar ve mortalite ve morbidite açısından bağımsız bir risk faktörü oluşturur. Ayrıca aortik sertlikteki artış sol ventrikül hipertrofisine de katkıda bulunur(108). Böylelikle artmış aortik sertlik indeksi kardiyovasküler hastalıklar açısından morbidite ve mortalite riski içermektedir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### 5.1.HASTALAR

Bu projeye etik kurul onayı alındıktan sonra 155 nolu proje olarak 25.11.2010'da başlanmıştır. Çalışma toplam üç grup üzerinden yürütülmüştür. Birinci grup bilinen diyabet, böbrek ve kalp fonksiyon bozukluğu olmayan gönüllülerden seçilmiştir. İkinci grupta ise diyabeti bulunmayan ve kreatinin klirensi  $<60$  ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan ancak diyaliz aşamasına gelmemiş bireyden oluşmaktadır. Üçüncü grup ise diyabeti ve kreatinin klirensi  $<60$  ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan diyalize girmeyen bireylerden oluşmaktadır. Tüm bireyler hipertansiyon, hiperlipidemi, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı açısından sorgulanmıştır.

#### 5.1.1.Birinci grup

Hastalar Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji ve Dahiliye Polikliniği'ne herhangi bir sebeple başvuran ve yapılan tetkikler sonrasında böbrek fonksiyon bozukluğu veya sistemik bir hastalığı olmayan kişilerden seçilmiştir. Bu grupta 17'si kadın, 23'ü erkek toplam 40 kişi bulunmaktadır ve yaş ortalaması 53,35 yıldır.

#### 5.1.2.İkinci grup

Hastalar Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji ve Dahiliye Polikliniğinde takipli veya ilk defa başvuran kreatinin klirensi  $<60$  ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> diyabetik olmayan ve henüz diyaliz aşamasında bulunmayan prediyaliz hastalarından oluşmaktadır. Bu grupta 17'si kadın 23'u erkek toplam 40 kişi bulunmaktadır ve yaş ortalaması 56,03 yıldır. Diyabetik olmayan KBY grubunda 30-60 ml/dk aralığında 24 kişi, 15-30 ml/dk aralığında 16 kişi mevcuttur. Diyabetik olmayan KBY grubunda glomerüler filtrasyon hızının en düşük olduğu değer 15 ml/dk, en yüksek olduğu değer ise 58 ml/dk'dır.

### 5.1.3. Üçüncü grup

Hastalar Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji ve Dahiliye Polikliniğinde takipli veya ilk defa başvuran kreatinin klirensi  $<60$  ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> diyabetik olan ve henüz diyaliz aşamasında bulunmayan prediyaliz hastalarından oluşmaktadır. Hastaların yaş ortalaması 57,15 yıl olup 16 kadın, 24 erkekten oluşmaktadır. Diyabetik olan KBY grubunda 30-60 ml/dk aralığında olan 26 kişi 15-30 ml/dk aralığında olan 14 kişi mevcuttur. Diyabetik olan KBY grubunda glomerüler filtrasyon hızının en düşük olduğu değer 15 ml/dk, en yüksek olduğu değer ise 59 ml/dk'dır.

Tüm gruplarda bireylerin seçimi aşağıda belirtilen kriterlere göre yapılmıştır.

1. Klinik ve laboratuvar olarak gösterilmiş kardiyovasküler olmaması.
2. Klinik ve laboratuvar olarak gösterilmiş serebrovasküler hastalığı olmaması.
3. Klinik ve laboratuvar olarak gösterilmiş periferik arter hastalığı olmaması.
4. Klinik ve laboratuvar olarak gösterilmiş aktif infeksiyon olmaması.
5. Klinik ve laboratuvar olarak gösterilmiş aktif inflamatuvar hastalık olmaması.
6. Bilinen malignitenin olmaması.
7. Klinik ve laboratuvar olarak gösterilmiş akut böbrek yetmezliği ve şüphesinin olmaması.
8. Kontrast madde maruziyetinin olmaması.
9. Hemodinamik instabilitenin olmaması.

Hastalara ve kontrol grubuna Helsinki Deklerasyonunda belirtilen kriterlere göre bilgi verildikten sonra onay formu imzalatıldı ve alındı. Hastaların ve kontrol grubunun MDRD formülüne  $GFH (mL/dk/1.73 m^2) = 186 \times (Scr)^{-1.154} \times (Yaş)^{-0.203} \times (0.742 \text{ kadınsa})$  göre ve 24 saatlik idrar da kreatinin klirensine göre glomerüler filtrasyon hızı hesaplandı. Hastaların boy ve kilosu ölçüldükten sonra Kilo(kg)/ boy (m)<sup>2</sup> formülüyle vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Hastaların oturur pozisyonda minimum 5 dakikalık dinlenme sonrası kan basınçları ölçüldü, tansiyon arteriyeli  $>140/90$  mm/Hg olanlar ve resmi kayıtlarda antihipertansif ilaç kullandığı tespit edilenler hipertansif hasta olarak kabul edildi. Lipid düzeyleri NCEP-ATP

kriterlerine göre belirlendi, ayrıca daha önceden lipid düşürücü ilaç kullananlar hiperlipidemik olarak kabul edildi.

## **5.2.LABORATUVAR ANALİZLERİ**

Hasta ve kontrol gruplarının kanları olan fetuin-A, TNF- $\alpha$ , IL-1  $\beta$  kanları jelli biyokimya tüplerine alındıktan sonra en az 12 saatlik açlık sonrası sabah saat 08,00'de 7 dakika 4000 devir/dakika hızla çevrilerek serumları ayrıştırıldıktan sonra tümü birlikte çalışılmak üzere -80 °C saklandı. Hasta ve kontrol grubunda pentraxin-3 kanları EDTA hemogram tüplerine 12 saatlik açlık sonrası sabah saat 08,00'de alındıktan sonra 7 dakika 4000 devir/dakika hızla çevrilerek plazması ayrıştırıldıktan sonra tümü birlikte çalışılmak üzere -80°C derecede saklandı. Pentraxin R&D Quantikine TSG 14 Elisa kiti ile çalışılmıştır. Fetuin-A ise Biovendor elisa kiti ile çalışılmıştır. TNF $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  ise E-Bioscience platinum elisa kitleri ile çalışılmıştır.

## **5.3.KULLANILAN YÖNTEMLER**

- a) Sodyum, potasyum ve klor; iyon selektif elektrod yöntemiyle,
- b) CRP; immünoturbidimetrik yöntemle,
- c) Tam kan; flow sitometrik yöntemle,
- d) Açlık kan şekeri, kreatinin, total protein, albümin, serum lipitleri; enzimatik kolorimetrik yöntemle,
- e) Üre/BUN; kinetik UV fotometrik yöntemle (BUN: mg/dl Üre x 0,467), AT ve ALT değeri YV fotometrik yöntemle,
- f) Sodyum, potasyum ve klor; iyon selektif elektrod yöntemi,
- g) Glomerüler filtrasyon hızı MDRD formülü kullanıldı.

#### 5.4.KULLANILAN CİHAZLAR

- a) Biyokimya Roche Cobos (6000–8000) cihazı,
- b) Tiroid fonksiyon testleri Roche Cobos (6000–8000) cihazı,
- c) PTH Roche Cobos (6000–8000) cihazı,
- d) Anemi parametreleri(vitamin-b 12,folat, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin) Roche Cobos 8000 cihazı,
- e) Tam kan: Siemens Advia 2120 cihazı ile çalışılmıştır.

#### 5.5.TRANSTORASİK EKOKARDİYOGRAFI

Kriterlere uyan hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ekokardiyografik olarak aortik serlik ve kalp fonksiyonları değerlendirildi. Bu araştırmada EKO cihazı olarak Vivid 7 Ekokardiyografi cihazı kullanıldı. Parametreler 2–5 MHz probu ile hastaların sol-yan pozisyonda tekrarlanan en az 3 ölçüm sonrası ortalamaları alınarak hesaplandı. Gruplara doku doppler ve konvansiyonel doppler yapılarak rutin parametrelerden olan E ve A dalgaları ile IVRT ve deselerasyon zamanına bakıldı. Teichholz yöntemiyle ejeksiyon fraksiyonu ölçüldü. Aralıklı dalga Doppler değerlendirme için, apikal 4-boşluk görüntüde örnekleme volümü mitral yaprak uçları seviyesine konarak mitral akım parametreleri alındı. Ayrıca hastaların aort sistolik çapı ve aort diyastolik çapları ölçüldü. Aortic Sertlik Index: =  $\ln \frac{(SBP/DBP)}{(AoS - AoD)/AoD}$  formülüne hesaplandı.

#### 5.6.İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

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

**Tablo 13:** Tüm Grupların Genel Özellikleri

ÖZELLİK	KONTROL (n: 40)	KBY+DM- (n:40)	KBY+DM+ (n:40)	P DEĞERİ
Yaş (yıl)	53,35±11,21	56,05±13,90	57,15±10,29	0,330
Cinsiyet (E/K)	23/17	23/17	24/16	0,966
HT (var/yok)	<b>6/34</b>	<b>32/8</b>	<b>23/17</b>	<b>0,0001*</b>
Sigara (var/yok)	14/26	12/28	12/28	0,888
Sigara süresi	9,21±3,76 (n:14)	10,0±3,3 (n:12)	9,91±3,14 (n:12)	0,813
KBY süresi (ay)	-	43,15± 17,48	44,02±22,26	0,874
Ağırlık (kg)	<b>76,4± 5,8</b>	<b>70,2±5,2</b>	<b>69,4±5,5</b>	<b>0,0001*</b>
Boy (cm)	168,6±6,7	166,9±7,3	166,5±7,2	0,553
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	<b>26,9±2,6</b>	<b>25,4±3,3</b>	<b>25,1±3,1</b>	<b>0,007*</b>
SKB (mm/Hg)	<b>114±7</b>	<b>127,2±11</b>	<b>130,8±11</b>	<b>0,0001*</b>
DKB (mm/Hg)	79,5±7,8	79,7±9,4	77,7±8	0,269
Nabız sayısı	76,92±13,17	73,55±9,9	74,22±13,0	0,424
Nabız basıncı	<b>34,50±10,84</b>	<b>47,50±9,67</b>	<b>53,17±10,22</b>	<b>0,0001*</b>
Ortalama arteriyel basınç	<b>91,0±5,60</b>	<b>95,58±8,87</b>	<b>95,42±7,75</b>	<b>0,010*</b>
Diyabet süresi (yıl)	-	-	12,70±4,52	-

Tablo 13’te tüm grupların genel özellikleri verilmiştir. Gruplararası yaş, cinsiyet, sigara, boy, diyastolik kan basıncı, nabız sayısı, sigara içip içmeme ve sigara süresi açısından benzer bulunmuştur. Gruplararası hipertansiyon varlığı, KBY süresi, ağırlık, vücut kitle indeksi, sistolik kan basıncı, nabız basıncı, ortalama arteriyel basınç açısından anlamlı farklılık tespit edildi ( $p<0.005$ ).

**Tablo 14:** Hasta Gruplarındaki KBY Etiyolojisi

	KBY+DM-(n:40)		KBY+DM+ (n:40)	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)
DM	0		40	(%100)
HT	19	(%23,75)	0	
Glomerülonefrit	16	(%20)	0	
Polikistik Böbrek hastalığı	1	(%1,25)	0	
Ürolojik problemler	2	(%2,5)	0	
Bilinmeyen	2	(%2,5)	0	

Hastaların KBY etiyojilerine bakıldığında (Tablo 14) diyabetik olmayan grupta KBY'nin en sık nedeni 19 kişi ile hipertansiyon(%23,75) olup, ikinci en sık neden 16 kişi ile glomerülonefritlerdir(%20). Diyabetik olan KBY grubunda ise grubun tamamında KBY nedeni diyabet olan hastalar seçilmiştir.

**Tablo 15:** Tüm Grupların İlaç Dağılımı

	KONTROL (n:40)		KBY+DM- (n:40)		KBY+DM+ (n:40)	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
KKB	2	(%1,66)	8	(%6,64)	4	(%3,32)
ACE/ARB	6	(%4,98)	26	(%21,58)	22	(%18,26)
Kalsiyum içeren ilaçlar	0	-	11	(%9,13)	14	(%11,62)
Sevalemer	0	-	5	(%4,15)	5	(%5,18)
1,25(OH) <sup>3</sup> D	0	-	4	(%3,32)	17	(%14,11)
Statin kullanımı	7	(%5,81)	28	(%23,24)	30	(%24,9)
Fibrat kullanımı	0	-	5	(%4,15)	6	(%4,98)

Tablo 15'te ilaç dağılımı verilmiştir. Kontrol grubunda en sık kullanılan ilaç % 5,81 ile statin kullanımıdır. Diyabetik olmayan KBY grubunda % 23,24 ile statin kullanımı mevcuttur. Fibrat kullanımı ise % 4,15'tür. Bu grupta % 21,58 ile ACE/ARB'dir. Diyabetik olmayan KBY grubunda vitamin D kullanımı %3,32 Diyabetik KBY grubunda ise statin tedavisi alan kişi oranı %24,9'tür. Diyabetik KBY grubunda antihipertansif olarak ACE/ARB % 18,26 oranında alınmaktadır. Diyabetik KBY grubunda vitamin D kullanım oranı %14,11'dir.

**Tablo 16:** Tüm Grupların Karşılaştırmalı Laboratuvar Değerleri

	<b>KONTROL</b>	<b>KBY+DM-</b>	<b>KBY+DM+</b>	P Değeri	P Değerleri (Alt grup analizleri)		
	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>Grup 3</b>		Gruplar arası	(1-2)	(1-3)
	<b>Ort ± ss</b>	<b>Ort ± ss</b>	<b>Ort ± ss</b>				
WBC (K/ $\mu$ L)	7,80 ± 2,11	7,58 ± 2,48	8,18 ± 2,14	0,316	0,419	0,351	0,161
Hb (gr/dl)	14,06 ± 1,4	11,5 ± 1,5	11,2 ± 1,5	<b>0,0001*</b>	<b>0,0001*</b>	<b>0,0001*</b>	0,806
Htc (%)	42,8 ± 3,9	34,8 ± 4,8	35,0 ± 5,0	<b>0,0001*</b>	<b>0,0001*</b>	<b>0,0001*</b>	0,979
AKŞ (mg/dl)	93,9 ± 12,2	95,0 ± 8,6	149,0 ± 66,9	<b>0,0001*</b>	0,134	<b>0,0001*</b>	<b>0,0001*</b>
Kreatinin (mg/dl)	0,70 ± 0,13	2,16 ± 0,85	2,14 ± 1,06	<b>0,0001*</b>	<b>0,0001*</b>	<b>0,0001*</b>	0,221
GFH-MDRD (ml/dk)	113,40±20,6	34,6 ± 12,5	37,60±15,4	<b>0,0001*</b>	<b>0,0001*</b>	<b>0,0001*</b>	0,315
24 Saatlik idrarda k.k. (ml/dk)	116,32±21,4	34,7± 12,8	37,19±16,2	<b>0,0001*</b>	<b>0,0001*</b>	<b>0,0001*</b>	0,298
Albumin (g/dl)	4,28 ± 0,28	3,95 ± 0,45	3,91 ± 0,36	<b>0,0001*</b>	<b>0,0001*</b>	<b>0,0001*</b>	0,286
Ürik asit (mg/dl)	5,43 ± 1,19	6,48 ± 1,76	6,93 ± 1,46	<b>0,0001*</b>	<b>0,005*</b>	<b>0,0001*</b>	0,115
CRP (mg/dl)	0,37 ± 0,32	0,51 ± 0,38	0,63 ± 0,63	<b>0,053</b>	<b>0,037*</b>	<b>0,035*</b>	0,843
Total kol (mg/dl)	183,5±46,4	199,5 ± 58,8	199,6±42,2	0,179	0,191	0,063	0,878
LDL kol (mg/dl)	98,17±28,9	113,8 ± 32,9	119,1±38,7	<b>0,004*</b>	<b>0,006*</b>	<b>0,003*</b>	0,878
TG (mg/dl)	113,7±65,1	169,3 ± 68,2	160,0±56,4	<b>0,028*</b>	<b>0,026*</b>	<b>0,017*</b>	0,700

**Tablo 16:** Tüm Grupların Karşılaştırmalı Laboratuvar Değerleri

HDL kol (mg/dl)	46,8 ± 11,0	41,3 ± 14,0	40,3 ± 13,8	<b>0,014*</b>	<b>0,049*</b>	<b>0,003*</b>	0,580
PTH (pg/ml)	36,4 ± 12,5	103,8 ± 47,3	127,4 ± 58,2	<b>0,0001*</b>	<b>0,0001*</b>	<b>0,0001*</b>	0,353
ALP (IU/L)	65,2 ± 13,6	114,6 ± 53,3	139,8±131,3	<b>0,0001*</b>	<b>0,0001*</b>	<b>0,0001*</b>	0,321
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	24,8 ± 1,5	23,7 ± 2,6	23,7 ± 3,5	0,283	0,089	0,326	0,850
Ferritin (ng/dl)	191,0±101,9	150,9±109,9	134,9±109,3	<b>0,005*</b>	<b>0,035*</b>	<b>0,001*</b>	0,624
Demir (ug/dL)	89,9 ± 50,5	83,8 ± 63,5	78,7 ± 15,5	0,140	0,111	0,607	0,072
DBK (ug/dL)	221,9±91,4	296 ± 155,5	308,9±87,3	<b>0,0001*</b>	<b>0,016*</b>	<b>0,0001*</b>	0,904
Ca (mg/dl)	9,1 ± 0,3	9,1 ± 0,5	9,1 ± 0,4	0,494	0,296	0,313	0,942
P (mg/dl)	3,0 ± 0,4	3,4 ± 0,7	3,4 ± 0,8	<b>0,023*</b>	<b>0,010*</b>	<b>0,030*</b>	0,958
CaxP	27,76 ±4.05	31.82 ±7.22	31.91 ±8.42	<b>0.100*</b>	<b>0.013*</b>	<b>0.021*</b>	0,998
KBY süresi (ay)	-	43,15± 17,48	44,02±22,26	0,874	-	-	-
Vitamin B12 (pg/ml)	352,0±206,0	287,7± 129,0	289,6±135,1	0,456	0,356	0,222	0,920
Folat (ng/ml)	12,02±3,1	10,5±3,8	10,8±3,7	0,061	<b>0,023*</b>	0,081	0,710
Proteinüri (mgr/dk)	2.03	862,6±984,3	1013,9±1210,1	0,927	<b>0,0001*</b>	<b>0,0001*</b>	0.734
Magnezyum (mg/dl)	2,02±0,27	2,09±0,39	2,07±0,28	0,292	0,235	0,129	0,977
Sodyum (mmol/l)	140,7±2,1	139,3±2,4	139,5±3,5	<b>0,038*</b>	<b>0,010*</b>	0,077	0,705
Potasyum (mmol/l)	4,3±0,3	4,3±0,5	4,2±0,4	0,358	0,205	0,229	0,892
25(OH)D3	42,4±9,8	26,1±10,9	25,7±9,3	<b>0,0001*</b>	<b>0,0001*</b>	<b>0,0001*</b>	0,927

Tablo-16’da tüm gruplardaki laboratuvar değerlerine bakıldığında beyaz küre sayısı tüm grupta benzer bulunmuştur.Hemoglobinin değeri bakımından her iki hasta

grubunda Hb değeri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Hasta grupları arasında ise Hb değeri benzer bulunmuştur. Hematokrit değeri yine hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. Açlık kan şekeri diyabetik KBY grubunda, kontrol grubu ve diyabetik olmayan KBY grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Kreatinin değeri kontrol grubunda her iki hasta grubuna göre anlamlı düşük bulunmuş olup hasta gurpları arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. GFH-MDRD değerleri hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır. 24 saatlik idrarda kreatinin klerensi hasta gruplarında, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük saptanmıştır, ancak diyabetik olan KBY ve diyabetik olmayan KBY grupları arasında farklılık saptanmamıştır. Albumin hasta grubunda kontrole göre anlamlı düşük saptanmıştır. Ürik asit değeri hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmiş olup, hasta grupları arasında anlamlı farklılık yoktur. CRP hasta gruplarında kontrole göre daha yüksek saptanmıştır. Total kolesterol seviyesi tüm gruplarda benzer bulunmuştur. LDL kolesterol seviyesi kontrol grubuna göre hastalarda yüksek bulunmuştur. TG değeri diyabetik ve diyabetik olmayan KBY grupların da kontrole göre daha yüksek saptanmıştır. HDL kolesterol kontrol grubunda her iki hasta grubuna göre yüksek bulunmuştur. HDL kolesterol diyabetik olmayan KBY grubunda diyabetik olan KBY grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. PTH düzeyi hastalarda kontrollere göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Ancak hasta grupları arasında PTH seviyesi benzer saptanmıştır. ALP değeri her iki hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit olup, hasta grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bikarbonat seviyesi tüm gruplarda benzerdir. Ferritin düzeyi kontrol grubunda her iki hasta grubuna göre yüksek saptanmıştır. Ayrıca diyabetik KBY grubunda diyabetik olmayan KBY grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Demir, folat ve vitamin B12 seviyesi hasta ve kontrol gruplarında benzer saptanmıştır. Demir bağlama kapasitesi hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derece yüksek saptanmıştır. Kalsiyum, magnezyum ve potasyum seviyesi tüm gruplarda benzer saptanmıştır. Fosfor seviyesi kontrol grubuna göre diyabetik olan ve diyabetik olmayan KBY gruplarında yüksek tespit edilmiş olup anlamlı farklılık gözlenmiştir. CaxP çarpımına bakıldığında hasta gruplarında kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlı olmak üzere yüksek çıkıştır ancak hasta grupları arasında farklılık yoktur. Hasta grupları arasındaki KBY süresi arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Proteinüri hasta

gruplarında kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Ancak hasta grupları arasında anlamlılık farkı yoktur. 25(OH) D3 seviyesi her iki hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük tespit edilmiş olup, hasta grupları arasında anlamlı farklılık yoktur.

