



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

**BÖBREK NAKLİ HASTALARINDA KALP-AYAK BİLEĞİ
VASKÜLER İNDEKSİ (CAVI) İLE BELİRLENEN ARTERİYEL
SERTLİK İLE EKOKARDİYOĞRAFİK VE ATEROSKLEROTİK
PARAMETRELERİN İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. TALİHA GÜÇLÜ KANTAR

DANIŞMAN

PROF.DR. BELDA DURSUN

DENİZLİ – 2019



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

**BÖBREK NAKLİ HASTALARINDA KALP-AYAK BİLEĞİ
VASKÜLER İNDEKSİ (CAVI) İLE BELİRLENEN ARTERİYEL
SERTLİK İLE EKOKARDİYOĞRAFİK VE ATEROSKLEROTİK
PARAMETRELERİN İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. TALİHA GÜÇLÜ KANTAR

**DANIŞMAN
Prof. Dr. BELDA DURSUN**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 25.12.2018 tarih ve 2018TIPF045 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2019

TEZ ONAY FORMU

Prof. Dr. Belda DURSUN danışmanlığında Dr. Taliha GÜÇLÜ KANTAR tarafından yapılan “Böbrek Nakli Hastalarında Kalp-Ayak Bileği Vasküler İndeksi (CAVI) İle Belirlenen Arteriyel Sertlik İle Ekokardiyografik Ve Aterosklerotik Parametrelerin İlişkisi” başlıklı tez çalışması 19.11.2019 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof. Dr. Belda DURSUN
(Pamukkale Üniversitesi)

ÜYE Doç. Dr. Hakan AKDAM
(Adnan Menderes Üniversitesi)

ÜYE Dr. Öğr. Üyesi Şenay TOPSAKAL
(Pamukkale Üniversitesi)

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım. 19/11/2019

Prof. Dr. Dama ÇİFTÇİ
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi yaptığım süre boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez çalışmamın oluşmasında ve yürütülmesinde her türlü desteği gösteren, istikrar ve başarıyı öğreten değerli hocam Prof. Dr. Belda DURSUN'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm değerli hocalarıma, tez projemin yürütülmesindeki katkılarından dolayı Doç. Dr. Doğu KILIÇ ve Prof. Dr. Çağrı Ergin'e, istatistiksel analiz konusunda yardımlarından dolayı Hande ŞENOL'a, tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Dr. Cihan İlyas SEVGİCAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca dostluklarını hep yanımda hissettiğim sevgili eş kıdem arkadaşlarım Dr. Merve ERKEK TÜFEK, Dr. Açelya GÖKDENİZ YILDIRIM, Dr. Merve BATUR ve asistan arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren, bana olan inançları hiç bitmeyen, her kararında bana destek olan sevgili annem Sayde Kiraz GÜÇLÜ'ye, babam Ümit Yusuf GÜÇLÜ'ye ve kardeşim Recep GÜÇLÜ'ye, desteğini ve sevgisini eksik etmeyen eşim Dr. Ahmet Ali KANTAR'a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEZ ONAY FORMU	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
ÖZET	xiii
SUMMARY	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. BÖBREK ANATOMİSİ, FİZYOLOJİSİ VE FONKSİYONLARI	5
2.1.1. Böbreğin Anatomisi ve Fizyolojisi	5
2.1.2. Böbreğin Fonksiyonları	6
2.2. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI.....	6
2.2.1. Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı	6
2.2.2. Kronik Böbrek Hastalığının Sınıflandırması	7
2.2.3. Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi	8
2.2.4. Kronik Böbrek Hastalığı Risk Faktörleri ve Etiyoloji.....	9
2.2.5. Kronik Böbrek Yetmezliği ve Kardiyovasküler Hastalıklar	10
2.2.6. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Ateroskleroz, Arteriyel Sertlik ve Vasküler Kalsifikasyon.....	12
2.2.7. Böbrek Nakli Sonrası Arteriyel Sertlik.....	12
2.2.8. Kalp-ayak bileği vasküler indeksi (CAVI, Cardio-Ankle Vascular Index)	13
2.2.9. CAVI Ölçümü, Formülü ve Yorumlanması	14
2.2.10. Kronik Böbrek Hastalığında CAVI Değerlendirilmesi	15
2.2.11. Fibroblast Büyüme Faktörü-23 (Fgf-23, Fibroblast Growth Factor- 23) ve Klotho	16
2.2.12. Fibroblast Büyüme Faktörü-21 (Fgf-21, Fibroblast Growth Factor- 21)	17