**Tablo 17:** Tüm Grupların İnflamasyon Belirteçleri

	KONTROL	KBY+DM-	KBY+DM+	P değeri	P Değerleri (Alt grup analizleri)		
	Grup 1 Ort ± ss	Grup 2 Ort ± ss	Grup 3 Ort ± ss		G. arası	(1-2)	(1-3)
Pentraxin (ng/ml)	0,33±0,39	1,04±0,24	1,13 ± 0,2	<b>0,0001*</b>	<b>0,0001*</b>	<b>0,0001*</b>	<b>0,022*</b>
Fetuin-A (ng/ml)	42,3±16,8	18,1±10,5	17,4 ± 10,4	<b>0,0001*</b>	<b>0,0001*</b>	<b>0,0001*</b>	0,348
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	16,9±5,8	18,4±4,6	18,4±5,2	0,194	0,153	0,090	0,969
IL-1 $\beta$ (pg/ml)	1,82±9,11	7,9±12,9	7,3±12,9	<b>0,001*</b>	<b>0,001*</b>	<b>0,001*</b>	1

Tablo 17’de tüm grupların inflamasyon belirteçleri verilmiştir. Pentraxin-3 seviyesine bakıldığında her iki hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Diyabetik KBY olan grupta pentraxin-3 değeri diyabetik olmayan KBY grubuna göre yüksek saptanmıştır. Fetuin-A değeri her iki hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük tespit edilmiş olup, diyabetik KBY grubunda istatistiksel anlamlı farklılık olmamasına rağmen diyabetik olmayan KBY grubuna göre düşük saptanmıştır. TNF- $\alpha$  düzeyi hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel farklılık olmamasına rağmen, hasta gruplarında bir miktar yüksek saptanmıştır. IL-1 $\beta$  KBY hastalarında kontrole göre anlamlı yüksek saptanmıştır; hasta grupları arasında farklılık tespit edilmemiştir.

**Tablo18:** Tüm Grupların Ekokardiyografik Ölçümleri

	KONTROL	KBY+DM-	KBY+DM+	P Değeri	P Değerleri (Alt grup analizleri)		
	Grup 1	Grup 2	Grup 3		G. arası	(1-2)	(1-3)
	Ort ± ss	Ort ± ss	Ort ± ss				
AS çap(mm)	27,7 ± 1,9	32 ± 3,1	31,2 ± 3,7	<b>0,0001*</b>	<b>0,0001*</b>	<b>0,0001*</b>	0,201
AD çap(mm)	26,2 ± 2,2	30,7 ± 3	29,9 ± 3,8	<b>0,0001*</b>	<b>0,0001*</b>	<b>0,0001*</b>	0,185
Aortik sertlik	0,102±0,004	0,142 ± 00,4	0,148 ± 0,005	<b>0,0001*</b>	<b>0,0001*</b>	<b>0,0001*</b>	0,494
LV kitle indeksi diastol(g/m <sup>2</sup> )	78,8 ± 9,4	112,6 ± 26,9	116,8 ± 20,5	<b>0,0001*</b>	<b>0,001*</b>	<b>0,0001*</b>	0,441
LV kitle indeksi sistol(g/m <sup>2</sup> )	86,4 ± 24,4	87,5 ± 33,4	90,3 ± 19,9	<b>0,034*</b>	0,181	<b>0,006*</b>	0,331
ET	262,1±27,9	276,9 ± 26,1	273,9 ± 19,7	0,034	<b>0,012*</b>	<b>0,075*</b>	0,443
EF (%)	63,7 ± 2,1	62,5 ± 4,3	62,7 ± 4,2	0,226	0,053	0,423	0,636
Mitral E (cm/sn)	0,94 ± 0,08	0,89 ± 0,14	0,73 ± 0,10	<b>0,0001*</b>	0,116	<b>0,0001*</b>	0,0001
Mitral A (cm/sn)	0,80 ± 0,09	0,86 ± 0,18	0,94 ± 0,11	<b>0,0001*</b>	0,155	<b>0,0001*</b>	<b>0,004*</b>
E/ADalgası (%) I≥ I<	1,19±0,11 n:39(%97,5) n:1(%2,5)	0,88±0,19 n:11(%27,5) n:29(%72,5)	0,95±0,11 n:13(%32,5) n:27(%67,5)	<b>0,0001*</b>	<b>0,0001*</b>	<b>0,0001*</b>	0,087
İVRT(msn)	80,6±4,5	91,6 ± 10,2	92,1 ± 11,1	<b>0,0001*</b>	0,0001	<b>0,0001*</b>	0,750
DT(msn)	231,9±23,9	241,6 ± 20,9	244,5 ± 21,2	<b>0,031*</b>	0,126	<b>0,032*</b>	0,827

Tablo-18’de tüm gruplar arasındaki ekokardiyografi karşılaştırması mevcuttur. Hasta gruplarında kontrol grubuna göre aortik sistolik çap daha yüksek tespit edilmiş istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttur, ancak her iki hasta grubu arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir. Aortik diastolik çap hasta gruplarında yüksek tespit edilmiş olup kontrol grubuna göre anlamlı farklılık mevcuttur. Aortik sertlik indeksi kontrol grubuna göre hasta gruplarında yüksek tespit edilmiş olup anlamlı farklılık mevcuttur, ancak her iki hasta grubu arasında anlamlı farklılık yoktur. Sol ventrikül diastolik kitle indeksinde hasta grupları arasında farklılık tespit edilmemesine rağmen, kontrol grubuna göre hastalarda anlamlı farklılık saptanmıştır. Sol ventrikül sistolik kitle indeksi kontrol grubuna göre diyabetik KBY



grubunda anlamlı farklılık tespit edilmiş ve yüksek bulunmuştur. Diyabetik olmayan KBY grubunda ise kontrol grubuna göre anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. ET arasında farklılık sadece kontrol ve diyabetik olmayan KBY grubu arasında saptanmıştır. Ejeksiyon fraksiyon zamanı ise gruplar arasında benzer bulunmuştur. Mitral E dalgaları karşılaştırıldığında ise diyabetik KBY grubunda, kontrol ve diyabetik olmayan KBY gruplarına göre düşük tespit edilmiş ve anlamlı farklılık gözlenmiştir. Ancak kontrol ve diyabetik olmayan KBY gruplarında ise anlamlı farklılık tespit edilmekle beraber kontrol grubu değer bakımından yüksek saptanmıştır. Mitral A dalgaları ise diyabetik KBY grubunda diğer gruplara göre anlamlı derece farklı tespit edilmiş olup daha yüksektir. E/A dalgasına bakıldığında hasta gruplarında, kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. IVRT değerlerine bakıldığında hasta gruplarında anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. DT bakıldığında diyabetik KBY grubunda kontrol grubuna göre anlamlı farklılık tespit edilmiş ve yüksek bulunmuştur, diyabetik olmayan KBY grubunda ise yüksek bulunmakla beraber kontrol grubuna göre farklılık tespit edilmemiştir.

**Tablo 19:** Diyabetik Olmayan KBY Grubunda İnflamasyon Belirteçleri ile Eko Bulguları Korelasyonu

	<b>Pentraxin-3</b>	<b>Fetuin-A</b>	<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	<b>IL-1<math>\beta</math></b>
AS $\mathcal{C}$ ap(mm)	<b>r= 0,258*</b> <b>p= 0,028</b>	r= -0,80 p= 0,623	r= 0,001 p= 0,995	r= 0,148 p= 0,361
AD $\mathcal{C}$ ap(mm)	r= -0,137 p: 0,400	r= -0,003 P: 0,985	r= -0,046 p: 0,780	r= 0,224 P: 0,164
Aortik sertlik	r= 0,188 p= 0,245	r= -0,200 p= 0,215	r= -0,041 p= 0,800	r= -0,066 p= 0,684
LV kitle indeksi diastol (g/m <sup>2</sup> )	r= -0,187 p= 0,249	r= 0,202 p= 0,212	r= 0,046 p= 0,778	r= 0,141 p= 0,384
LV kitle indeksi sistol (g/m <sup>2</sup> )	r= -0,100 p= 0,540	r= 0,104 p= 0,522	r= 0,117 p= 0,471	r= 0,141 p= 0,384
ET	r= 0,178 p= 0,271	r= -0,087 p= 0,592	r= 0,037 p= 0,822	<b>r= 0,269*</b> <b>p= 0,043</b>
EF (%)	<b>r= 0,245*</b> <b>p= 0,028</b>	r= 0,158 p= 0,330	r= -0,105 p= 0,520	r= -0,063 p= 0,702
Mitral E (cm/sn)	r= 0,017 p= 0,918	r= 0,058 p= 0,722	r= -0,138 p= 0,397	r= 0,031 p= 0,850
Mitral A (cm/sn)	r= -0,027 p= 0,870	r= -0,060 p= 0,713	r= 0,016 p= 0,923	r= 0,035 p= 0,828
E/A	r= -0,005 p= 0,975	r= 0,040 p= 0,809	r= -0,075 p= 0,648	r= 0,045 p= 0,781
İVRT(msn)	<b>r= -0,264*</b> <b>p= 0,049</b>	r= -0,016 p= 0,921	r= 0,106 p= 0,515	r= -0,128 p= 0,430
DT(msn)	r= 0,039 p= 0,812	r= 0,201 p= 0,214	r= -0,139 p= 0,391	r= 0,095 p= 0,561

Tablo-19’da diyabetik olmayan KBY grubunda inflamasyon belirteçleri ile eko bulguları korelasyonu değerlendirilmiştir. Diyabetik olmayan KBY grubunda inflamasyon belirteçleri ile EKO bulguları arasındaki korelasyona bakıldığında pentraxin-3 ile aort sistolik  $\mathcal{C}$ ap arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon

saptanmıştır. Ayrıca ET ile IL-1 $\beta$  arasında istatistiksel anlamlı pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Ayrıca pentraxin-3 ile IVRT arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır.

**Tablo 20:** Diyabetik Olmayan KBY Grubunda İnflamasyon Belirteçleri ile Laboratuvar Parametrelerinin Korelasyonu.

	<b>Pentraxin-3</b>	<b>Fetuin-A</b>	<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	<b>IL-1 <math>\beta</math></b>
Yaş	r= 0,118 p= 0,469	r= -0,263 p= 0,102	r= 0,154 p= 0,342	r= 0,001 p= 0,997
BK	r= -0,153 p= 0,346	r= -0,067 p= 0,680	r= 0,015 p= 0,926	r= 0,113 p= 0,488
Hb	r= 0,099 p= 0,545	r= -0,161 p= 0,321	r= -0,060 p= 0,714	r= -0,032 p= 0,843
Htc	r= 0,109 p= 0,502	r= -0,045 p= 0,785	r= -0,223 p= 0,167	r= -0,264 p= 0,100
Kreatinin	r=- 0,122 p= 0,452	r= 0,178 p= 0,272	r= 0,138 p= 0,394	r= 0,185 p= 0,252
GFD	r= 0,200 p= 0,217	r= -0,064 p= 0,697	<b>r= -0,278*</b> <b>p= 0,043</b>	r= -0,260 p= 0,105
VKI	r= -0,049 p= 0,765	r= - 0,045 p= 0,781	r= 0,138 p= 0,395	r= -0,182 p= 0,260
AKŞ	r= 0,010 p: 0,952	r= 0,191 P: 0,239	r= 0,095 p: 0,560	r= 0,018 p: 0,913
Albumin	r= 0,044 p= 0,787	r= 0,226 p= 0,161	r= -0,135 p= 0,408	r= -0,201 p= 0,213
Ürik asit	r= -0,082 p= 0,616	<b>r= -0,311*</b> <b>p= 0,049</b>	r= 0,020 p= 0,900	r= 0,088 p= 0,589

**Tablo 20:** Diyabetik Olmayan KBY Grubunda İnflamasyon Belirteçleri ile Laboratuvar Parametrelerinin Korelasyonu.

CRP	r= -0,150 p= 0,355	r= - 0,206 p= 0,201	r= 0,005 p= 0,976	r= -0,162 p= 0,319
T kol	<b>r= -0,315*</b> <b>p= 0,048</b>	r= -0,070 p= 0,670	r= 0,057 p= 0,727	r= 0,082 p= 0,615
LDL	r= 0,004 p= 0,982	r= -0,007 p= 0,966	r= 0,136 p= 0,403	r= 0,049 p= 0,766
TG	r= -0,052 p= 0,748	r= 0,005 p= 0,973	r= 0,055 p= 0,738	r= 0,260 p= 0,105
HDL	r= -0,058 p= 0,723	r= 0,015 p= 0,928	r= 0,0154 p= 0,342	r= 0,156 p= 0,337
PTH	r= -0,055 p= 0,734	r= 0,220 p= 0,172	r= 0,214 p= 0,185	r= 0,168 p= 0,300
ALP	r= 0,126 p= 0,440	r= -0,185 p= 0,252	r= 0,078 p= 0,630	r= -0,097 p= 0,550
HCO <sub>3</sub>	r= 0,108 p= 0,509	r= -0,141 p= 0,386	r= 0,048 p= 0,771	r= -0,190 p= 0,240
Ferritin	r= -0,176 p= 0,278	r= 0,054 p= 0,740	r= 0,079 p= 0,630	r= 0,148 p= 0,363
Pentraxin-3	-	r= -0,124 p= 0,444	r= -0,260 p= 0,105	r= -0,157 p= 0,334
Fetuin-A	r= -0,124 p= 0,444	-	r= -0,265 p= 0,098	r= -0,029 p= 0,860

**Tablo 20:** Diyabetik Olmayan KBY Grubunda İnflamasyon Belirteçleri ile Laboratuvar Parametrelerinin Korelasyonu.

TNF- $\alpha$	r= -0,260 p= 0,105	r= -0,265 p= 0,098	-	r:-0,299 p:0,060
IL-1 $\beta$	r= -0,157 p= 0,334	r= -0,029 p= 0,860	r= -0,299 p= 0,060	-
HbA1c	r= -0,124 p= 0,445	r= -0,063 p= 0,697	r= -0,039 p= 0,812	r= 0,057 p= 0,726
CaxP	r= 0,027 p= 0,868	r= -0,098 p= 0,548	r= 0,235 p= 0,145	r= 0,131 p= 0,420
Ca	r= 0,060 p= 0,712	r= 0,043 p= 0,793	r= - 0,259 p= 0,107	r= - 0,065 p= 0,688
P	r= - 0,001 p= 0,997	r= -0,151 p= 0,352	r= 0,290 p= 0,069	r= 0,095 p= 0,558
Nabız sayısı	r= 0,53 p= 0,744	r= -0,079 p= 0,627	r= 0,013 p= 0,938	r= -0,089 p= 0,595
Nabız basıncı	r= -0,056 p= 0,732	r= -0,050 p= 0,758	r= -0,028 p= 0,862	r= -0,123 p= 0,449
Ortalama arteriyel basınç	r= 0,230 p= 0,153	r= 0,041 p= 0,801	r= -0,055 p= 0,735	r= 0,158 p= 0,331
Sigara süresi	r= 0,199 p= 0,535	r= -0,032 p= 0,921	r= - 0,513 p= 0,088	<b>r= -0,576*</b> <b>p= 0,050</b>
KBY süresi	r= 0,062 p= 0,705	r= -0,045 p= 0,785	r= 0,132 p= 0,418	r= -0,030 p= 0,853

Tablo-20’de diyabetik olmayan KBY grubunda inflamasyon belirteçleri ile laboratuvar parametrelerinin korelasyonu arasındaki ilişki incelenmiştir. Glomerüler filtrasyon hızı ile TNF-  $\alpha$  arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönde korelasyon mevcuttur. Ürik asit ile fetuin-A arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon mevcuttur. Total kolesterol ile pentraxin-3 arasında istatistiksel olarak, anlamlı negatif yönde korelasyon mevcuttur. Sigara kullanım süresi ile IL-1  $\beta$  arasında negatif yönde korelasyon tespit edildi.

**Tablo 21 : Diyabetik KBY’de İnflamasyon ve EKO Bulgularının Korelasyonları**

	<b>Pentraxin-3</b>	<b>Fetuin-A</b>	<b>TNF- <math>\alpha</math></b>	<b>IL-1 <math>\beta</math></b>
AS çap(mm)	r= -0,124 p= 0,446	r= -0,129 p= 0,428	r= 0,116 p= 0,475	r= -0,044 p= 0,790
AD çap(mm)	r= -0,091 p= 0,576	r= -0,109 p= 0,501	r= 0,097 p= 0,550	r= -0,029 p= 0,861
Aortik sertlik	<b>r= 0,327*</b> <b>p= 0,039</b>	r= -0,099 p= 0,543	r= -0,267 p= 0,096	r= 0,139 p= 0,392
LV kitle indeksi diastol	r= -0,186 p= 0,251	r= 0,077 p= 0,635	r= 0,044 p= 0,787	r= 0,069 p= 0,672
LV kitle indeksi sistol	r= -0,178 p= 0,271	r= 0,209 p= 0,196	r= 0,139 p= 0,392	r= -0,081 p= 0,620
ET	r= 0,161 p= 0,321	r= 0,033 p= 0,838	r= 0,071 p= 0,664	r= -0,050 p= 0,758
EF (%)	r= 0,288 p= 0,072	r= -0,119 p= 0,464	r= -0,166 p= 0,307	r= 0,135 p= 0,408
Mitral E (cm/sn)	r= 0,203 p= 0,209	r= 0,071 p= 0,663	r= 0,006 p= 0,969	r= -0,004 p= 0,981
Mitral A (cm/sn)	r= 0,213 p= 0,186	r= -0,032 p= 0,843	r= 0,012 p= 0,943	r= -0,157 p= 0,333
E/A	r= 0,063 p= 0,700	r= 0,147 p= 0,364	r= 0,092 p= 0,570	r= 0,160 p= 0,325
IVRT(msn)	r= -0,030 p= 0,853	r= 0,215 p= 0,183	r= -0,007 p= 0,966	r= -0,080 p= 0,623
DT	r= -0,079 p= 0,627	r= 0,096 p= 0,555	r= 0,130 p= 0,425	r= 0,222 p= 0,169

Tablo-21’de diyabetik KBY grubunda inflamasyon ve EKO bulgularının korelasyonları incelenmiştir. Pentraxin-3 ile aortik sertlik arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır.

**Tablo 22:**Diyabetik KBY Grubunda İnflamasyon Belirteçleri ile Laboratuvar Parametrelerinin Korelasyonu

	<b>Pentraxin-3</b>	<b>Fetuin-A</b>	<b>TNF- <math>\alpha</math></b>	<b>IL-1 <math>\beta</math></b>
Yaş	r= 0,200 p= 0,217	r= 0,063 p= 0,699	r= 0,206 p= 0,202	r= -0,039 p= 0,813
BK	r= 0,163 p= 0,315	r= -0,116 p= 0,477	r= -0,187 p= 0,249	r= 0,024 p= 0,883
Hb	r= -0,231 p= 0,152	<b>r= 0,394*</b> <b>p= 0,012</b>	r= 0,024 p= 0,881	r= -0,168 p= 0,300
Htc	r= -0,267 p= 0,096	<b>r= 0,399*</b> <b>p= 0,011</b>	r= 0,072 p= 0,657	r= -0,193 p= 0,634
Kreatinin	r= 0,199 p= 0,219	r= -0,120 p= 0,462	r= -0,099 p= 0,542	r= 0,281 p= 0,079
GFH	r= -0,152 p= 0,349	r= 0,111 p= 0,495	r= 0,116 p= 0,474	r= -0,221 p= 0,171
VKI	<b>r= -0,422*</b> <b>p= 0,007</b>	r= - 0,114 p= 0,483	r= 0,258 p= 0,107	r= 0,019 p= 0,909
AKŞ	r= 0,236 p: 0,143	r= 0,107 P: 0,510	r= 0,038 p: 0,818	r= 0,089 p: 0,585
Albumin	r= -0,099 p= 0,544	r= -0,126 p= 0,438	r= -0,001 p= 0,994	r= -0,064 p= 0,696
Ürik asit	r= -0,224 p= 0,165	r= -0,008 p= 0,959	r= 0,119 p= 0,466	<b>r= 0,357*</b> <b>p= 0,024</b>

**Tablo 22:**Diyabetik KBY Grubunda İnflamasyon Belirteçleri ile Laboratuvar Parametrelerinin Korelasyonu

CRP	r= -0,081 p= 0,619	r= 0,152 p= 0,348	r= 0,028 p= 0,864	r= 0,137 p= 0,400
T kol	r= 0,064 p= 0,694	r= -0,273 p= 0,089	r= -0,063 p= 0,701	r= -0,127 p= 0,435
LDL	r= 0,134 p= 0,411	<b>r= -0,349*</b> <b>p= 0,027</b>	r= 0,148 p= 0,362	r= -0,114 p= 0,483
TG	r= -0,021 p= 0,896	r= 0,069 p= 0,672	r= -0,010 p= 0,953	r= 0,102 p= 0,532
HDL	r= -0,166 p= 0,306	<b>r= 0,352*</b> <b>p= 0,026</b>	r= 0,060 p= 0,713	r= 0,007 p= 0,965
PTH	r= 0,022 p= 0,891	r= 0,239 p= 0,138	r= 0,117 p= 0,473	r= 0,114 p= 0,483
ALP	r= -0,149 p= 0,360	r= -0,080 p= 0,625	r= -0,145 p= 0,371	r= 0,295 p= 0,065
HCO <sub>3</sub>	r= -0,053 p= 0,745	r= 0,084 p= 0,605	r= -0,173 p= 0,285	r= -0,155 p= 0,340
Ferritin	r= 0,070 p= 0,667	r= 0,182 p= 0,263	r= 0,010 p= 0,951	r= -0,004 p= 0,979
Pentraxin-3	-	r= 0,081 p= 0,619	<b>r= -0,383*</b> <b>p= 0,015</b>	r= 0,052 p= 0,751
Fetuin-A	r= 0,081 p= 0,619	-	r= 0,072 p= 0,642	r= -0,106 p= 0,516



**Tablo 22:**Diyabetik KBY Grubunda İnflamasyon Belirteçleri ile Laboratuvar Parametrelerinin Korelasyonu

TNF- $\alpha$	<b>r= -0,383*</b> <b>p= 0,015</b>	r= 0,076 p= 0,642	-	<b>r: -0,337*</b> <b>p: 0,033</b>
IL-1 $\beta$	r= 0,052 p= 0,751	r= -0,106 p= 0,516	<b>r= -0,337*</b> <b>p= 0,033</b>	-
HbA1c	<b>r= 0,334*</b> <b>p= 0,035</b>	r= -0,34 p= 0,833	<b>r= 0,234*</b> <b>p= 0,045</b>	r= 0,004 p= 0,981
CaxP	r= -0,083 p= 0,611	r= 0,003 p= 0,987	r= 0,039 p= 0,811	r= - 0,289 p= 0, 071
Ca	r= 0,006 p= 0,969	r= 0,247 p= 0,124	r= - 0,081 p= 0,618	r= - 0,129 p= 0,427
P	r= - 0,106 p= 0,514	r= -0,082 p= 0,616	r= 0,050 p= 0,759	r= -0,252 p= 0,117
Nabız sayısı	r= 0,190 p= 0,241	r= 0,160 p= 0,324	r= -0,047 p= 0,773	r= -0,098 p= 0,546
Nabız basıncı	r= -0,045 p= 0,780	r= -0,046 p= 0,780	r= -0,130 p= 0,425	r= 0,187 p= 0,247
Ortalama arteriyel basınç	r= 0,133 p= 0,413	r= 0,221 p= 0,170	r= -0,286 p= 0,074	r= 0,288 p= 0,072
KBY süresi	r= 0,151 p= 0,353	r= 0,167 p= 0,303	r= -0,077 p= 0,636	r= -0,273 p= 0,088
Sigara süresi	r= 0,139 p= 0,666	r= -0,278 p= 0,381	r= 0,077 p= 0,811	r= 0,0001 p= 1,000
Diyabet süresi	r= -0,053 p= 0,744	r= -0,229 p= 0,154	r= -0,141 p= 0,385	r= -0,058 p= 0,721

Tablo-22’de diyabetik KBY grubunda inflamasyon belirteçleri ile laboratuvar parametrelerinin korelasyonu incelenmiştir. Diyabetik KBY grubunda hemoglobin değeri ile fetuin-A değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Hematokrit ile fetuin-A arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Vücut kitle indeksi ile pentraxin-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Ürik asit düzeyi ile IL-1 $\beta$  arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. LDL kolesterol ile fetuin-A arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde korelasyon saptanmıştır. HDL kolesterol ile fetuin-A arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Pentraxin-3 ile TNF- $\alpha$  arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. TNF- $\alpha$  ile IL-1 $\beta$  arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. HbA1c ile pentraxin-3 arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. HbA1c ile TNF- $\alpha$  arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır.

**Tablo 23:** Tüm KBY Gruplarında EKO Bulguları ile Laboratuvar ve İnflamasyon Belirteçleri Parametrelerinin Korelasyonu

	Aortik sertlik (n:80)	E/A dalgası (n:80)	IVRT (n:80)	SVKİ diyastol (n:80)	SVKİ sistol (n:80)	EF (n:80)
Yaş	r= -0,098 p= 0,386	r= -0,151 p= 0,182	<b>r= -0,251*</b> <b>p= 0,025</b>	r= 0,185 p= 0,101	r= 0,165 p= 0,144	r= - 0,106 p= 0,351
BK	r= -0,061 p= 0,588	r= 0,021 p= 0,854	r= 0,054 p= 0,632	r= 0,128 p= 0,258	r= 0,191 p= 0,090	r= 0,053 p= 0,643
Hb	r= 0,161 p= 0,154	r= 0,064 p= 0,573	r= 0,182 p= 0,106	r= -0,030 p= 0,789	r= -0,046 p= 0,868	<b>r= -0,242*</b> <b>p= 0,030</b>
Htc	r= 0,208 p= 0,064	r= 0,125 p= 0,269	r= 0,132 p= 0,244	r= -0,107 p= 0,346	r= - 0,122 p= 0,281	r= -0,191 p= 0,089

**Tablo 23:** Tüm KBY Gruplarında EKO Bulguları ile Laboratuar ve İnflamasyon Belirteçleri Parametrelerinin Korelasyonu

Kreatinin	r= 0,011 p= 0,926	r= -0,067 p= 0,558	r= 0,218 p= 0,052	r= 0,035 p= 0,755	r= 0,036 p= 0,751	r= 0,170 p= 0,132
VKI	r= -0,101 p= 0,374	r= - 0,111 p= 0,327	r= 0,060 p= 0,599	r= 0,076 p= 0,505	r= 0,025 p= 0,823	r= - 0,064 p= 0,575
AKŞ	r= 0,138 p: 0,223	r= 0,133 P: 0,239	r= 0,179 p: 0,112	r= -0,037 p: 0,742	r= - 0,057 p: 0,615	r= 0,096 p: 0,395
Albumin	<b>r= -0,226*</b> <b>p= 0,044</b>	r= -0,127 p= 0,262	r= -0,050 p= 0,659	r= -0,161 p= 0,153	r= -0,084 p= 0,456	r= -0,078 p= 0,491
Proteinüri	r= -0,126 p= 0,265	r= -0,121 p= 0,285	r= 0,162 p= 0,152	r= 0,110 p= 0,331	r= -0,017 p= 0,883	r= 0,053 p= 0,641
Ürik asit	r= 0,077 p= 0,497	r= 0,086 p= 0,449	r= 0,015 p= 0,893	r= 0,129 p= 0,255	r= 0,148 p= 0,189	r= 0,002 p= 0,987
CRP	r= 0,150 p= 0,183	r= - 0,054 p= 0,634	r= -0,065 p= 0,570	r= -0,079 p= 0,488	r= -0,037 p= 0,745	r= 0,026 p= 0,822
T kol	r= -0,020 p= 0,860	r= -0,077 p= 0,495	r= -0,024 p= 0,834	r= 0,019 p= 0,867	r= 0,063 p= 0,578	r= 0,071 p= 0,530
LDL	r= -0,081 p= 0,473	r= -0,138 p= 0,223	r= 0,064 p= 0,573	r= -0,040 p= 0,724	r= 0,032 p= 0,776	r= 0,094 p= 0,408
TG	r= -0,131 p= 0,248	r= -0,161 p= 0,152	r= -0,004 p= 0,973	r= -0,004 p= 0,969	r= -0,099 p= 0,385	r= 0,011 p= 0,924
HDL	r= -0,038 p= 0,739	r= -0,089 p= 0,431	r= -0,083 p= 0,465	r= - 0,007 p= 0,954	r= -0,031 p= 0,783	r= - 0,024 p= 0,830
ALT	r= 0,048 p= 0,676	r= -0,151 p= 0,180	<b>r= - 0,236*</b> <b>p= 0,035</b>	r= 0,053 p= 0,643	r= - 0,035 p= 0,759	r= - 0,162 p= 0,152
AST	r= 0,115 p= 0,311	r= -0,018 p= 0,877	r= -0,033 p= 0,771	r= 0,055 p= 0,630	r= - 0,029 p= 0,797	r= - 0,054 p= 0,635
BUN	r= - 0,069 p= 0,544	r= 0,031 p= 0,785	r= 0,054 p= 0,634	<b>r= - 0,228*</b> <b>p= 0,042</b>	r= - 0,219 p= 0,051	r= - 0,049 p= 0,664

**Tablo 23:** Tüm KBY Gruplarında EKO Bulguları ile Laboratuvar ve İnflamasyon Belirteçleri Parametrelerinin Korelasyonu

ALP	r= 0,108 p= 0,341	r= -0,019 p= 0,865	r=-0,063 p= 0,578	r= 0,031 p= 0,781	r= 0,016 p= 0,891	r= 0,047 p= 0,680
PTH	r= -0,195 p= 0,083	r= 0,077 p= 0,495	r= -0,024 p= 0,835	r= 0,071 p= 0,532	r= 0,147 p= 0,193	r= - 0,042 p= 0,714
D vitamini	r= -0,019 p= 0,866	r= -0,044 p= 0,699	r= -0,110 p= 0,333	r=- 0,020 p= 0,859	r= 0,028 p= 0,805	r=- 0,157 p= 0,164
Ca	r= -0,150 p= 0,185	r= - 0,033 p= 0,773	r= -0,060 p= 0,598	r=- 0,154 p= 0,174	r= - 0,091 p= 0,423	r= - 0,010 p= 0,930
p	r= -0,033 p= 0,770	r= 0,044 p= 0,697	r= 0,025 p= 0,824	r= - 0,055 p= 0,625	r= 0,029 p= 0,797	r= 0,158 p= 0,162
HCO3	r= 0,047 p= 0,667	<b>r= -0,225*</b> <b>p= 0,045</b>	r= 0,023 p= 0,840	r= -0,049 p= 0,664	r= - 0,073 p= 0,518	r= 0,139 p= 0,220
Ferritin	r= 0,043 p= 0,706	r= -0,066 p= 0,562	r= 0,103 p= 0,363	r= -0,014 p= 0,902	r= 0,018 p= 0,874	<b>r= -0,225*</b> <b>p= 0,045</b>
Pentraxin-3	<b>r= 0,241*</b> <b>p= 0,031</b>	r= 0,125 p= 0,270	r= -0,143 p= 0,204	r= -0,157 p= 0,164	r= -0,095 p= 0,402	r= 0,302* p= 0,006
Fetuin-A	r= -0,120 p= 0,289	r= 0,076 p= 0,504	r= 0,101 p= 0,371	r= 0,111 p= 0,328	r= 0,143 p= 0,207	r= - 0,004 p= 0,973
TNF- $\alpha$	r= 0,215 p= 0,156	r= -0,020 p= 0,860	r= 0,030 p= 0,792	r:0,062 p:0,583	r= 0,112 p= 0,322	r: 0,163 p:0,148
IL-1 $\beta$	r= 0,028 p= 0,802	r= 0,086 p= 0,446	r= -0,102 p= 0,370	r= 0,123 p= 0,278	r= -0,023 p= 0,838	r= 0,040 p= 0,725
HbA1c	r= 0,156 p= 0,168	<b>r= 0,389*</b> <b>p= 0,001</b>	r= -0,001 p= 0,994	r= 0,060 p= 0,595	r= 0,085 p= 0,455	r= -0,034 p= 0,767
CaxP	r= -0,072 p= 0,528	r= 0,036 p= 0,750	r= - 0,031 p= 0,786	r= -0,076 p= 0,505	r= 0,011 p= 0,920	r= 0,156 p= 0,166
Nabız sayısı	r= 0,556 p= 0,628	r= 0,72 p= 0,573	r= 0,272 p= 0,073	r= 0,058 p= 0,609	r= 0,042 p= 0,710	r= 0,131 p= 0,246

**Tablo 23:** Tüm KBY Gruplarında EKO Bulguları ile Laboratuar ve İnflamasyon Belirteçleri Parametrelerinin Korelasyonu

Nabız basıncı	<b>r= 0,519</b> <b>p= 0,0001*</b>	r= 0,059 p= 0,603	r= 0,072 p= 0,527	r= 0,030 p= 0,794	r= 0,011 p= 0,920	r= -0,094 p= 0,406
Ortalama arteriyel basınç	r= -0,206 p= 0,066	r= 0,133 p= 0,241	r= 0,087 p= 0,441	<b>r= 0,259*</b> <b>p= 0,021</b>	<b>r= 0,285*</b> <b>p= 0,010</b>	r= 0,177 p= 0,115
Sigara süresi	r= 0,119 p= 0,579	r= -0,134 p= 0,533	r= 0,011 p= 0,958	r= 0,056 p= 0,793	r= 0,116 p= 0,588	r= 0,277 p= 0,190
Sistolik kan basıncı	r= 0,077 p= 0,498	r= 0,092 p= 0,416	r= -0,057 p= 0,617	<b>r= 0,212*</b> <b>p= 0,060</b>	r= 0,192 p= 0,089	r= 0,073 p= 0,521
Diyastolik kan basıncı	<b>r= -0,347*</b> <b>p= 0,002</b>	r= 0,112 p= 0,321	r= -0,077 p= 0,496	<b>r= 0,213*</b> <b>p= 0,058</b>	<b>r= 0,249*</b> <b>p= 0,026</b>	<b>r= 0,222*</b> <b>p= 0,048</b>

Tablo 23'te hasta gruplarında EKO bulguları ile laboratuar ve inflamasyon belirteçleri parametrelerinin korelasyonu görülmektedir. Yaş ile IVRT arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönde korelasyon mevcuttur. Hb ile EF arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönde korelasyon mevcuttur. Aortik sertlikle albumin arasında istatistik olarak anlamlı, ve negatif yönde korelasyon mevcuttur. ALT ve IVRT arasında istatistik olarak anlamlı ve negatif yönde korelasyon mevcuttur. BUN ile SVKİ diyastol arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönde korelasyon mevcuttur. Bikarbonat ile E/A arasında istatistik olarak anlamlı ve negatif yönde korelasyon mevcuttur. Aortik sertlikle pentraxin-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon mevcuttur. HbA1c ile E/A arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon mevcuttur. Nabız basıncı ile aortik sertlik arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde korelasyon mevcuttur. Ortalama arteriyel basınç ile SVKİ diyastol arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon mevcuttur. Ortalama arteriyel basınç ile SVKİ sistol arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon mevcuttur. Sistolik kan basıncı ile SVKİ diyastol arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon mevcuttur. Diyastolik kan basıncı ile aortik sertlik arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon mevcuttur. Diyastolik

kan basıncı ile SVKİ diyastol arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon mevcuttur. Diyastolik kan basıncı ile SVKİ diyastol arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon mevcuttur. Diyastolik kan basıncı ile EF arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon mevcuttur.

**Tablo 24:** Tüm Gruplarda EKO Bulguları ile Laboratuvar ve İnflamasyon Belirteçleri Parametrelerinin Korelasyonu

	Aortik sertlik (n:120)	E/A dalgası (n:120)	IVRT (n:120)	SVKİ diyastol (n:120)	SVKİ sistol (n:120)	Ejeksiyon fraksiyonu (n:120)
Yaş	r= 0,011 p= 0,908	r= <b>-0,199*</b> p= <b>0,030</b>	r= -0,077 p= 0,406	r= 0,171 p= 0,062	r= 0,172 p= 0,061	r= - 0,051 p= 0,580
BK	r= 0,007 p= 0,937	r= 0,030 p= 0,745	r= 0,090 p= 0,329	r= 0,086 p= 0,351	r= 0,092 p= 0,318	r= 0,041 p= 0,658
Hb	r= -0,156 p= 0,089	r= <b>0,464*</b> p= <b>0,0001</b>	r= <b>-0,248*</b> p= <b>0,006</b>	r= <b>-0,299*</b> p= <b>0,001</b>	r= - 0,161 p= 0,079	r= 0,085 p= 0,357
Htc	r= -0,141 p= 0,124	r= <b>0,502*</b> p= <b>0,0001</b>	r= <b>-0,285*</b> p= <b>0,002</b>	r= <b>-0,350*</b> p= <b>0,0001</b>	r= <b>- 0,201*</b> p= <b>0,028</b>	r= -0,042 p= 0,645
Kreatinin	r= <b>0,332*</b> p= <b>0,0001</b>	r= <b>-0,575*</b> p= <b>0,0001</b>	r= <b>0,523*</b> p= <b>0,0001</b>	r= <b>0,398*</b> p= <b>0,0001</b>	r= <b>0,199*</b> p= <b>0,029</b>	r= - 0,027 p= 0,769
VKI	r= <b>-0,219*</b> p= <b>0,016</b>	r= -0,140 p= 0,128	r= -0,099 p= 0,281	r= -0,122 p= 0,184	r= - 0,054 p= 0,560	r= 0,037 p= 0,686
AKŞ	r= <b>0,204*</b> p= <b>0,025</b>	r= <b>-0,257*</b> p= <b>0,005</b>	r= <b>0,372*</b> p= <b>0,0001</b>	r= <b>0,183*</b> p= <b>0,046</b>	r= 0,017 p= 0,857	r= -0,043 p= 0,639
Albumin	r= <b>-0,226*</b> p= <b>0,044</b>	r= -0,127 p= 0,262	r= -0,050 p= 0,659	r= -0,161 p= 0,153	r= -0,116 p= 0,207	r= 0,028 p= 0,761
Proteinüri	r= -0,126 p= 0,265	r= -0,121 p= 0,285	r= 0,162 p= 0,152	r= 0,110 p= 0,331	r= - 0,017 p= 0, 883	r= 0,053 p= 0,641
Ürik asit	r= <b>0,274*</b> p= <b>0,002</b>	r= <b>-0,211*</b> p= <b>0,021</b>	r= <b>0,262*</b> p= <b>0,004</b>	r= <b>0,270*</b> p= <b>0,003</b>	r= <b>0,236*</b> p= <b>0,009</b>	r= - 0,076 p= 0,412
CRP	r= <b>0,187*</b> p= <b>0,041</b>	r= - 0,149 p= 0,105	r= 0,076 p= 0,411	r= 0,007 p= 0,935	r= -0,034 p= 0,716	r= 0,042 p= 0,648

**Tablo 24:** Tüm Gruplarda EKO Bulguları ile Laboratuar ve İnflamasyon Belirteçleri Parametrelerinin Korelasyonu

T kol	r= 0,074 p= 0,419	r= -0,167 p= 0,067	r= 0,117 p= 0,204	r= 0,090 p= 0,327	r= 0,116 p= 0,205	r= 0,125 p= 0,175
LDL	r= 0,148 p= 0,108	<b>r= -0,282*</b> <b>p= 0,002</b>	<b>r= 0,233*</b> <b>p= 0,010</b>	r= 0,102 p= 0,266	r= 0,114 p= 0,213	r= 0,086 p= 0,352
TG	r= -0,012 p= 0,897	<b>r= -0,339*</b> <b>p= 0,001</b>	r= 0,128 p= 0,164	r= 0,062 p= 0,501	r= -0,039 p= 0,672	r= -0,028 p= 0,761
HDL	r= -0,161 p= 0,079	r= 0,152 p= 0,097	<b>r= -0,182*</b> <b>p= 0,046</b>	r= -0,159 p= 0,083	r= -0,092 p= 0,319	r= 0,061 p= 0,505
ALT	r= 0,150 p= 0,102	r= -0,054 p= 0,562	r= -0,117 p= 0,204	r= 0,088 p= 0,341	r= 0,022 p= 0,812	r= -0,124 p= 0,178
AST	r= 0,158 p= 0,085	r= 0,055 p= 0,553	r= 0,005 p= 0,953	r= 0,059 p= 0,523	r= 0,009 p= 0,920	r= -0,026 p= 0,782
ALP	<b>r= 0,255*</b> <b>p= 0,005</b>	<b>r= -0,385*</b> <b>p= 0,0001</b>	<b>r= 0,358*</b> <b>p= 0,0001</b>	<b>r= 0,278*</b> <b>p= 0,002</b>	r= 0,148 p= 0,107	r= -0,073 p= 0,431
BUN	<b>r= 0,328*</b> <b>p= 0,0001</b>	<b>r= -0,553*</b> <b>p= 0,0001</b>	<b>r= 0,487*</b> <b>p= 0,0001</b>	<b>r= 0,291*</b> <b>p= 0,001</b>	r= 0,076 p= 0,409	r= -0,156 p= 0,089
TSH	r= -0,096 p= 0,298	r= 0,042 p= 0,649	r= -0,020 p= 0,826	r= -0,164 p= 0,073	r= -0,104 p= 0,258	r= -0,004 p= 0,965
PTH	<b>r= 0,219*</b> <b>p= 0,016</b>	<b>r= -0,471*</b> <b>p= 0,0001</b>	<b>r= 0,406*</b> <b>p= 0,0001</b>	<b>r= 0,399*</b> <b>p= 0,0001</b>	r= 0,222* p= 0,015	r= -0,140 p= 0,127
D vitamini	<b>r= -0,213*</b> <b>p= 0,019</b>	<b>r= 0,390*</b> <b>p= 0,0001</b>	<b>r= -0,395*</b> <b>p= 0,0001</b>	<b>r= -0,276*</b> <b>p= 0,002</b>	r= -0,102 p= 0,266	r= -0,009 p= 0,918
Ca	r= -0,110 p= 0,233	r= 0,077 p= 0,405	r= -0,130 p= 0,157	r= -0,157 p= 0,087	r= -0,041 p= 0,654	r= 0,006 p= 0,952
P	r= 0,093 p= 0,306	r= -0,165 p= 0,072	r= 0,144 p= 0,118	r= 0,121 p= 0,186	r= 0,099 p= 0,288	r= 0,090 p= 0,327
HCO3	r= 0,063 p= 0,497	<b>r= -0,225*</b> <b>p= 0,014</b>	r= 0,070 p= 0,447	r= 0,018 p= 0,849	r= -0,015 p= 0,872	r= 0,071 p= 0,438

**Tablo 24:** Tüm Gruplarda EKO Bulguları ile Laboratuvar ve İnflamasyon Belirteçleri Parametrelerinin Korelasyonu

Ferritin	r= - 0,046 p= 0,118	<b>r= 0,186*</b> <b>p= 0,042</b>	r= -0,038 p= 0,682	r= -0,113 p= 0,219	r= -0,050 p= 0,585	r= - 0,128 p= 0,164
Pentraxin-3	<b>r= 0,410*</b> <b>p= 0,0001</b>	<b>r= -0,437*</b> <b>p= 0,0001</b>	<b>r= 0,290*</b> <b>p= 0,001</b>	<b>r= 0,253*</b> <b>p= 0,005</b>	r= 0,088 p= 0,338	r= 0,020 p= 0,831
Fetuin-A	<b>r= - 0,283*</b> <b>p= 0,002</b>	<b>r= 0,531*</b> <b>p= 0,0001</b>	<b>r= -0,315*</b> <b>p= 0,0001</b>	<b>r= -0,229*</b> <b>p= 0,012</b>	r= - 0,078 p= 0,397	r= 0,078 p= 0,399
TNF- $\alpha$	r= -0,083 p= 0,365	r= -0,0156 p= 0,089	r= 0,120 p= 0,191	r:0,168 p:0,067	r= 0,056 p= 0,543	r= - 0,118 p= 0,199
IL-1 $\beta$	r= 0,154 p= 0,093	r= - 0,142 p= 0,121	r= 0,112 p= 0,222	<b>r= 0,243*</b> <b>p= 0,007</b>	r= 0,044 p= 0,636	r= - 0,023 p= 0,799
HbA1c	<b>r= 0,241*</b> <b>p= 0,008</b>	r= -0,094 p= 0,310	<b>r= 0,221*</b> <b>p= 0,015</b>	<b>r= 0,194*</b> <b>p= 0,034</b>	r= 0,138 p= 0,132	r= 0,076 p= 0,408
CaxP	r= 0,082 p= 0,374	r= -0,160 p= 0,081	r= 0,096 p= 0,295	r= 0,107 p= 0,243	r= 0,093 p= 0,311	r= 0,083 p= 0,366
Nabız sayısı	r= 0,002 p= 0,981	r= 0,106 p= 0,248	<b>r= -0,198*</b> <b>p= 0,030</b>	r= 0,057 p= 0,537	r= -0,013 p= 0,891	r= 0,056 p= 0,542
Nabız basıncı	<b>r= 0,609*</b> <b>p= 0,0001</b>	<b>r= -0,347*</b> <b>p= 0,0001</b>	<b>r= 0,324*</b> <b>p= 0,0001</b>	<b>r= 0,244*</b> <b>p= 0,007</b>	r= 0,113 p= 0,217	r= - 0,175 p= 0,057
Ortalama arteriyel basınç	r= -0,078 p= 0,400	r= -0,99 p= 0,281	r= 0,054 p= 0,560	<b>r= 0,244*</b> <b>p= 0,007</b>	<b>r= 0,236*</b> <b>p= 0,009</b>	r= 0,055 p= 0,550
Sigara süresi	r= 0,236 p= 0,155	r= -0,145 p= 0,385	r= 0,045 p= 0,789	r= 0,180 p= 0,281	r= 0,111 p= 0,508	r= 0,240 p= 0,147
Sistolik kan basıncı	<b>r= 0,390*</b> <b>p= 0,0001</b>	<b>r= -0,358*</b> <b>p= 0,0001</b>	<b>r= 0,278*</b> <b>p= 0,002</b>	<b>r= 0,346*</b> <b>p= 0,0001</b>	<b>r= 0,216*</b> <b>p= 0,018</b>	r= -0,099 p= 0,284



**Tablo 24:** Tüm Gruplarda EKO Bulguları ile Laboratuar ve İnflamasyon Belirteçleri Parametrelerinin Korelasyonu

Diyastolik kan basıncı	r= -0,399* p= 0,0001	r= 0,125 p= 0,174	r= -0,113 p= 0,220	r= 0,082 p= 0,375	r= 0,145 p= 0,114	r= -0,180* p= 0,049
MDRD	r= -0,340* p= 0,0001	r= 0,589* p= 0,0001	r= -0,511* p= 0,0001	r= -0,361* p= 0,0001	r= -0,166 p= 0,071	r= 0,014 p= 0,877
KBY süresi (n:80)	r= 0,107 p= 0,345	r= -0,304* p= 0,006	r= 0,207 p= 0,065	r= -0,038 p= 0,737	r= 0,008 p= 0,943	r= 0,162 p= 0,151
DM süresi (n:40)	r= -0,302 p= 0,058	r= 0,082 p= 0,614	r= -0,133 p= 0,415	r= -0,029 p= 0,860	r= -0,077 p= 0,639	r= -0,083 p= 0,611

Tablo 24’te tüm gruplarda EKO bulguları ile laboratuar ve inflamasyon belirteçleri parametreleri arasındaki korelasyonlara bakıldığında ise, yaş ve E/A arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Hb ve E/A arasındaki istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Hb ve IVRT arasındaki istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Hb ve SVKİ diyastol arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Htc ve E/A arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Htc ve IVRT arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Htc ve SVKİ diyastol arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Htc ve SVKİ sistol arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Kreatinin ve aortik sertlik arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Kreatinin ve E/A dalgası arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Kreatinin ve IVRT arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Kreatinin ve SVKİ diyastol arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Kreatinin ve SVKİ sistol arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. VKİ ve aortik sertlik arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. AKŞ ve aortik sertlik arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. AKŞ ve E/A dalgası arasında istatistiksel olarak

anlamli, negatif yonde korelasyon saptanmistir. AKŞ ve IVRT arasında istatistiksel olarak anlamli, pozitif yonde korelasyon saptanmistir. AKŞ ve SVKİ diyastol arasında istatistiksel olarak anlamli, pozitif yonde korelasyon saptanmistir. Albumin ve aortik sertlik arasında istatistiksel olarak anlamli, negatif yonde korelasyon saptanmistir. Ürik asit ve aortik sertlik arasında istatistiksel olarak anlamli, pozitif yonde korelasyon saptanmistir. Ürik asit ve E/A dalgasi arasında istatistiksel olarak anlamli, negatif yonde korelasyon saptanmistir. Ürik asit ve IVRT arasında istatistiksel olarak anlamli, pozitif yonde korelasyon saptanmistir. Ürik asit ve SVKİ diyastol arasında istatistiksel olarak anlamli, pozitif yonde korelasyon saptanmistir. Ürik asit ve SVKİ sistol arasında istatistiksel olarak anlamli, pozitif yonde korelasyon saptanmistir. CRP ve aortik sertlik arasında istatistiksel olarak anlamli pozitif yonde korelasyon saptanmistir. LDL ve E/A dalgasi arasında istatistiksel olarak anlamli, negatif yonde korelasyon saptanmistir. LDL ve IVRT arasında istatistiksel olarak anlamli, pozitif yonde korelasyon saptanmistir. TG ve E/A dalgasi arasında istatistiksel olarak anlamli, negatif yonde korelasyon saptanmistir. HDL ve IVRT arasında istatistiksel olarak anlamli, negatif yonde korelasyon saptanmistir. ALP ve aortik sertlik arasında istatistiksel olarak anlamli, pozitif yonde korelasyon saptanmistir. ALP ve E/A dalgasi arasında istatistiksel olarak anlamli, negatif yonde korelasyon saptanmistir. ALP ve IVRT arasında istatistiksel olarak anlamli, pozitif yonde korelasyon saptanmistir. ALP ve SVKİ diyastol arasında istatistiksel olarak anlamli, pozitif yonde korelasyon saptanmistir. BUN ve aortik sertlik arasında istatistiksel olarak anlamli, pozitif yonde korelasyon saptanmistir. BUN ve E/A dalgasi arasında istatistiksel olarak anlamli, negatif yonde korelasyon saptanmistir. BUN ve IVRT arasında istatistiksel olarak anlamli, pozitif yonde korelasyon saptanmistir. BUN ve SVKİ diyastol arasında istatistiksel olarak anlamli, pozitif yonde korelasyon saptanmistir. PTH ve aortik sertlik arasında istatistiksel olarak anlamli, pozitif yonde korelasyon saptanmistir. PTH ve E/A dalgasi arasında istatistiksel olarak anlamli, negatif yonde korelasyon saptanmistir. PTH ve IVRT arasında istatistiksel olarak anlamli, pozitif yonde korelasyon saptanmistir. PTH ve SVKİ diyastol arasında istatistiksel olarak anlamli, pozitif yonde korelasyon saptanmistir. D vitamini ve aortik sertlik arasında istatistiksel olarak anlamli, negatif yonde korelasyon saptanmistir. D vitamini ve E/A dalgasi arasında istatistiksel olarak anlamli, pozitif yonde korelasyon saptanmistir. D vitamini ve IVRT arasında

istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. D vitamini ve SVKİ diyastol arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Bikarbonat ve E/A dalgası arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Ferritin ve E/A dalgası arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Fetuin-A ve aortik sertlik arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Fetuin-A ve E/A dalgası arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Fetuin-A ve IVRT arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Fetuin-A ve SVKİ diyastol arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Pentraxin-3 ve aortik sertlik arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Pentraxin-3 ve E/A dalgası arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Pentraxin-3 ve IVRT arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Pentraxin-3 ve SVKİ diyastol arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. IL-1  $\beta$  ve SVKİ diyastol arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. HbA1c ve aortik sertlik arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. HbA1c ve IVRT arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. HbA1c ve SVKİ diyastol arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Nabız sayısı ve IVRT arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Ortalama arteriyel basınç ve SVKİ diyastol arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Ortalama arteriyel basınç ve SVKİ sistol arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Sistolik kan basıncı ve aortik sertlik arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Sistolik kan basıncı ve E/A dalgası arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Sistolik kan basıncı ve IVRT arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Sistolik kan basıncı ve SVKİ diyastol arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Sistolik kan basıncı ve SVKİ sistol arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Diyastolik kan basıncı ve aortik sertlik arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Diyastolik kan basıncı ve EF arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır.

**Tablo 25 :** Tüm KBY Gruplarında İnflamasyon Belirteçlerinin, Laboratuvar ve EKO Parametreleri ile Korelasyonu

	<b>Pentraxin-3 (n:80)</b>	<b>Fetuin-A (n:80)</b>	<b>TNF- <math>\alpha</math> (n:80)</b>	<b>IL-1 <math>\beta</math> (n:80)</b>
Yaş	r= 0,142 p= 0,211	r= -0,120 p= 0,290	r= 0,201 p= 0,073	r= - 0,029 p= 0,800
BK	r= 0,015 p= 0,894	r= - 0,137 p= 0,225	r= - 0,059 p= 0,601	r= 0,059 p= 0,604
Hb	r= -0,072 p= 0,526	r= 0,135 p= 0,233	r= -0,019 p= 0,869	r= -0,101 p= 0,375
Htc	r= - 0,061 p= 0,588	r= 0,185 p= 0,100	r= - 0,067 p= 0,556	<b>r= -0,233*</b> <b>p= 0,037</b>
Kreatinin	r=- 0,010 p= 0,929	r= -0,059 p= 0,798	r= - 0,022 p= 0,844	r= 0,201 p= 0,074
VKI	<b>r= -0,247*</b> <b>p= 0,027</b>	r= - 0,076 p= 0,505	r= 0,193 p= 0,086	r= -0,082 p= 0,467
AKŞ	<b>r= 0,279*</b> <b>p=0,012</b>	r= 0,017 P= 0,880	r= 0,031 p= 0,782	r= 0,047 p= 0,681
Albumin	r= 0,083 p= 0,467	r= 0,047 p= 0,679	r= -0,068 p= 0,548	r= -0,145 p= 0,200
Proteinüri	r= -0,065 p= 0,566	r= -0,095 p= 0,402	r= 0,075 p= 0,506	<b>r= 0,261*</b> <b>p= 0,019</b>

**Tablo 25** : Tüm KBY Gruplarında İnflamasyon Belirteçlerinin, Laboratuvar ve EKO Parametreleri ile Korelasyonu

Ürik asit	r= -0,060 p= 0,595	r= - 0,162 p= 0,150	r= - 0,054 p= 0,635	r= 0,219 p= 0,051
BUN	r= 0,092 p= 0,418	r= -0,063 p= 0,578	r= -0,099 p= 0,383	r= 0,213 p= 0,057
CRP	r= -0,077 p= 0,495	r= - 0,006 p= 0,957	r= 0,003 p= 0,979	r= -0,003 p= 0,977
T. kol	r= -0,143 p= 0,207	r= -0,161 p= 0,153	r= 0,001 p= 0,994	r= 0,005 p= 0,964
LDL	r= 0,091 p= 0,420	r= -0,182 p= 0,106	r= -0,011 p= 0,920	r= -0,052 p= 0,649
TG	r= -0,038 p= 0,736	r= -0,033 p= 0,774	r= 0,029 p= 0,800	r= 0,185 p= 0,101
HDL	r= -0,073 p= 0,521	r= -0,172 p= 0,128	r= 0,020 p= 0,857	r=- 0,082 p= 0,469
ALT	r= -0,162 p= 0,152	r= 0,027 p= 0,811	r= 0,180 p= 0,110	r= 0,033 p= 0,773
AST	r= - 0,055 p= 0,626	r= 0,057 p= 0,619	r= -0,075 p= 0,507	r= 0,052 p= 0,650
BUN	r = 0,092 p= 0,418	r= -0,063 p= 0,578	r =-0,099 p= 0,383	r= 0,213 p= 0,057
ALP	r = 0,026 p= 0,818	r= -0,167 p= 0,140	r=-0,065 p= 0,564	r= 0,127 p= 0,263

**Tablo 25** : Tüm KBY Gruplarında İnflamasyon Belirteçlerinin, Laboratuvar ve EKO Parametreleri ile Korelasyonu

PTH	r= -0,030 p= 0,791	<b>r= -0,222*</b> <b>p= 0,048</b>	r= 0,160 p= 0,156	r= 0,139 p= 0,220
D vitamini	r= 0,125 p= 0,267	r= -0,073 p= 0,522	r= -0,099 p= 0,384	r= - 0,031 p= 0,787
Ca	r= 0,056 p= 0,619	r= 0,139 p= 0,217	r= -0,153 p= 0,175	r=- 0,100 p= 0,378
Fosfor	r= -0,053 p= 0,641	r= - 0,114 p= 0,316	r= 0,170 p= 0,131	r= - 0,091 p= 0,420
HCO <sub>3</sub>	r= 0,003 p= 0,977	r=-0,023 p= 0,838	r= -0,064 p= 0,575	r= -0,168 p= 0,136
Ferritin	r= -0,081 p= 0,474	r= 0,106 p= 0,350	r= 0,037 p= 0,743	r= 0,087 p= 0,443
Aortik sertlik	<b>r= 0,241*</b> <b>p= 0,031</b>	r= - 0,120 p= 0,289	r= -0,215 p= 0,056	r= 0,028 p= 0,802
E/A dalgası	r= 0,125 p= 0,270	r= 0,076 p= 0,504	r= - 0,020 p= 0,860	r= 0,086 p= 0,446
IVRT	r= -0,143 p= 0,204	r= 0,101 p= 0,371	r= 0,030 p= 0,792	r: - 0,102 p: 0,370
SVKİ diyastol	r= 0,157 p= 0,164	r= 0,111 p= 0,328	r= 0,062 p= 0,583	r= 0,123 p= 0,278
SVKİ sistol	r= - 0,095 p= 0,402	r= 0,143 p= 0,207	r= 0,112 p= 0,322	r: - 0,023 p:0,838

**Tablo 25** : Tüm KBY Gruplarında İnflamasyon Belirteçlerinin, Laboratuvar ve EKO Parametreleri ile Korelasyonu

EF	<b>r= 0,302*</b> <b>p= 0,006</b>	r= - 0,004 p= 0,973	r= -0,163 p= 0,148	r= 0,040 p= 0,725
ET	r= 0,108 p= 0,339	r= - 0,038 p= 0,739	r= -0,051 p= 0,654	r= 0,117 p= 0,303
DT	r= 0,049 p= 0,665	r= -0,153 p= 0,175	r= -0,014 p= 0,903	r= 0,171 p= 0,130
HbA1c	r= 0,117 p= 0,302	r= -0,120 p= 0,288	r= 0,077 p= 0,495	r= 0,015 p= 0,894
CaxP	r= -0,037 p= 0,745	r= -0,048 p= 0,670	r= -0,137 p= 0,225	r= -0,088 p= 0,437
Nabız sayısı	r= 0,117 p= 0,301	r= 0,037 p= 0,747	r= -0,027 p= 0,813	r= -0,086 p= 0,450
Nabız basıncı	r= 0,008 p= 0,947	r= -0,038 p= 0,739	r= -0,085 p= 0,453	r= 0,009 p= 0,934
Ortalama arteriyel basınç	<b>r= 0,221*</b> <b>p= 0,049</b>	r= 0,133 p= 0,239	r= -0,176 p= 0,118	r= 0,212 p= 0,060
Sigara süresi	r= 0,100 p= 0,641	r= 0,044 p= 0,839	r= -0,317 p= 0,131	r= -0,197 p= 0,357
KBY süresi	r= 0,088 p= 0,436	r= 0,090 p= 0,429	r= 0,019 p= 0,866	r= -0,164 p= 0,147
Sistolik kan basıncı	r= 0,183 p= 0,104	r= 0,108 p= 0,338	r= -0,176 p= 0,119	r= 0,167 p= 0,140
Diastolik kan basıncı	r= 0,191 p= 0,090	r= 0,124 p= 0,272	r= -0,147 p= 0,193	r= 0,180 p= 0,109

Tablo 25’te hasta gruplarında inflamasyon belirteçlerinin, laboratuvar ve EKO parametreleri ile korelasyonu gösterilmiştir. IL-1  $\beta$  ve htc arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Pentraxin-3 ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Pentraxin-3 ve AKŞ arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. IL-1  $\beta$  ve proteinüri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Fetuin-A ve PTH arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Pentraxin-3 ve aortik sertlik arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Pentraxin-3 ve EF arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Pentraxin-3 ve ortalama arteriyel basınç arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır.

**Tablo 26:** Tüm Gruplarda İnflamasyon Belirteçlerinin, Laboratuvar ve EKO Parametreleri ile Korelasyonu

	<b>Pentraxin-3</b> <b>(n:120)</b>	<b>Fetuin-A</b> <b>(n:120)</b>	<b>TNF- <math>\alpha</math></b> <b>(n:120)</b>	<b>IL-1 <math>\beta</math></b> <b>(n:120)</b>
Yaş	r= 0,154 p= 0,093	r= -0,147 p= 0,108	r= 0,082 p= 0,371	r= 0,005 p= 0,953
BK	r= 0,035 p= 0,707	r= - 0,071 p= 0,441	r= - 0,039 p= 0,669	r= 0,048 p= 0,600
Hb	<b>r= -0,478*</b> <b>p= 0,0001</b>	<b>r= 0,515*</b> <b>p= 0,0001</b>	r= -0,121 p= 0,188	<b>r= -0,297*</b> <b>p= 0,001</b>
Htc	<b>r= - 0,486*</b> <b>p= 0,0001</b>	<b>r= 0,529*</b> <b>p= 0,0001</b>	r= - 0,137 p= 0,135	<b>r= -0,373*</b> <b>p= 0,0001</b>
Kreatinin	<b>r= 0,561*</b> <b>p= 0,0001</b>	<b>r= -0,522*</b> <b>p= 0,0001</b>	r= 0,145 p= 0,144	<b>r= 0,367*</b> <b>p= 0,0001</b>



**Tablo 26:** Tüm Gruplarda İnflamasyon Belirteçlerinin, Laboratuvar ve EKO Parametreleri ile Korelasyonu

VKI	<b>r= -0,294*</b> <b>p= 0,001</b>	r= 0,136 p= 0,140	r= 0,047 p= 0,609	r= -0,125 p= 0,173
AKŞ	<b>r= 0,489*</b> <b>p: 0,0001</b>	<b>r=- 0,284*</b> <b>P: 0,002</b>	r= 0,113 p: 0,220	r= 0,165 p: 0,073
Albumin	<b>r= - 0,316*</b> <b>p= 0,0001</b>	<b>r= 0,328*</b> <b>p= 0,0001</b>	r= -0,130 p= 0,158	<b>r= -0,208*</b> <b>p= 0,023</b>
Proteinüri	r= -0,065 p= 0,566	r= -0,095 p= 0,402	r= 0,075 p= 0,506	<b>r= 0,261*</b> <b>p= 0,019</b>
Ürik asit	<b>r= 0,240*</b> <b>p= 0,008</b>	<b>r=- 0,304*</b> <b>p= 0,001</b>	r= - 0,027 p= 0,771	<b>r= 0,237*</b> <b>p= 0,009</b>
BUN	<b>r= 0,580*</b> <b>p= 0,0001</b>	<b>r= -0,551*</b> <b>p= 0,0001</b>	r= 0,099 p= 0,281	<b>r= 0,346*</b> <b>p= 0,0001</b>
CRP	r= 0,121 p= 0,189	r= - 0,146 p= 0,111	r= 0,062 p= 0,503	r= 0,127 p= 0,166
T kol	r= 0,009 p= 0,922	<b>r= -0,215*</b> <b>p= 0,018</b>	r= -0,017 p= 0,853	r= 0,002 p= 0,980
LDL	<b>r= 0,279*</b> <b>p= 0,002</b>	<b>r= -0,280*</b> <b>p= 0,002</b>	r= -0,016 p= 0,859	r= 0,042 p= 0,650
TG	r= 0,151 p= 0,099	<b>r= -0,199*</b> <b>p= 0,029</b>	r= 0,021 p= 0,819	r= 0,152 p= 0,097
HDL	<b>r= -0,232*</b> <b>p= 0,011</b>	r= 0,036 p= 0,693	r= -0,004 p= 0,969	r= 0,017 p= 0,853

**Tablo 26:** Tüm Gruplarda İnflamasyon Belirteçlerinin, Laboratuvar ve EKO Parametreleri ile Korelasyonu

ALT	r= -0,090 p= 0,328	r= 0,010 p= 0,915	r= 0,088 p= 0,339	r= 0,055 p= 0,549
AST	r= - 0,066 p= 0,474	r= 0,038 p= 0,681	r= -0,082 p= 0,374	r= 0,070 p= 0,449
ALP	<b>r= 0,444*</b> <b>p= 0,0001</b>	<b>r= -0,452*</b> <b>p= 0,0001</b>	r= 0,052 p= 0,573	<b>r= 0,212*</b> <b>p= 0,020</b>
PTH	<b>r = 0,528*</b> <b>p = 0,001</b>	<b>r=- 0,401*</b> <b>p= 0,0001</b>	r= 0,152 p= 0,097	<b>r= 0,313*</b> <b>p= 0,0001</b>
D vitamini	<b>r = - 0,385*</b> <b>p = 0,0001</b>	<b>r= 0,404*</b> <b>p= 0,0001</b>	<b>r= -0,188*</b> <b>p= 0,040</b>	<b>r= -0,237*</b> <b>p= 0,009</b>
Ca	r= 0,009 p= 0,918	r= 0,161 p= 0,078	r= -0,138 p= 0,132	r=- 0,095 p= 0,304
Fosfor	r = 0,140 p= 0,127	<b>r=- 0,185*</b> <b>p= 0,043</b>	<b>r= 0,236*</b> <b>p= 0,01</b>	r= 0,021 p= 0,822
HCO <sub>3</sub>	r= 0,097 p= 0,293	r= - 0,113 p= 0,221	r= 0,036 p= 0,698	r= -0,078 p= 0,395
Ferritin	<b>r= -0,259*</b> <b>p= 0,004</b>	<b>r= 0,289*</b> <b>p= 0,001</b>	r= 0,024 p= 0,798	r= -0,027 p= 0,772
Aort sertliği	<b>r= 0,281*</b> <b>p= 0,0001</b>	<b>r=- 0,182*</b> <b>p= 0,003</b>	r= -0,061 p= 0,329	r= 0,154 p= 0,093
E/A dalgası	<b>r= -0,437*</b> <b>p= 0,0001</b>	<b>r= 0,531*</b> <b>p= 0,0001</b>	r= - 0,104 p= 0,095	r= - 0,142 p= 0,121

**Tablo 26:** Tüm Gruplarda İnflamasyon Belirteçlerinin, Laboratuvar ve EKO Parametreleri ile Korelasyonu

IVRT	<b>r= 0,290*</b> <b>p= 0,001</b>	<b>r= -0,315*</b> <b>p= 0,0001</b>	r= 0,075 p= 0,237	r: 0,112 p:0,222
SVKİ diyastol	<b>r= 0,253*</b> <b>p= 0,005</b>	<b>r=-0,229*</b> <b>p= 0,012</b>	r= 0,114 p= 0,067	r= 0,243* p= 0,007
SVKİ sistol	r= 0,062 p= 0,324	r= -0,053 p= 0,392	r= 0,042 p= 0,504	r: - 0,044 p:0,636
EF	r= 0,020 p= 0,831	r= 0,078 p= 0,399	r= -0,118 p= 0,199	r= - 0,023 p= 0,799
ET	<b>r= 0,190*</b> <b>p= 0,038</b>	<b>r=- 0,199*</b> <b>p= 0,029</b>	r= -0,057 p= 0,536	r= 0,168 p= 0,066
DT	r= 0,151 p= 0,100	r= -0,082 p= 0,371	r= -0,106 p= 0,248	<b>r= 0,203*</b> <b>p= 0,026</b>
HbA1c	<b>r= 0,397*</b> <b>p= 0,0001</b>	<b>r= -0,361*</b> <b>p= 0,0001</b>	r= 0,101 p= 0,273	r= 0,144 p= 0,116
CaxP	r= 0,166 p= 0,071	r= -0,146 p= 0,112	r= -0,217 p= 0,117	r= -0,003 p= 0,974
Nabız sayısı	r= 0,023 p= 0,800	r= 0,167 p= 0,068	r= 0,002 p= 0,987	r= -0,110 p= 0,233
Nabız basıncı	<b>r= 0,441*</b> <b>p= 0,0001</b>	<b>r= -0,360*</b> <b>p= 0,0001</b>	r= 0,028 p= 0,762	<b>r= 0,217*</b> <b>p= 0,017</b>
Ortalama Arteriyel basınç	<b>r= 0,277*</b> <b>p= 0,002</b>	r= - 0,090 p= 0,329	r= -0,128 p= 0,264	<b>r= 0,220*</b> <b>p= 0,016</b>

**Tablo 26:** Tüm Gruplarda İnflamasyon Belirteçlerinin, Laboratuvar ve EKO Parametreleri ile Korelasyonu

Sigara süresi		r= 0083 p= 0,621	r= 0,079 p= 0,637	r= 0,050 p= 0,764	r= -0,091 p= 0,588
Diyabet süresi		r= -0,053 p= 0,744	r= -0,229 p= 0,154	r= -0,141 p= 0,385	r= -0,058 p= 0,721
KBY süresi		<b>r= 0,605*</b> <b>p= 0,0001</b>	<b>r= -0,510*</b> <b>p= 0,0001</b>	r= 0,149 p= 0,105	r= 0,199 p= 0,029
Sistolik basıncı	kan	<b>r= 0,533*</b> <b>p= 0,0001</b>	<b>r= -0,327*</b> <b>p= 0,0001</b>	r= -0,052 p= 0,569	<b>r= 0,310*</b> <b>p= 0,001</b>
Diyastolik basıncı	kan	r= -0,010 p= 0,910	r= 0,112 p= 0,225	r= -0,137 p= 0,135	r= 0,090 p= 0,329

Tablo-26’de tüm gruplarda inflamasyon belirteçlerinin, laboratuvar ve EKO parametreleri ile korelasyonunu göstermektedir. Pentraxin-3 ve Hb arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Fetuin-A ve Hb arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. IL-1  $\beta$  ve Hb arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Pentraxin-3 ve Htc arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Fetuin-A ve Htc arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. IL-1  $\beta$  ve Htc arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Pentraxin-3 ve kreatinin arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Fetuin-A ve kreatinin arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. IL-1  $\beta$  ve kreatinin arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Pentraxin-3 ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Pentraxin-3 ve AKŞ arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Fetuin-A ve AKŞ arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Pentraxin-3 ve albumin arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Fetuin-A ve albumin arasında

istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. IL-1  $\beta$  ve albumin arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. IL-1  $\beta$  ve proteinüri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Pentraxin-3 ve ürik asit arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Fetuin-A ve ürik asit arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. IL-1  $\beta$  ve ürik asit arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Pentraxin-3 ve BUN arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Fetuin-A ve BUN arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon tespit . IL-1  $\beta$  ve BUN arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Fetuin-A ve total kolesterol arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Pentraxin-3 ve LDL kolesterol arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Fetuin-A ve LDL kolesterol arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Fetuin-A ve trigliserit arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Pentraxin-3 ve HDL kolesterol arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Pentraxin-3 ve ALP arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Fetuin-A ve ALP arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. IL-1  $\beta$  ve ALP arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Pentraxin-3 ve PTH arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Fetuin-A ve PTH arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. IL-1  $\beta$  ve PTH arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Pentraxin-3 ve D vitamini arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Fetuin-A ve D vitamini arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. TNF-  $\alpha$  ve D vitamini arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. IL-1 $\beta$  ve D vitamini arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Fetuin-A ve fosfor arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Pentraxin-3 ve ferritin arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Fetuin-A ve ferritin arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Pentraxin-3 ve aort sertliği arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Fetuin-A ve aort sertliği arasında

istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Pentraxin-3 ve E/A dalgası arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Fetuin-A ve E/A dalgası arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Pentraxin-3 ve IVRT arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Fetuin-A ve IVRT arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Pentraxin-3 ve SVKİ diyastol arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Fetuin-A ve SVKİ diyastol arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Pentraxin-3 ve ET arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Fetuin-A ve ET arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Pentraxin-3 ve HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Fetuin-A ve HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Pentraxin-3 ve nabız basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Fetuin-A ve nabız basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. IL-1  $\beta$  ve nabız basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. IL-1  $\beta$  ve ortalama arteriyel basınç arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Pentraxin-3 ve ortalama arteriyel basınç arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Pentraxin-3 ve sistolik kan basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Fetuin-A ve sistolik kan basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptanmıştır. IL-1 $\beta$  ve sistolik kan basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır.

**Tablo 27:** Bağımlı Değişken Fetuin-A'nın Çoklu Regresyon Analizi Sonuçları

Değişken	$\beta$	P
Kreatinin	-3,149	<b>0,041*</b>
Hematokrit	1,0009	<b>0,0001*</b>
HbA1c	-2,879	<b>0,005*</b>
Albumin	-	p>0,05

Model p=0,0001, Model R<sup>2</sup>=0,331

Tablo 27’de görüldüğü gibi tüm kohortta kreatinin, hemotokrit, açlık kan şekeri ve albumin değişkenleri modele alındığında fetuin-A’yı istatistiksel olarak anlamlı belirleyen değişkenler kreatinin, HbA1c ve hemotokrittir.

**Tablo 28:** Bağımlı Değişken Aort Sertliğinin Çoklu Regresyon Analizi Sonuçları

Değişken	$\beta$	p
Kreatinin	0,001	<b>0,046*</b>
CRP	0,002	<b>0,033*</b>
Pentraxin-3	0,004	<b>0,005*</b>
HbA1c	-	p>0,05
Hematokrit	-	p>0,05
Albumin	-	p>0,05
Parathormon	-	p>0,05
D vitamini	-	p>0,05
Fetuin-A	-	p>0,05

Model p=0,001, Model R<sup>2</sup>=0,220

Tablo 28’de görüldüğü gibi tüm kohortta kreatinin, hemotokrit, CRP, pentraxin-3 ve albumin, parathormon, D vitamini, fetuin-A ve HbA1c değişkenleri modele alındığında aortik sertliği istatistiksel olarak anlamlı belirleyen değişkenler kreatinin, CRP ve pentraxin-3’tür.

## TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliğinin erken evrelerinde bile kardiyovasküler olay insidansı diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak artmaktadır(109,110). Bu artış gideren artan hasta sayısı nedeniyle daha önemli bir boyut kazanmaktadır. Sağlık Bakanlığı 2010 yılı kayıtlarına göre hemodiyalize giren hasta sayısı 14,286 kişi, periton diyalizi yapan kişi sayısı 1559 böbrek nakli sayısı 601 kişi'dir. Toplam hemodiyaliz yapan kişi sayısı 49,505, periton diyalizi sayısı 5519, renal transplantasyon sayısı ise 7879 kişidir.

Kronik böbrek yetmezliği ve bunun en önemli nedenlerinden olan diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi nedenler, kötü gidişatı daha da hızlandırmaktadır. Sağlık Bakanlığı verilerine göre(2010 yılı) toplam 11,966 kişi diyabetes mellitus nedeniyle, 10,681 kişi hipertansiyon nedeniyle, 2939 kişi ise glomerülonefrit nedeniyle ülkemizde hemodiyalize alınmaktadır. Kayıtlara göre ülkemizde hemodiyaliz ve son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedeni diyabetes mellitustur.

2010 yılı itibari ile hemodiyaliz tedavisi alırken ölen hasta sayısı 2150 olup , kardiyovasküler hastalıklar ilk sırada yer almaktadır. 2010 yılında hemodiyaliz tedavisi alırken kardiyovasküler hastalıklardan ölen 813 kişi kalp yetmezliği nedeni ile 725 kişi ise iskemik kalp hastalığı nedeniyle kayıp edilmiştir. Veriler değerlendirildiğinde diyabetik KBY bağlı kardiyovasküler mortalite ve morbidite açısından önemli risk faktörleridir.

Kardiyovasküler hastalıklar açısından geleneksel ve geleneksel olmayan risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu geleneksel risk faktörleri arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, DM, HT, mobilizasyon eksikliği, HDL kolesterol düşüklüğü , LDL kolesterol artışı, sigara ve aile öyküsü sayılabilir. Üreminin getirdiği risk faktörleri ise albuminüri, homosisteinemi, lipoprotein (a), anemi, oksidatif stres, anormal kalsiyum fosfor metabolizması, inflamasyon, malnütriyon sayılabilir(148,149).



Bu veriler bir kez daha göstermektedir ki renal ve kardiyak kökenli hastalıklar arasında sıkı bir ilişki mevcuttur. Bu ilişki nedeniyle kardiyorenal sendrom tanımı ortaya atılmıştır. Bu tanımlamaya göre böbreğin ve kalbin birbirlerini karşılıklı olarak, akut ve kronik sebeplerle etkileyebilme durumu olarak belirtilmiştir (Acute Dialysis Quality Initiative).

Çalışmamızda KBY'ye bağlı kardiyovasküler etkilerin araştırılması planlanmıştır. Hasta gruplarımızda kronik renal hasarı olan, ayrıca önceden bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan ve geleneksel risk faktörlerini taşıyabilen kişilerden iki farklı grup oluşturulmuştur. Kontrol grubu ise kardiyovasküler ve renal hasarı olmayan ve geleneksel risk faktörleri taşıyabilen kişilerden oluşturulmuştur. Yaptığımız bu çalışma kardiyovasküler hastalık (KVH) açısından yüksek risk altında olan diyabetik ve diyabetik olmayan KBY hastalarında fetuin-A ve pentraxin-3'ün aort sertliği, kardiyak fonksiyon bozukluğu ve inflamasyon açısından ilişkisini araştırmayı hedefledik.

Çalışmamızda KBY etiolojisinde ilk sırada diyabetes mellitus, ikinci sırada ise hipertansiyon yer almaktadır. KBY'de erken dönemde tespit edilemese de kardiyak hasar daha önceden başlamaktadır. Kronik böbrek yetmezliğindeki KVH sebeplerin patolojisinde arterioloskleroz ve ateroskleroz bulunmaktadır. Miyokard infarktüsünde ateroskleroz baskın olsada, arterioloskleroz ile medial vasküler tabaka fibrozise gitmekte ve kalınlaşmaktadır. Sol ventrikül hipertrofisi ve fibrozis yüksek basınç dalgalanmalarına neden olmakta böbrek ve beyin gibi son organların vasküler tabakasında arteriyel sertlik geliştirmektedir(111). Bunun sonucunda aritmi, konjestif kalp yetmezliği, myokard enfarktüsü, inme gibi hadiseler ortaya çıkmaktadır.

Kalıcı inflamatuvar durum KBY ve diabetes mellitusta siktir. KBY hastalarında üremi neticesinde aortik sertlik artmaktadır. Yaş, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, inflamasyon ve sigara birçok damarda, aortik sertlik patogeneğinde yer almaktadır. KBY ile endotelial hasar olmakta bununla beraber düz kas proliferasyonu, lipid birikimi sonrasında kollajen artışı ve damar genişleyebilmesinden sorumlu olan elastin miktarı azalmaktadır. Damar intima media katmanı sertleşmekte ve mediada kalınlaşma olmaktadır. Diyabetes mellitusta

kronik seyreden glukoz yüksekliği ve insülin yüksekliği nedeniyle anjiotensin tip1 reseptör aktivasyonu, salgılanan renin-anjiotensin ve aldosteron sistemi nedeniyle damar duvarında fibrozis ve sonrasında damar duvarında sertlik artışına neden olmaktadır(112).

Diyabetes mellitusu KBY açısından en sık etiyolojik nedendir. Diyabetik hastalarda artan glukoz ve HbA1c değerleri gözlenmektedir. Diyabetik nefropati, kronik böbrek yetmezliği ve proteinüri açısından risk faktörü oluşturmaktadır. Bu nedenle proteinürinin erken tanımlanması ve tedavi planlanması açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle proteinüri miktarının tanımlanması ve miktarının ölçülmesi önemlidir. Artmış proteinüri KBY, kardiyovasküler hastalık ve ölüm riski ile ilişkilidir. Ayrıca proteinüri nefrolojik hasarın tedaviye cevabında kullanılmaktadır.

Çalışmamızdaki karşılaştırma açısından diyabetik KBY grubu ayrı bir grup olarak alındığı için glikoz düzeyi ve HbA1c düzeyi sadece bu grupta yüksek çıkmıştır. Glukoz düzeyinin inflamasyon belirteçlerinden pentraxin-3 ile korelasyonu pozitif yöndedir. Ayrıca fetuin-A ile glukoz korelasyonunda artan glukoz miktarı ile fetuin-A seviyesi düşüş göstermiştir. HbA1c seviyesi de yine glukoz ile paralellik göstermiş olup tüm gruplarda artan HbA1c seviyesi ile fetuin-A düşmüş, pentraxin-3 seviyesi yükselmiştir. Eko parametrelerinden aortik sertlik düzeyi glukoz ile pozitif korelasyon göstermiştir. Yine artan aortik sertlikle beraber sol ventrikülün diyastolik kitle indeksi artmıştır.

KBY hastalarında artan kalsiyum ve fosfat bileşikleri ile inflamasyona sekonder sertlik daha da artmaktadır. Fetuin-A gibi kalsifikasyon inhibitörleri KBY hastalarında seviyesi düşmektedir. Normal populasyonda serum seviyesi yüksek düzeyde olan ve elektroforezde alfa-2 bandında yer alan bir kalsiyum inhibitörü proteindir. Bu grupta fetuin-A'dan başka osteoprotogenin, BMP-7, MGP, ANK ve Klotho gibi kalsiyum inhibitörleri de yer almaktadır. Üremi sonrasında vasküler düz kas hücrelerinde osteoblasta benzer bir değişim olmakta ve kalsifikasyon daha da artmaktadır(113). Fetuin-A vasküler düz kas hücrelerinde insülinle uyarılan tirozin kinaz reseptörünü engellemekte ve metabolik sendromla bağlantısı araştırılmaktadır(114).

Ayrıca TİP-2 DM açısından fetuin-A'nın risk faktörü olabileceği belirtilmektedir(115,116). Martin L. Ford ve arkadaşlarının(117) yaptığı çalışmada diyabetik olmayan KBY grubundan fetuin-A düzeyi düşük bulunmuş ve düşük seviyenin ise arteriyel sertlik düzeyinde artışa yol açtığı belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada kalsiyum içermeyen, sevalemer gibi fosfat bağlayıcılarının fetuin-A düzeyinde artışa neden olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda normal popülasyona göre diyabetik olmayan KBY hastalarında anlamlı şekilde fetuin-A seviyesi düşük bulunmuştur. Aynı zamanda diyabetik olan KBY hastalarında da fetuin-A seviyesi çalışmamızda anlamlı şekilde düşük bulunmuş ve diyabetik olmayan KBY grubuna göre daha düşük seviyede saptanmıştır.

Çalışmamızda fetuin-A düzeyi diyabetik KBY grubunda daha düşük olmasına rağmen her iki hasta grubu arasında istatistiksel bir anlam farklılığı çıkmamıştır. Diyabetik hastalarda fetuin-A düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük çıkmıştır ve artan glukoz düzeyi ile fetuin-A düzeyi düşüş göstermektedir. Yine üremik hastalarda artan kreatinin seviyesi ile fetuin-A düzeyi düşüş göstermektedir.

Çalışmamızda tüm gruplara bakıldığında fetuin-A seviyesi aortik sertlik ile istatistiksel olarak ilişkili olup, artan sertlik karşısında fetuin-A düzeylerinde düşüş gözlenmiştir. Üremik hastalarda sol ventrikül diyastolik indeksi fetuin-A'nın tersine yükselmektedir.

Çalışmamızda sol ventrikül sistolik indeksi tüm gruplarda benzer bulunmuş ancak indeks arttıkça fetuin-A seviyesi zayıf şekilde de olsa düşmektedir. Yaptığımız çalışmaya göre KBY hastalarının artan aortik sertlik indeksi, fetuin-A seviyesi ile ters ilişki içindedir. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda artan kalsifikasyona bağlı olarak fetuin-A seviyesi düşmekte ve bunun sonucundan aort yapısında kalınlaşma oluşmaktadır neticede kardiyovasküler mortalite ve morbiditede artışa katkıda bulunabilir.

KBY hastalarında, inflamatuvar belirteçlerinden biri de akut faz reaktanı olan pentraxin-3'tür. CRP gibi akut faz reaktanı olup aynı ailede yer almaktadır. Vasküler düz kas hücrelerinde, endotel hücrelerinde ve inflamasyonda köpük hücrelerini oluşturan makrofajlarca yapılan inflamasyon nedeniyle bol miktarda salgılanmaktadır. Karaciğer dışı üretilmesi nedeniyle KBY'deki artışı inflamasyon açısından önemli görünmektedir. Pentraxin-3 düzeyindeki yükseklik KBY'de bağımsız bir mortalite ve morbidite risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Pentraxin-3 seviyesi ile GFH arasında ters bir ilişki Tong ve arkadaşları (64) tarafından tespit edilmiştir.

Çalışmamızda pentraxin-3 kronik böbrek yetmezliği nedeniyle takipte olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek seviyede çıkmıştır. Aynı zamanda diyabetik olan KBY grubunda istatistiksel olarak farklı olmasa da diyabetik olmayan gruba göre kan düzeyi bakımından daha yüksek saptanmıştır. KBY hastalarında artan aortik sertlik indeksi ile beraber pentraxin-3 seviyesinde yükselme gözlenmektedir.

Çalışmamızda pentraxin-3 seviyesi ile aortik sertlik indeksi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Aynı zamanda sol ventrikül diyastolik kitle indeksi hasta gruplarında kontrol grubuna göre yüksek çıkmıştır, ancak hasta grupları arasında diyastolik kitle indeksi arasında istatistiksel bağlantı tespit edilemese de diyabetik KBY grubunda indeks daha yüksek çıkmıştır. Pentraxin-3 ile sol ventrikül sistolik kitle indeks arasında istatistiksel anlamlılık olmamasına rağmen sol ventrikül sistolik kitle indeksi hasta gruplarında daha yüksek çıkmıştır.

TNF-  $\alpha$  düzeyi inflamasyon durumunda seviye yüksekliği gösterebilir. Düşük dereceli inflamasyon durumlarında, örneğin oksidatif stres, endotel fonksiyon bozukluğu, vasküler kireçlenme gibi durumlarda nötrofil ve lenfositlerden salınan düzensiz sitokin salınımı nedeniyle hastalarda kronik inflamatuvar yanıt oluşmaktadır(74). Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerden bazıları inflamasyon durumundan sorumlu tutulmaktadır. Özellikle TNF-  $\alpha$  inflamasyon durumundan, antiinflamatuvar durumdan ise IL-10 sorumludur. Bu proinflamatuvar sitokinler ve son dönem böbrek hastalarındaki gelişen komplikasyon arasında yakın bağlantı vardır(74). Üremide renal işlev bozukluğunda TNF-  $\alpha$  ile yakından ilişkili

olabilir(119). Üremik hastalarda TNF-  $\alpha$  reseptörü gösterilmiştir(120). TNF-  $\alpha$  ve Tamm Horsfall glikoproteinlerinin arasında ki bağlantıdan Hession ve arkadaşları (121) tarafından söz edilmiştir. Anoop Shankar ve arkadaşlarının(122) yaptıkları çalışmada TNF-  $\alpha$  reseptörü 2, CRP, beyaz küre sayısı ile kronik böbrek yetmezliği arasında yakın ilişki tespit etmiştir.

Çalışmamızda, hastaların ve kontrol grubunun TNF-  $\alpha$  düzeyleri istatistiksel anlam kazanmamakla beraber hasta gruplarında TNF-  $\alpha$  düzeyi yüksek çıkmıştır. Ayrıca çalışmamızda diyabetik KBY grubunda, diyabetik olmayan KBY grubuna göre TNF- $\alpha$  düzeyleri istatistiksel anlam kazanmasa da bir miktar yüksek saptanmıştır.

KBY hastalarının kronik inflamasyona ve yüksek proinflamatuvar sitokin ve yüksek CRP düzeylerine sahip olduğu saptanmıştır. Nitekim Stenvinkel ve arkadaşlarının(139) yaptığı bir araştırmada malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz (MIA) sendromunda artmış proinflamatuvar sitokin düzeyi ile başlıca mortalite ve morbiditenin önde gelen sorunlarından biri olan aterosklerozun gelişimi söz konusudur. KBY'li kişilerde artan inflamasyondan sorumlu çok sayıda risk faktörü olup belli başlıcaları sitokin klirensinde azalma, sık tekrarlayan enfeksiyon tablosu ve periton ve hemodiyaliz hastalarında fistül yeri, periton katateri gibi yerlerde görülebilen enfeksiyon tablosudur. Artan IL-1,IL-6,TNF-  $\alpha$  gibi sitokinler iştahsızlık, bulantı ve kusma gibi semptomlarla kişilerde malnutrisyona katkıda bulunmaktadır. IL-1 ve TNF-  $\alpha$  kas katabolizmasında artış, albumin sentezinde baskılanmaya neden olduğu belirtilmiştir(140).

Çalışmamızda IL-1  $\beta$  düzeyi kontrol grubuna göre hem diyabetik hem de diyabetik olmayan KBY grubunda yüksek çıkmış ve istatistiksel olarak da anlam kazanmıştır. Ayrıca CRP değerlerine bakıldığında çalışmamız da her iki hasta grubunda kontrol grubuna göre CRP değerleri yüksek çıkmış IL-1  $\beta$ , TNF-  $\alpha$ , CRP'nin KBY hastalarında yükselerek inflamasyondan sorumlu olduğu ve bunun neticesinde malnütrisyonun geliştiğini desteklemektedir. Ayrıca hasta gruplarının kilosu ve vücut kitle indeksi kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır.

Çalışmamızda albumin seviyesi hasta gruplarında kontrol gruplarına göre düşük saptanmıştır. Albuminin pentraxin ile negatif korelasyonu mevcuttur, fetuin-A seviyesi ile pozitif korelasyonu mevcuttur. Tüm grupların albumin ile aortik sertlik arasında negatif yönlü korelasyonu saptanmıştır. Düşük albumin düzeyi KBY hastalarında inflamasyon ve beslenme yetersizliğine bağlı beklenen bir sonuçtur. Ayrıca düşük albumin seviyesi kardiyak fonksiyon bozukluğuna bağlı ölümlerde etkin faktörlerden birisidir(158).

Arteriyel sistemde sertlik ve KBY arasındaki ilişki hastaların kardiyovasküler hastalık arasında yakın bağlantı mevcuttur(123). Arteriyel sertleşme periferik vasküler sisteme göre aortada daha belirgindir(123). Sertleşme farmakolojik tedavi ile yavaşlatılabilmektedir. Li-Tao Cheng ve arkadaşlarının(124) yaptığı hipertansif periton diyaliz hastalarında, hipertansiyonun aortik sertlik üzerine etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada sistolik hipertansiyon 140 mm/Hg, diyastolik hipertansiyon 90 mm/Hg üzeri değerler olarak kabul edilmiş. Sistodiyastolik ve sistolik hipertansiyonun, diyastolik hipertansiyona göre aortik sertlik indeksinde artışa sebep olduğu tespit edilmiş. Ancak diyastolik hipertansiyon açısından normotansif hastalar arasında farklılık tespit edilmemiş. Bu da göstermektedir ki ileri dönemde damar elastikiyetinde kayıp olan hastalarda ön plana çıkan sistolik hipertansiyon kardiyovasküler mortalite açısından bir risk faktörü olabilir.

Çalışmamıza bakıldığında hasta gruplarının sistolik kan basıncı kontrol grubuna göre yüksek çıkmıştır, ayrıca diyabetik hasta grubunda sistolik kan basıncı diyabetik olmayanlara göre daha yüksektir.

Ateroskleroz iki önemli bileşene sahiptir, bunlardan biri duvar kalınlığının artışı diğeri ise duvar sertliğinde ki artıştır(128). Diyabette arter duvar kalınlığında artış mevcuttur(129). Aort sertliği son dönem KBY hastalarında sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili bulunmuştur. Blacher ve arkadaşları (130) aort sertliğinin KVH mortalitesinde risk artışından söz etmiştir. Yapılan bazı araştırmalarda kardiyovasküler mortalitenin diyabetik KBY hastalarında daha fazla olduğu ve bu grup hastaların aort sertlik indeksinde, diyabetik olmayan KBY hastalarına göre artış olduğu belirtilmiştir.

Tetsuo ve arkadaşlarının (131) yaptığı çalışmaya göre diyabetik hastaların diyabetik olmayan hastalara göre daha yüksek mortaliteye maruz kalmaktadır. Ayrıca Sistolik kan basıncındaki artış diastolik kan basıncı düşüşü ve artmış nabız basıncı aort sertliğinde görülür(132). İlk olarak artmış sistolik kan basıncı, kardiyak ardyükü artırır, devamında sol ventrikül hipertrofisi gelişir ve artan oksijen ihtiyacı gereği kadar karşılanamazsa iskemi sonrasında myokardiyal hasar oluşur. Kardiyak perfüzyon diyastolde olmaktadır. Düşük diyastolik kan basıncı koroner perfüzyonu bozar. Son olarak atreriollerde kan akım paterni değişir ve endotel fonksiyon bozukluğu ve uç-organ hasarı gelişir.

Çalışmamıza bakıldığında hasta gruplarındaki ekokardiyografi ile bakılan aort sertliği indeksi diyabetik ve diyabetik olmayan gruplarda kontrol gruplarına göre yüksek çıkmıştır. Hasta grupları arasında ilişki gözden geçirildiğinde diyabetik olan hasta grubunda aort sertliği indeksi daha yüksek çıkmıştır. KBY hastalarında aort sertliği anlamlı yüksek ancak diyabetik olan KBY grubunda, diyabetik olmayan KBY grubuna göre aort sertliği indeksi istatistiksel anlam kazanmasa da sertlik indeksi diyabetik KBY grubunda daha yüksek çıkmıştır. Çalışmamızda sistolik kan basıncı kontrol grubuna göre hasta gruplarında artış göstermiştir ve istatistiksel anlamlılık mevcuttur. Diyastolik kan basıncı hasta ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Diyabetik ve diyabetik olmayan KBY gruplarında ventriküler sistolik ve diyastolik kitle indeksleri hasta gruplarında yüksek saptanmıştır.

KBY hastalarında rezüdüel renal hacimde azalma nedeniyle, idrar volümündeki azalmaya bağlı olarak hipertansiyon ve hipervolemi gelişmektedir. Kalp yetmezliği gelişen hastaların % 50'sinde ejeksiyon fraksiyonu(EF) korunmuştur(150,151). Korunmuş ejeksiyon fraksiyonunu bozan KBY gibi ek faktörler kötü prognozdan sorumludur(152) Çalışmamızda gruplar arasında ejeksiyon fraksiyonları'na baktığımızda daha önceden bilinen kardiyak fonksiyonu bozukluğu olanlar çalışmaya alınmadığından dolayı her üç grubun EF ortalamaları normal bulunmuştur. Ancak hasta gruplarında EF ortalaması kontrol grubuna göre bir miktar düşük saptanmıştır.

Diyabetik hastaların önemli komplikasyonlarından bir tanesi de fibrozistir. Antiinflatuar maddeleri salınımına bağlı fibrozis gelişmektedir. Bu kap fonksiyonları olumsuz yönde etkilemektedir. Böbrekte ekstrasellüler matrix birikimi ve kalpte ekstrasellüler matrix birikimi organ fonksiyonunu bozacaktır(155,156,157). Gelişen diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak, hastaların izovolmetrik relaksasyon (IVRT) zamanları uzamaktadır.

Çalışmamıza bakıldığında diyabetik KBY grubunda belirgin olmak üzere hasta gruplarının IVRT'si kontrol grubuna göre yüksek çıkmıştır. Bu da diyabetik KBY'si olan bireylerde diyastolik fonksiyon bozukluğunu desteklemektedir.

Arteriyel sertlik sistolik hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve kardiyak kanlanmada bozulmalara neden olur. Büyük arter sertlikleri kardiyovasküler hastalıklar ve mortalite açısından bağımsız bir risk faktörüdür(141). Artan sistolik hipertansiyonda endotel disfonksiyonu sonrası arteriyel sertlik artışı olmaktadır. Çalışmamızda artan aortik sertlikle korele bir şekilde sistolik kan basıncında da artış saptanmıştır.

Sol ventrikül hipertrofisi, kardiyovasküler hastalık prognozu açısından önemli bir belirleyicidir. Prokollajen tip1'in karboksi terminal propeptiti myokard fibrozisi ile ilgilidir. Esansiyel hipertansiyon, Tip2 DM, KBY sol ventrikül hipertrofisine neden olan hastalıklardandır. Normal populasyona göre artmış kardiyovasküler ölüm riski ile ilişkilidir. Sol ventrikül hipertrofisinde artmış ardyükün kardiyomyosit hipertrofisi ile ilişkili olduğu ve myokard interstisyumunda anormal fibrozisin önemli rol oynadığı bilinmektedir(142, 143, 144). DM ve KBY hastalarında myokard interstisyumunda artan fibrozisin sol ventrikül hipertrofisini etkilediği bilinmektedir(145). Myokard interstisyumundaki fibrozisin myokard elastikiyet ve sistolik fonksiyon bozukluğu sonuçlarını azaltması nedeniyle zamanla diyastolik fonksiyon bozukluğunu indüklemektedir. Bu bulgularla uyumlu olarak çalışmamızda diyastolik sol ventrikül kitle indeksi hasta gruplarında, kontrol grubuna göre yüksek çıkmıştır. Sistolik sol ventrikül kitle indeksi ise hasta gruplarında kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır.



Hemodiyaliz hastalarında yeni bir risk faktörü de oksidatif strestir. Reaktif oksijen ve nitrojenli bileşiklerin savunma mekanizmasındaki bozukluk sonucu üremik hastalarda artan aterosklerozla ilişkili olduğu saptanmıştır. Bunun sonucunda ise üremik hastalar ve DM hastalarında arteriyel kalınlıkta artış gelişebilmektedir(118). Geleneksel olmayan risk faktörlerinden oksidatif stress antioksidan mekanizma ile düzenlenmektedir. Ancak üremik hastalarda bu mekanizmalar bozulmuştur. Bu antioksidan mekanizmalar süperoksit dismutaz, glutasyon peroksidaz, katalaz gibi enzimatik sistemlerdir. Bu mekanizmalardaki dengesizlik hızlanmış aterosklerozla karakterizedir. Ayrıca yüksek LDL kolesterol düzeyi ise okside LDL kolesterol artışını beraberinde getirmekte ve ateroskleroza katkıda bulunmaktadır.

Üremik hastalarda renal hasarı artıran önemli parametrelerden bir tanesi de hiperlipidemidir. Hiperlipidemi hem kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörü hem de renal hasarın artışı açısından kötü prognostik faktörlerden bir tanesidir. HDL kolesterol aterosklerotik mekanizma açısından önemli bir lipittir.

Kolesterol taşınmasını ters yönde sürdüren HDL kolesterol, ayrıca okside LDL kolesterol miktarını azalttığı için antioksidan etkisinde bulunmaktadır(133). Lesitin önemli Apo-A1 kofaktörüdür. Apo-A1 eksikliğinde LCAT(lesitin kolesterol açıl transferaz) azalır. Azalan LCAT aktivitesi ile HDL kolesterol sentezi maturasyonunu tamamlayamamaktadır(134). Lipoprotein lipazın kompetitif inhibitörü olan Apo-CIII artmıştır. LPL trigliserit lipolizi için gerekli bir enzimdir, ayrıca vasküler endotelde şilomikron katobolizması açısından gereklidir. Artan trigliserit düzeyi ile Apo-CIII korele bir şekilde KBY hastalarında artmaktadır(135). Bu durum aynı zamanda IDL ve VLDL kolesterol artışına ve şilomikron artışı yapabilir. Düşen HDL kolesterol, artan trigliserit düzeyleri hem renal prognozunu kötü etkilemekte hem de kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörü oluşturmaktadır.

Yaptığımız çalışmada HDL kolesterol miktarı hasta gruplarında kontrol grubuna göre düşük çıkmıştır. Ayrıca diyabetik KBY grubunda diyabetik olmayan KBY grubuna göre HDL düzeyi hafif düşük saptanmıştır. Trigliserit düzeyi hasta gruplarında kontrol grubuna göre yüksek çıkmıştır, LDL kolesterol miktarı yine hasta

gruplarında kontrol grubuna göre yüksek çıkmıştır. Total kolesterol miktarı hasta grubuplarında kontrol grubuna yüksek çıkmıştır. Bu da göstermektedir ki üremik hastalarda kardiyovasküler hastalık açısından lipid düzeyleri kötü progresyonda etkilidir.

Kalsiyum-fosfor metabolizması üremik hastalarda erken dönemden itibaren üremik kardiyomiopati açısından risk faktörüdür(136). Serum kalsiyum ve fosfor yüksekliği hiperfosfatemi, sekonder hiperparatiroidi ve doku kalsifikasyonunda etkilidir. Yüksek PTH seviyesi olan hastalarda mortalite yüksektir. Kalsifikasyon damar ve kalp gibi dokularda gelişebilmektedir. KBY hastalarında aort sertliği ve kireçlenme, kemik aktivite yetersizliği ve kalsiyum yükü nedeniyle oluşmaktadır. Aortik sertlik artışı geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak mortalite ve morbidite açısından risk faktörüdür. Arteriyel sertlik ile kemik yoğunluğu arasında ters bir ilişki mevcuttur(125). Arteriyel sertliğin düşük kemik aktivitesi ve adinamik kemik hastalığı ilişkisi tespit edilmiştir(126). Kalsiyum ve fosfat metabolizmasındaki bozukluklar üremik kemik hastalığı ile ilişkisi saptanmıştır(127). Bu nedenle hiperfosfatemi kaynaklı patolojilerin düzeltilebilmesi için fosfat metabolizması dengesi ayarlanmalıdır.

Çalışmamıza bakıldığında kalsiyum seviyesi açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir. Ancak fosfor seviyesi hasta gruplarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur, ancak diyabetik olan ve olmayan KBY gruplarında istatistiksel farklılık yoktur. Ayrıca diyabetik ve diyabetik olmayan KBY grubunda kalsiyum ve fosfor çarpımı sonucu daha yüksek bulunmuştur. Üremik hastalarda PTH seviyesi kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulunmuştur. PTH seviyesindeki yükselme ile pentraxin-3 seviyesinde anlamlı korelasyon olduğu saptanmıştır. Ayrıca artan PTH seviyesi ile ters bir şekilde fetuin-a seviyesi düşüş göstermiştir. Bakılan 25(OH) D3 seviyesi ile pentraxin-3 seviyesi ters ilişki içindedir. Hasta gruplarında artan pentraxin-3'e göre yine bu gruplarda 25(OH) D3 düzeyinde düşüş gözlenmiştir. Ayrıca 25(OH) D3 seviyesi ile korele bir şekilde fetuin-A seviyesinde düşüş gözlenmiştir. Diyabetik olan ve diyabetik olmayan KBY gruplarının her ikisinde de 25(OH) D3 düzeyi düşük saptanmıştır.

KBY hastalarında artan kalsiyum ve fosfor metabolizmasına bağılı olarak renal osteodistrofi gelişmekte ve organlarda biriken fosforlu bileşiklerin birikimi sonucu hastaların vasküler yapılarında patolojiler ortaya çıkmaktadır. Bunlardan bir tanesi de vasküler tabakada aterosklerozdur. Bunun neticesinde vasküler kalınlık artmakta ve esnekliğı azalmış bu yapıda sertlik meydana gelmektedir. Artan aortik sertlik sonucunda KBY'li bireylerde mortalite ve morbidite artışı olmaktadır. Buradaki temel mekanizma artan fosfor yüküne ve düşük kalsiyum düzeyine bağılı olarak artan PTH seviyeleridir. Yüksek PTH seviyesi kan fosfor seviyesini daha fazla yükseltmektedir. KBY'li bireylerde düşük düzeydeki fetuin-A seviyeleri kalsiyum düzenlenmesinde önemli bir yerdedir. Bu nedenle yüksek PTH, düşük fetuin-A ve artan fosfor yükü KBY'deki mortalitenin en sık nedeni olan kardiyovasküler hastalıklardaki risk artışına katkı sağlamaktadır. Bizim yapmış olduğumuz çalışma diyabetik ve diyabetik olmayan KBY'li hastalardaki yüksek PTH, düşük D vitamini ve yüksek fosfor düzeyi bunu desteklemektedir. Bu hastalarda kalsiyum metabolizmasında oluşan bozukluk aortik sertlikte artışa neden olmaktadır. Yaptığımız çalışmada artan aortik sertlikteki artış yüksek pentraxin-3 ve düşük fetuin-A düzeyleri ile korele çıkmıştır.

Çalışmaya aldığımız gruplarda geçirilmiş infeksiyon ve malignitesi olan bireyler elendiğı için, beyaz küre sayıları istatistiksel olarak farklı gözlenmemiştir. Ayrıca fetuin-A, pentraxin-3 ve aortik sertlik indeksi ile korelasyon göstermemiştir.

KBY hastalarında anemi etiyolojisi birden çok nedene bağılıdır. Demir eksikliği ve kronik hastalık anemisi olan KBY hastalarında, eritropoietin düşüklüğü, eritrosit ömründe kısalma, intestinal demir emiliminde azalma, kronik inflamasyon ve sekonder hiperparatiroidi gibi birçok nedene bağılı olarak anemi gözlenmektedir. Birincil neden EPO düşüklüğü ve ayrıca EPO'ya yanıtız demir yetersizliğidir. Anemiye sekonder olarak azalan oksijen taşıma kapasitesi kalp üzerinde ekstra bir yük getirmektedir. Anemi kalp yetmezliği açısından mortalite ve morbidite riskini artırır(153). Kalp üzerindeki yükü artırması nedeniyle anemi kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörüdür(137,138). Anemi glomerüler filtrasyon hızı 60 ml/dk altında olan bireylerde sıklıkla gözlenmektedir(154). Bu nedenle kalp

yetmezliği açısından risk faktörü olan anemi ve KBY üst üste binen hastalıklar gibi görülebilmektedir.

Çalışmamızda anemi açısından hemoglobin ve hematokrit değerlerine bakılmıştır. Diyabetik KBY grubunda, hem kontrol hem de diyabetik olmayan KBY grubuna göre hemoglobin değerinde azalma saptanmıştır. İnflamasyon belirteçlerinden pentraxin-3 seviyesi hemoglobinin dūřüşüne göre hasta gruplarında artış göstermiştir. Ancak fetuin-A seviyesi, hemoglobin seviyesi ile korele şekilde dūřük bulunmuştur. Hastaların ferritin düzeyi kontrol gruplarından dūřük saptanmıştır. Bakıldığında fetuin-A seviyesi ferritin ile pozitif korelasyonda bulunmuştur. Pentraxin-3 ile ferritin ile negatif korelasyonda göstermektedir.

Bu çalışmada evre 3-5 diyabetik ve diyabetik olmayan KBH'da aortik sertlik indeksinin artmış olduğu saptanmıştır. Aortik sertlik indeksi fetuin-A ile negatif, pentraxin-3 ile pozitif korelasyon göstermektedir. Sonuçlarımıza dayanarak dūřük fetuin-A ve yüksek pentraxin-3 düzeylerinin aortik sertlik açısından risk faktörü olarak değerlendirilebilir ve kardiyak morbidite ve mortalite açısından yüksek riskli popülasyonda prognostik açıdan önem arz edebilir.

## SONUÇLAR

1. Pentraxin-3 düzeyine bakıldığında kontrol grubuna göre diyabetik ve diyabetik olmayan KBY gruplarında yüksek saptanmıştır.
2. Fetuin-A düzeyine bakıldığında kontrol grubuna göre diyabetik ve diyabetik olmayan KBY gruplarında düşük saptanmıştır.
3. TNF- $\alpha$  düzeyine bakıldığında kontrol grubuna göre diyabetik ve diyabetik olmayan KBY gruplarında yüksek çıkmıştır, ancak istatistiksel anlamlılığı yoktur.
4. IL-1  $\beta$  düzeyine bakıldığında diyabetik ve diyabetik olmayan KBY gruplarında kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır.
5. Aortik sertlik indeksine bakıldığında diyabetik ve diyabetik olmayan KBY gruplarında kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır.
6. Aortik sistolik ve diyastolik çaplara bakıldığında diyabetik ve diyabetik olmayan KBY gruplarında kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır.
7. Sistolik sol ventrikül kitle indeksine bakıldığında kontrol grubuna göre diyabetik KBY grubunda yüksek çıkmıştır. Ancak diyabetik olmayan KBY grubunda kontrol grubuna göre yüksek çıkmasına rağmen istatistiksel anlam kazanmamıştır.
8. Diyastolik sol ventrikül kitle indeksine bakıldığında diyabetik ve diyabetik olmayan KBY gruplarında kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır.
9. E/A dalgasına bakıldığında diyabetik ve diyabetik olmayan KBY gruplarında kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır.
10. Aort sertliğinin biyokimyasal parametrelerle olan korelasyonuna bakıldığında; tüm gruplarda, kreatinin, AKŞ, ürik asit, CRP,ALP, BUN, PTH, pentraxin-3, HbA1c ile pozitif yönde korelasyon; albumin, D vitamini ve fetuin-A ile negatif yönde korelasyon saptanmıştır.

11. Aort sertlik indeksinin klinik parametrelerle olan korelasyonuna bakıldığında; tüm gruplarda, sistolik kan basıncı ve nabız basıncı ile pozitif yönde korelasyon; diyastolik kan basıncı ile negatif yönde korelasyon saptanmıştır.
12. Pentraxin-3'ün biyokimyasal parametrelerle olan korelasyonuna bakıldığında; tüm gruplarda, Hb, Htc, albumin, HDL kolesterol, D vitamini, ferritin ile negatif yönde; kreatinin, AKŞ, ürik asit, BUN, LDL kolesterol, ALP, PTH, HbA1c ile pozitif yönde korelasyonu saptanmıştır.
13. Pentraxin-3'ün klinik parametrelerle olan korelasyonuna bakıldığında; tüm gruplarda, nabız basıncı, ortalama arteriyel basınç, sistolik kan basıncı ile pozitif yönde; VKİ ile negatif yönde korelasyonu saptanmıştır.
14. Pentraxin-3'ün eko parametreleriyle olan korelasyonuna bakıldığında; tüm gruplarda, aort sertliği, IVRT, SVKİ diyastol, ET ile pozitif yönde; E/A dalgası ile negatif yönde korelasyonu saptanmıştır.
15. Fetuin-A'nın biyokimyasal parametrelerle olan korelasyonuna bakıldığında; tüm kohortta, kreatinin, AKŞ, ürik asit, BUN, total kolesterol, LDL kolesterol, TG, ALP, PTH, fosfor, HbA1c ile negatif yönde; Hb, Htc, albumin, D vitamini, ferritin, ile pozitif yönde korelasyonu saptanmıştır.
16. Fetuin-A'nın eko parametrelerle olan korelasyonuna bakıldığında; tüm gruplarda, aort sertliği, IVRT, SVKİ diyastol, ET ile negatif yönde; E/A ile pozitif yönde korelasyonu saptanmıştır.
17. Fetuin-A'nın klinik parametrelerle olan korelasyonuna bakıldığında; tüm gruplarda, nabız basıncı, sistolik kan basıncı ile negatif yönde korelasyonu saptanmıştır.
18. Aortik sertlik indeksinin biyokimyasal parametrelerle olan korelasyonuna bakıldığında; diyabetik ve diyabetik olmayan KBY gruplarında, albumin , pentraxin-3 ile pozitif yönde korelasyon saptanmıştır.
19. Aort sertlik indeksinin klinik parametrelerle olan korelasyonuna bakıldığında; diyabetik ve diyabetik olmayan KBY gruplarında, diyastolik kan basıncı ile negatif; nabız basıncı ile pozitif yönde korelasyon saptanmıştır.

20. Pentraxin-3'ün klinik parametrelerle olan korelasyonuna bakıldığında; diyabetik ve diyabetik olmayan KBY grubunda, VKİ ile negatif; ortalama arteriyel basınçla ile pozitif yönde korelasyon saptanmıştır.
21. Pentraxin-3'ün biyokimyasal parametrelerle olan korelasyonuna bakıldığında; diyabetik ve diyabetik olmayan KBY grubunda, AKŞ ile pozitif korelasyon saptanmıştır.
22. Pentraxin-3'ün eko parametrelerle olan korelasyonuna bakıldığında; diyabetik ve diyabetik olmayan KBY grubunda, aortik sertlik, EF ile pozitif yönde korelasyon saptanmıştır.
23. Fetuin-A'nın biyokimyasal parametrelerle olan korelasyonuna bakıldığında; diyabetik ve diyabetik olmayan KBY grubunda, PTH ile negatif yönde korelasyonu saptanmıştır.
24. Pentraxin-3'ün eko parametrelerle olan korelasyonuna bakıldığında; diyabetik olmayan KBY grubunda, EF pozitif yönde; IVRT ile negatif yönde korelasyon saptanmıştır.
25. Pentraxin-3'ün biyokimyasal parametrelerle olan korelasyonuna bakıldığında; diyabetik olmayan KBY grubunda, total kolesterol ile negatif yönde korelasyon saptanmıştır.
26. Pentraxin-3'ün eko parametrelerle olan korelasyonuna bakıldığında; diyabetik KBY grubunda, aortik sertlik ile pozitif yönde korelasyon saptanmıştır.
27. Pentraxin-3'ün biyokimyasal parametrelerle olan korelasyonuna bakıldığında; diyabetik KBY grubunda, HbA1c ile pozitif yönde korelasyon saptanmıştır.
28. Fetuin-A'nın biyokimyasal parametrelerle olan korelasyonuna bakıldığında; diyabetik KBY grubunda, Hb, Htc, HDL kolesterol ile pozitif yönde korelasyon saptanmıştır.

29. Fetuin-A'nın biyokimyasal parametrelerle olan korelasyonuna bakıldığında; diyabetik KBY grubunda, LDL kolesterol ile negatif yönde korelasyon saptanmıştır.



## ÖZET

### DIYABETİK VE DIYABETİK OLMAYAN KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA FETUİN-A, PENTRAXİN-3'ÜN AORT SERTLİĞİ, KARDİYAK FONKSİYON BOZUKLUĞU VE İNFLAMASYON İLE İLİŞKİSİ

Dr.Yasin ŞAHAN

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), kardiyovasküler hastalıklar için ilk andan itibaren risk oluşturmaktadır. Bu nedenle KBY'ye bağlı ölümlerin en sık nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. KBY hastalarında görülen arteriyel sertlik önemli bir sorundur. Bu hastalarda geleneksel olan ve geleneksel olmayan risk faktörlerinden dolayı ateroskleroz ve aort sertliğinde belirgin artış vardır. Bu çalışmada diyabetik ve diyabetik olmayan KBY hastalarında kısa pentraxin-3 ve kalsifikasyon inhibitörü olan fetuin-A'nın aort sertliği, kardiyak fonksiyon bozukluğu ve inflamasyon ile ilişkisini araştırmayı hedefledik.

Çalışmaya bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 40 diyabetik kronik böbrek yetmezliği (KBY), 40 diyabetik olmayan KBY ve 40 kontrol grubu alındı.

Pentraxin-3 seviyesi (ng/ml), diyabetik KBH, diyabetik olmayan KBH grupları ve kontrol gruplarında (sırasıyla  $1,13\pm 0,22$ ;  $1,04\pm 0,24$ ;  $0,33\pm 0,39$ ,  $p:0,0001$ ) ölçüldü ve hasta gruplarında kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Fetuin-A seviyesi (ng/ml) diyabetik KBY, diyabetik olmayan KBY grupları ve kontrol gruplarında (sırasıyla  $17,42\pm 10,40$ ;  $18,13\pm 10,59$ ;  $42,38\pm 16,83$ ,  $p:0,0001$ ) ölçüldü ve hastalarda kontrol grubuna göre düşük saptandı. Aort sertlik indeksi diyabetik KBY, diyabetik olmayan KBY grupları ve kontrol gruplarında (sırasıyla  $0,0148\pm 0,0050$ ;  $0,0142\pm 0,0041$ ;  $0,0102\pm 0,0049$ ,  $p:0,0001$ ) ölçüldü. Aortik sertlik indeksi diyabetik ve diyabetik olmayan KBY gruplarında, kontrol gruplarına göre yüksek saptandı. Pentraxin-3 seviyesi aort sertliği ile pozitif yönde korelasyon saptandı ( $r=0.410$ ,  $P=0.0001$ ). Fetuin-A seviyesi ile aort sertliği arasında negatif yönde korelasyon saptandı ( $r=-0.283$ ,  $P=0.002$ ). Aortik sertlik indeksi tüm gruplarda albumin, VKİ, D vitamini, fetuin-A, diyastolik kan basıncı ile negatif korelasyonda tespit edildi.

Aortik sertlik indeksi kreatinin, AKŞ, ürik asit, CRP, ALP, BUN, PTH, pentraxin-3, nabız basıncı, sistolik kab basıncı ile pozitif korelasyon tespit edildi.

Bu çalışmada evre 3-5 diyabetik ve diyabetik olmayan KBH'da aortik sertlik indeksinin artmış olduğu saptanmıştır. Aortik sertlik indeksi fetuin-A ile negatif, pentraxin-3 ile pozitif korelasyon göstermektedir. Sonuçlarımıza dayanarak düşük fetuin-A ve yüksek pentraxin-3 düzeylerinin aortik sertlik açısından risk faktörü olarak değerlendirilebilir ve kardiyak morbidite ve mortalite açısından yüksek riskli populasyonda prognostik açıdan önem arz edebilir.

## SUMMARY

### THE ASSOCIATIONS OF FETUIN-A AND PENTRAXIN-3 WITH AORTIC STIFFNESS, CARDIAC DYSFUNCTION AND INFLAMMATION IN DIABETIC AND NON-DIABETIC CHRONIC RENAL FAILURE PATIENTS.

Dr. Yasin ŞAHAN

Chronic kidney disease (CKD), from the first moment poses a risk for cardiovascular disease. For this reason, the most common cause of deaths are due to cardiovascular diseases in chronic renal failure. Arterial stiffness is an important problem in patients with chronic renal failure. In these patients, because of the traditional and non-traditional risk factors for atherosclerosis and aortic stiffness increase significantly. We aimed to study the associations of fetuin-a and pentraxin-3 with aortic stiffness, cardiac dysfunction and inflammation in diabetic and non-diabetic chronic renal failure patients.

The study was performed on 40 diabetic chronic kidney disease, 40 non-diabetic chronic kidney disease patients and 40 non-uremic controls, who were nondiabetic and matched for age and gender.

Pentraxin-3 and fetuin-A were measured by ELISA. Vivid 7 the parameters for aortic stiffness was measured by echocardiography device. Pentraxin-3 level (ng/ml) was measured in diabetic CKD, non-diabetic CKD group and the control group ( $1,13 \pm 0,22$ ;  $1,04 \pm 0,24$ ;  $0,33 \pm 0,39$ , respectively  $p:0,0001$ ) and patient had values higher than the control group. Fetuin-A levels (ng/ml) was measured in diabetic chronic renal failure, diabetic and non-CRF group and the control group ( $17,42 \pm 10,40$ ;  $18,13 \pm 10,59$ ;  $42,38 \pm 16,83$ , respectively  $p:0,0001$ ) and control group had values higher than the patients. Aortic stiffness index was measured in diabetic chronic renal failure, non-diabetic CRF group and the control group ( $0,0148 \pm 0,0050$ ;  $0,0142 \pm 0,0041$ ;  $0,0102 \pm 0,0049$ , respectively  $p:0,0001$ ) and patient groups had values higher than the control group. Pentraxin-3 levels were positively correlated with aortic stiffness ( $r=0.410, P=0.0001$ ). Fetuin-A levels were negatively correlated with aortic stiffness ( $r = -0.283, P=0.002$ ). In the analysis of whole cohort, aortic

stiffness index showed negative correlations with serum albumin, body mass index, 25(OH)D3, fetuin-A, diastolic blood pressure. In the analysis of whole cohort, aortic stiffness index showed positive correlations with serum creatinine, fasting blood glucose, uric acid, CRP, PTH, pentraxin-3 , pulse pressure and systolic blood pressure.

Our results demonstrate increased aortic stiffness in stage 3-5 diabetic and non-diabetic CKD patients. Serum fetuin-A levels negatively reflected whereas pentraxin-3 levels positively reflected an increase in aortic stiffness. Based on our results, fetuin-A and pentraxin-3 could be used as risk factors for progression of aortic stiffness and therefore may have prognostic value in the follow up of these patients with high cardiovascular morbidity and mortality.

## KAYNAKLAR

1. Drücke TB. Aspects of cardiovascular burden in pre-dialysis patients. *Nephron*. 2000 ; 85: 9-14.
2. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(13):112–119.
3. Rug V, editor. *Diabetes and kidney disease: Time to Act*. Belgium: International Diabetes Federation, 2003.
4. Ford ML, , Chapman LA, Rajkumar C, Holt SG. Aortic sertlik is independently associated with rate of renal function decline in chronic kidney disease stages 3 and 4. *Nat Rev Nephrol.* , 6(7):386, 2010.
5. Santoro D, Bellinghieri G, Conti G, Pazzano D, Satta E, Costantino G, et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure. Unit of nephrology, university of messina, faranda, messina, italy. *J. Ren Nutr.* , 20(5 suppl):s103–108, 2010.
6. Foley RN, Parfrey PS. Cardiovascular disease and mortality in ESRD. *J Nephrol*. 1998;11: 239–245.
7. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging major shareholders in cardiovascular disease enterprises part 3: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003; 107: 490–497.
8. Pedersen KO. Fetuin, a New Globulin Isolated from Serum. *Nature*. 1944; 154 (3914): 575–575.

9. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Kupka MJ, Manning WJ, et al. C-reactive protein is associated with subclinical epicardial coronary calcification in men and women: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002 Sep 3;106(10):1189–1191.
10. 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):1486–1494.
11. Fiore CE, Celotta G, Politi GG, Pino L Di, Castelli Z, Mangiafico RA et al. Association of high alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin concentration in serum and intima-media thickness in patients with atherosclerotic vascular disease and low bone mass. *Atherosclerosis*. 2007;195(1):110–115.
12. Bottazzi B., Vouret-Craviari V., Bastone A., Gioia L De., Matteucci C., Peri G., Spreafico F., et al., Multimer formation and ligand recognition by the long pentraxin PTX3—similarities and differences with the short pentraxins C-reactive protein and serum amyloid P component, *J. Biol. Chem.* 272 (1997), pp. 32817–32823.
13. Klouche M, Peri G, Knabbe C, Eckstein HH, Schmid FX, Schmitz G, et al. Modified atherogenic lipoproteins induce expression of pentraxin–3 by human vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 2004 Aug;175(2):221–228.
14. Tong, M, Carrero, JJ, Qureshi, AR, Anderstam, B, Heimbürger, O, Barany, et al: Plasma pentraxin–3 in patients with chronic kidney disease: associations with renal function, protein-energy wasting, cardiovascular disease, and mortality. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2: 889–897.
15. Malaponte, G., Libra, M., Bevelacqua, Y., Merito, P., Fatuzzo, P., Rapisarda, F. and et al. (2007). Inflammatory status in patients with chronic renal failure: the role of ptx3 and pro-inflammatory cytokines. *Int. J. Mol. Med*, 20 (4), 471–481.

16. Pereira, B. J., Shapiro, L., King, A. J., Falagas, M. E., Strom, J. A. & Dinarello, C. A. (1994). Plasma levels of IL-1  $\beta$ , tnf alpha and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, capd and hemodialysis patients. *Kidney Int.* ,45(3), 890–896.
17. Patient Mortality and Survival. *American Journal of Kidney Diseases*, 1998. 32 (Suppl 1)(2): p. 69–80.
18. Foley RN, Parfrey PS, and M.J. Sarnak, Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*,1998. 32 (5 Suppl 3): p. S 112–119.
19. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease: the hidden enemy. *Nephrology (Carlton)*. 2006 Feb;11(1):36–41.
20. Stenvinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Semin Dial*. 2002 Sep-Oct;15(5):329–337.
21. Mantovani A, Garlanda C, Doni A, Bottazzi B: Pentraxins in innate immunity: From C-reactive protein to the long pentraxin PTX3. *J Clin Immunol*, 28: 1–13, 2008.
22. Fazzini F, Peri G, Doni A, Dell'Antonio G, Dal Cin E, Bozzolo E, et al. PTX3 in small-vessel vasculitides: an independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation. *Arthritis Rheum*. 2001 Dec;44(12):2841–2850.
23. Süleymanlar G, Utaş C et al. A population-based sağkalım of Chronic Renal Disease In Turkey—the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 1862–1871.
24. Lewey AS, Eckardt KU, Isekamoto Y, Levin A. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Improving Global Outcomes (KDIGO) *Kidney International* 2005;67: 2089–2100.

25. Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Am J Med Sci*. 2003.
26. US Renal Data System. *USRDS 1998 Annual Data Report*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD, 1998.
27. Parfrey PS, Foley RN: The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 10: 1606–1615, 1999.
28. Culeton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D: Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 56: 2214–2219, 1999.
29. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413–2446.
30. Guidelines Subcommittee of the World Health Organization: World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151–183.
31. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* 2003;85: 105–110.
32. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 281 -287.
33. Levey AS. Clinical Practice. Nondiabetic kidney disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 1505–1511.



34. Perry HM Jr, Miller JP, Fornoff Jr, Baty JD, Sambhi MP, Rutan G, Moskowitz DW, Carmody SE: Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension* 25: 587–594, 1995.
35. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, Zhang Z, Douglas J, van Dijk DJ, Brenner BM: Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: Results from the RENAAL study. *Arch Intern Med* 163:1555–1565, 2003.
36. Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, McMahon FG: Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 54: 1283–1289, 1998.
37. Koshy S, Bakris GL: Therapeutic approaches to achieve desired blood pressure goals: Focus on calcium channel blockers. *Cardiovasc Drugs Ther* 14:295-301, 2000.
38. 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):869–876.
39. Standards of medical care in diabetes–2006. *Diabetes Care* 29: S4-S42, 2006 (suppl 1).
40. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, et al: Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 27:S79-S83, 2004 (suppl 1).
41. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39;S1-S266.

42. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis*, 1998, 32;853–906.
43. Joven J, Villabona C, Vilella E, Masana L, Albert R, Vallès M. Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome. *N Engl J Med*, 1990, 323;579–584.
44. Demant T, Mathes C, Gütlich K, et al. A simultaneous study of the metabolism of apolipoprotein B and albumin in nephrotic patients. *Kidney Int*, 1998, 54;2064–2080.
45. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*, 2001, 344;1959–1965.
46. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM, PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: The pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): A randomized trial and cohort study. *JAMA*, 2001, 286;64–70.
47. Rucker D, Tonelli M. Cardiovascular risk and management in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2009;5(5):287–296.
48. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blaufox MD, Simon D, Langford HG, Schneider KA: Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension* 13:I80-I93, 1989.

49. Keane WF, Eknoyan G: Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): A position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 33: 1004–1010, 1999.
50. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM: Microalbuminuria in essential hypertension: Significance, pathophysiology, and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis* 34: 973–995, 1999.
51. Sarnak MJ, Coronado BE, Greene T, Wang S-R, Kusek JW, Beck GJ, Levey AS: Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol* 2002 (in press)
52. Perna A, Remuzzi G: Abnormal permeability to proteins and glomerular lesions: A meta-analysis of experimental and human studies. *Am J Kidney Dis* 27:34–41, 1996.
53. Decker T, Kofoed-Enevoldsen A, Norgaard K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen T: Microalbuminuria: Implications for micro and macrovascular disease. *Diabetes Care* 15: 1181–1191, 1992.
54. Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus, Position Statement. Clinical Practice Recommendations 2001. *Diabetes Care* 24:S33-S43, 2001 (suppl 1).
55. Fuster V. Ateroskleroz, tromboz, damar biyolojisi(çeviri: Öngen Z) Ünal S (Editör). *Cecil Textbook of Medicine Türkçe*. İstanbul: Güneş Kitabevi; 2006. s.708–716.
56. 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):883–887.

57. Oberg BP, McMennamin 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.
58. Altıparmak MR, Seyahi N, Serdengeçti K, Süleymanlar G. Türkiye’de renal replaman tedavilerinin güncel durumu: Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2009 yılı Özet Raporu.
59. 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<sup>th</sup> edition. The McGraw-Hill Companies, Inc USA 1998: S:1513–1520.
60. Türk Nefroloji Derneği. Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon, Registry 2009.
61. Breviario F, d'Aniello EM, Golay J, Peri G, Bottazzi B, Bairoch A, et al. Interleukin–1-inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component. *J Biol Chem*. 1992 Nov 5;267(31):22190–7.
62. Pepys M.B. Baltz M.L. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein, *Adv. Immunol.* 34 (1983), pp. 141–212.
63. Nauta A.J., B. Bottazzi, A. Mantovani, G. Salvatori, U. Kishore, W.J. Schwaeble, A.R. Gingras, S. Tzima, F. Vivanco, J. Egado, O. Tijmsa, E.C. Hack, M.R. Daha and A. Roos, Biochemical and functional characterization of the interaction between pentraxin 3 and C1q, *Eur. J. Immunol.* 33 (2003), pp. 465–473.
64. Tong M, Anderstam B, Sjöberg B, Alvestrand A. Circulating Levels of Long Pentraxin 3 (PTX3) Are Elevated in Hemodialysis Patients and Increase Acutely after a Single HD Session [Abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:735A.

65. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, O'Neill K, Duan D, Koczman J, Westenfeld R, Jahnke-Dechent W, Chen NX. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int.* 2005 Jun;67(6):2295–2304.
66. Stenvinkel, P, Pecoits-Filho, R, Lindholm, B: Coronary artery disease in end-stage renal disease—No longer a simple plumbing problem. *J Am Soc Nephrol* 2003 14: 1927–1939.
67. Ang, Aym, Woo, J, Wang, M, et al: Association of inflammation and malnutrition with cardiac valve calcification in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001 12: 1927–1936.
68. Stompor, T, Pasowicz, M, Sulowicz, W, et al: An association between coronary artery calcification score, lipid profile, and selected biomarkers of chronic inflammation in ESRD patients treated with peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2003 41: 203–211.
69. Schafer, C, Heiss, A, Schwarz, A, et al: The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 2003 112: 357–366.
70. Ketteler, M, Bongartz, P, Westenfeld, R, et al: Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: A cross-sectional study. *Lancet* 2003 361: 327–333.
71. Osawa, M, Yuasa, I, Kitano, T, et al: Haplotype analysis of the human alpha2-HS glycoprotein (fetuin) gene. *Ann Hum Genet* 2001 65: 27–34.
72. Wang, H, Zhang, M, Bianchi, M, et al: Fetuin (alpha2-HS-glycoprotein) opsonizes cationic macrophage deactivating molecules. *Proc Natl Acad Sci* 1998 95: 14429–14434.

73. Wang, H, Zhang, M, Soda, K, et al: Fetuin protects the fetus from TNF. *Lancet* 1997 350: 861–862.
74. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson R, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riellapeter M, et al: IL–10, IL–6, and TNF- $\alpha$ : Central factors in the altered cytokine network of uremia—The good, the bad, and the ugly *Kidney International* (2005) 67, 1216 – 1233.
75. Stefan N, Hennige AM, Staiger H, Machann J, Schick F, et al. (2006) Alpha2-Heremans-Schmid Glycoprotein/Fetuin-A Is Associated With Insulin Resistance and Fat Accumulation in the Liver in Humans. *Diabetes Care* 29: 853–857.
76. Mori K, Emoto M, Yokoyama H, Araki T, Teramura M, et al. (2006) Association of Serum Fetuin-A With Insulin Resistance in Type 2 Diabetic and Nondiabetic Subjects. *Diabetes Care* 29: 462–468.
77. Ix JH, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ali S, Ketteler M, et al. (2006) Association Between Human Fetuin-A and the Metabolic Syndrome: Data From the Heart and Soul Study. *Circulation* 113: 1760–1767.
78. Stefan N, Fritsche A, Weikert C, Boeing H, Joost HG, et al. (2008) Plasma Fetuin-A Levels and the Risk of Type 2 diabetes. *Diabetes* 57: 2762–2767.
79. Mourad, Jj, Pannier, B, Blacher, J, et al: Kreatinin klirensi, nabız dalga hızı, karotis uyum ve esansiyel hipertansiyon. *Kidney Int* 2001 59: 1834–1841.
80. Levin, A, Foley, Rn: Cardiovascular disease in chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2000 36 (6 Suppl 3): s24–s30.
81. Sarnak, Mj, Coronado, Be, Greene, T, et al: Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol* 2002 57: 327–335.

82. Vakili, Ba, Okin, Pm, Devereux, Rb: Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001 141:334–341.
83. Lorell, Bh, Carabello, Ba: Left ventricular hypertrophy: Pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000 102:470–479.
84. Sarnak, Mj, Levey, AS: Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000 35:S117–S131.
85. Clarkson RM, Brenner MB. *The Kidney*. 2007;28: 489–504.
86. London MG. Cardiovascular disease in chronic renal failure pathophysiologic aspects. *Seminars in dialysis*. 2003;16: 85–94.
87. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savale DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114: 345–352.
88. D.H. Ellison Diuretic resistance: physiology and therapeutics *Semin Nephrol*, 19 (1999), pp. 581–597.
89. H.L. Hillege, D. Nitsch, M.A. Pfeffer et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure *Circulation*, 113 (2006), pp. 671–678.
90. S. Bhatia, J.V. Tu, D.S. Lee et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study *N Engl J Med*, 355 (2006), pp. 260–269.
91. Uchino, R. Bellomo, D. Goldsmith, S. Bates, C. Ronco An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients *Crit Care Med*, 34 (2006), pp. 1913–1917.

92. P. Blake, Y. Hasegawa, M.C. Khosla, F. Fouad-Tarazi, N. Sakura, E.P. Paganini Isolation of “myocardial depressant factor(s)” from the ultrafiltrate of heart failure patients with acute renal failure *ASAIO J*, 42 (1996), pp. M911–M915.
93. T.W. Meyer, T.H. Hostetter Uremia *N Engl J Med*, 357 (2007), pp. 1316–1325.
94. J.P. Brady, J.A. Hasbargen A review of the effects of correction of acidosis on nutrition in dialysis patients *Semin Dial*, 13 (2000), pp. 252–255.
95. C.A. Herzog Dismal long-term survival of dialysis patients after acute myocardial infarction: can we alter the outcome? *Nephrol Dial Transplant*, 17 (2002), pp. 7–10.
96. P.N. Cunningham, H.M. Dyanov, P. Park, J. Wang, K.A. Newell, R.J. Quigg Acute renal failure in endotoxemia is caused by TNF acting directly on TNF receptor-1 in kidney *J Immunol*, 168 (2002), pp. 5817–5823.
97. Kumar, B. Paladugu, J. Mensing, A. Kumar, J.E. Parrillo Nitric oxide-dependent and -independent mechanisms are involved in TNF- $\alpha$ -induced depression of cardiac myocyte contractility *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 292 (2007), pp. R1900–R1906.
98. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, and Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA*. 1999;281:634–639.
99. Reiser K, McCormick RJ, Rucker RB: Enzymatic and nonenzymatic cross-linking of collagen and elastin. *FASEB J* 1992;6: 2439–2449.
100. Ohno M, Cheng CP, Little WC. Mechanism of altered filling of left ventricular filling during the development of congestive heart failure. *Circulation* 1994;89: 2241–2250.



101. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flowvelocity to left ventricular diastolik function; new insights from a combined hemodynamic and doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988;12: 426–440.
102. Ishida Y, Meisner JS, Tsujioka K, et al. Left ventricular filling dynamic: influence of left ventricular relaxation and left atrial pressure. *Circulation* 1986;74: 187–196.
103. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flowvelocity to left ventricular diastolik function; new insights from a combined hemodynamic and doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988;12: 426–440.
104. Klein AL, Hatle LK, Taliencio CP, et al. Prognostic significance of doppler measures of diastolic function in cardiac amyloidosis. *Circulation* 1991;83: 808–816.
105. Ozdemir K, Heper G, Kısacık H ve ark. Koroner arter hastalığı olduğu bilinen hastalarda mitral kan akım velositesi ve sol ventrikül enddiastolik basıncı arasındaki korelasyon. XII. Ulusal Kardiyoloji Kongresi, özet kitapçığı;15.
106. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 3rd ed., London, England: Oxford University Press; 1990:77–142,216–269, 283–359,398–37.
107. Safar ME. Pulse pressure in essential hypertension: clinical and therapeutical implications. *J Hypertens.* 1989; 7: 769–776.
108. London GM, Marchais SJ, Safar ME, Genest AF, Guerin AP, Metivier F, Chedid K, London AM: Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int* 37: 137 -142.
109. Henry RM, Kostense PJ, Bos G, et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney int* 2002;62: 1402–1407.

110. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Coresh J, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003;41: 47–55.
111. Moody WE, Edwards NC, Chue CD, Ferro CJ, Townend JN. Arterial disease in chronic kidney disease. Departments of Cardiology and Nephrology, Queen Elizabeth Hospital Birmingham and University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham, UK. 2012 Oct 31.
112. Nichols WW, O'Rourke MF: McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles. Arnold, London, 4 th ed, 1998.
113. Moe SM, Duan D, Doehle BP, et al. Uremia induces the osteoblast differentiation factor *Cbfa1* in human blood vessels. *Kidney Int.* 2003 Mar;63(3):1003–1011.
114. Ix JH, Shlipak MG, Brandenburg VM et al. Association between human fetuin-A and the metabolic syndrome: data from the Heart and Soul Study. *Circulation* 2006; 113: 1760–1767.
115. Stefan N, Fritsche A, Weikert C et al. Plasma fetuin-A levels and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 2762–2767.
116. Mori K, Emoto M, Yokoyama H et al. Association of serum fetuin-A with insulin resistance in type 2 diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2006; 29: 468.
117. Fetuin-A is an independent determinant of change of aortic stiffness over 1 year in non-diabetic patients with CKD stages 3 and 4, Martin L. Ford, Laurie A. Tomlinson, Edward R. Smith, Chakravarthi Rajkumar and Stephen G. Holt, *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25: 1853–1858 .

118. Dursun B, Dursun E, Suleymanlar G, Ozben B, Capraz I, Apaydin A, et al. Carotid artery intima-media thickness correlates with oxidative stress in chronic haemodialysis patients with accelerated atherosclerosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* (2008) 23 (5): 1697-1703.
119. Nakanishi, I, Moutabarrak, A, Okada N, et al: Interleukin-8 in chronic renal failure and dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1994 9: 1435–1442.
120. Descamps-Latscha, B, Herbelin, A, Nguyen, At, et al: Balance between IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , and their specific inhibitors in chronic renal failure and maintenance dialysis. *J Immunol* 1995 154: 882–892.
121. Hession, C, Decker, Jm, Sherblom, AP, et al: Uromodulin (Tamm-Horsfall glycoprotein): A renal ligand for lymphokines. *Science* 1987 237: 1479–1484.
122. Anoop Shankar, Liping Sun, Barbara E K Klein, Kristine E Lee, Paul Muntner, F Javier Nieto, et al: Belirteçs of inflammation predict the long-term risk of developing chronic kidney disease: a population-based cohort study *Kidney International* (2011) 80, 1231–1238.
123. Marie Briet, Pierre Boutouyrie, Stéphane Laurent and Gérard M London Arterial sertlik and pulse pressure in CKD and ESRD *Kidney International* 82, 388–400.
124. The Study of Aortic Sertlik in Different Hypertension Subtypes in Dialysis Patients, Li-Tao CHENG, Hui-Min CHEN, Li-Jun TANG, Wen TANG , Hai-Yan HUANG, Yue GU et al ; *Hypertens Res* 2008; 31: 593–599.
125. Kiel DP, Kauppila LI, Cupples LA, Hannan MT, O'Donnell CJ, Wilson PW: Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25-year period: The Framingham Heart Study 2001. *Calcif Tissue Int* 68:271 –276.

126. London GM, Marty C, Marchais SJ, Guérin AP, Métivier F, de Vernejoul M-C: Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004 :1943 –1951.
127. Chertow GM, Burke SK, Raggi P, for the Treat-to-Goal Working Group: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002: 245 –252.
128. O'Rourke M: Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension* 1995: 2–9.
129. Taniwaki H, Kawagishi T, Emoto M, Shoji T, Hosoi M, Kogawa K, Nishizawa Y, Morii H: Association of ACE gene polymorphism with arterial stiffening in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999: 1858 -1864.
130. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM: Impact of aortic stiffening on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999: 2434 -2439.
131. Diabetes Mellitus, Aortic Stiffening, and Cardiovascular Mortality in End-Stage Renal Disease. Tetsuo Shoji , Masanori Emoto, Kayo Shinohara, Ryusuke Kakuya, Yoshihiro Tsujimoto, Hiroshi Kishimoto et al, *J Am Soc Nephrol* 2001: 2117–2124.
132. London GM, Drueke TB: Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1997 :1678-1695.
133. Bielicki JK, Forte TM: Evidence that lipid hydroperoxides inhibit plasma lecithin: Cholesterol acyltransferase activity. *J Lipid Res* 1999: 948–954.
134. Miida T, Miyazaki O, Hanyu O, Nakamura Y, Hirayama S, Narita I, et al: LCAT-dependent conversion of pre $\beta$ 1-HDL into alpha-migrating HDL is severely delayed in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003: 732–738.

135. Atger V, Duval F, Frommherz K, Druke T, Lacour B: Anomalies in composition of uremic lipoproteins isolated by gradient ultracentrifugation: Relative enrichment of HDL in apolipoprotein C-III at the expense of apolipoprotein A-I. *Atherosclerosis* 1988; 75–83.
136. Prichard S. Risk factors for coronary artery disease in patients with renal failure. *Am J Med Sci* 2003;325: 209–213.
137. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* 2003;85: 105–110.
138. Jaradat MI, Molitoris BA. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2002;22: 459–73.
139. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 953-960.
140. Mitch WE, Du J, Bailey JL, Price SR. Mechanisms causing muscle proteolysis in uremia: the influence of insulin and cytokines. *Miner Electrolyte Metab* 1999; 25: 216-219.
141. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-1241.
142. Review Mechanisms of disease: pathologic structural remodeling is more than adaptive hypertrophy in hypertensive heart disease. Díez J, González A, López B, Querejeta R *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005 Apr; 2(4):209–216.

143. Pathologic fibrosis and connective tissue matrix in left ventricular hypertrophy due to chronic arterial hypertension in humans. Rossi MA *J Hypertens*. 1998 Jul; 16(7):1031–1041.
144. Ciulla M, Paliotti R, Hess DB, Tjahja E, Campbell SE, Magrini F, et al. Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients: endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue characterization. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997 Jul-Aug; 10(6):657–664.
145. Geometric changes allow normal ejection fraction despite depressed myocardial shortening in hypertensive left ventricular hypertrophy. Aurigemma GP, Silver KH, Priest MA, Gaasch WH *J Am Coll Cardiol*. 1995 Jul; 26(1):195–202.
146. Hennige AM, Staiger H, Wicke C, Machicao F, Fritsche A, et al. (2008) Fetuin-A induces cytokine expression and suppresses adiponectin production. *PLoS One* 3: e1765.
147. Wang AY, Woo J, Lam CW, Wang M, Chan IH, et al. (2005) Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 20: 1676–1685.
148. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* 2003;85: 105-110.
149. Qiang Y, Filho RP, Lindholm B, Stenvinkel P. Traditional and Non-traditional risk factors as contributors to atherosclerotic cardiovascular disease in end-stage renal disease. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38: 405-416.

150. G.C. Fonarow, W.G. Stough, W.T. Abraham, N.M. Albert, M. Gheorghide, B.H. Greenberg et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure. A report from the OPTIMIZE-HF registry. *J Am Coll Cardiol*, 50 (2007), pp. 768–777.
151. W.J. Paulus, C. Tschöpe, J.E. Sanderson, C. Rusconi, F.A. Flachskampf, F.E. Rademakers et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction of the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 28 (2007), pp. 2539–2550.
152. D.L. Dries, D.V. Exner, M.J. Domanski, B. Greenberg, L.W. Stevenson. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 35 (2000), pp. 681–689.
153. J. Szachniewicz, J. Petruk-Kowalczyk, J. Majda et al. Anaemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*, 90 (2003), pp. 303–308.
154. B.C. Astor, P. Muntner, A. Levin, J.A. Eustace, J. Coresh. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). *Arch Intern Med*, 162 (2002), pp. 1401–1408.
155. R.G. Nelson, P.H. Bennett, G.J. Beck, M. Tan, W.C. Knowler, W.E. Mitch, G.H. Hirschman et al. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetic Renal Disease Study Group, *N Engl J Med*, 335 (1996), pp. 1636–1642.
156. C.M. Schannwell, M. Schneppenheim, S. Perings, G. Plehn, B.E. Strauer. Left ventricular diastolic dysfunction as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy. *Cardiology*, 98 (2002), pp. 33–39.

157.Z.Y. Fang, J.B. Prins, T.H. Marwick. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev*, 25 (2004), pp. 543–567.

158. 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.