2.2.13. Monosit Kemoatraktan Protein-1 (MCP-1, Monocyte Chemoattractant Protein-1).....	18
2.2.14. Yağ Asidi Bağlayıcı Protein 4 (A-Fabp, Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein).....	19
2.2.15. Matriks Metalloproteinaz-2 (Mmp-2, Matrix Metalloproteinase 2) ve Matriks Metalloproteinaz-9 (Mmp-9, Matrix Metalloproteinase 2).....	19
2.2.16. Anjiopietin Benzeri Protein 2 (Angpl1 2, Angiopoietin-Like Protein 2).....	20
2.3. Diyastolik Disfonksiyon Tanımı	20
2.3.1. Diyastolik Disfonksiyonda Morfolojik Bulgular.....	21
2.3.2. Diyastolik Disfonksiyonun Değerlendirilmesi	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Laboratuvar Analizleri	24
3.2. Kullanılan Yöntemler	24
3.3. Kullanılan Cihazlar.....	25
3.4. Kalp-Ayak Bileği Vasküler İndeksi (CAVI) Ölçümü	25
3.5. Transtorasik Ekokardiyografik Ölçümler.....	25
3.6. İstatistiksel Analizler	26
4. BULGULAR	27
4.1. Kalp-Ayak Bileği Damar İndeksi (Cavi) Değerlerinin Gruplara Göre Korelasyon Analizi.....	32
4.2. Aterosklerotik Belirteçlerinin Tüm Kohortta Korelasyon Analizi.....	38
4.3. Eko Parametrelerinin Gruplara Göre Korelasyon Analizleri	40
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ.....	63
7. KAYNAKLAR	65

KISALTMALAR

KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
KAH	: Koroner arter hastalığı
ABY	: Akut böbrek yetmezliği
TND	: Türk Nefroloji Derneği
KDIGO	: <i>Kidney Disease Improving Global Outcome</i>
NKF K/DOQI	: <i>National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
RRT	: Renal replasman tedavisi
HT	: Hipertansiyon
HL	: Hiperlipidemi
DM	: Diyabetes mellitus
CRP	: C-reaktif protein
KKY	: Konjestif kalp yetmezligi
MI	: Myokard infarktüsü
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
HD	: Hemodiyaliz
VKI	: Vücut kitle indeksi
Ort	: Ortalama
SD	: Standart Deviasyon
CREDIT çalışması	: Chronic Renal Disease In Turkey çalışması
Ca	: Kalsiyum
P	: Fosfor
ALP	: Alkalen fosfataz
AKŞ	: Açlık kan şekeri
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein

Tg	: Trigliserit
SKB	: Sistolik kan basıncı
DKB	: Diyastolik kan basıncı
OAKB	: Ortalama Arteriyel kan basıncı
NB	: Nabız basıncı
PTH	: Parathormon
HbA1c	: Hemogloblin A1c
CAVI	: Kalp-ayak bileği vasküler indeksi (<i>Cardio-Ankle Vascular Index</i>)
ABI	: Ayak bileği-kol indeksi (<i>Ankle-Brachial Index</i>)
PWV	: Nabız dalga hızı (<i>Pulse wave velocity</i>)
Aİ	: Güçlendirme indeksi (<i>Augmentation Index</i>)
cfPWV	: Karotis-femoral nabız dalga hızı (<i>Carotid-femoral pulse wave velocity</i>)
baPWV	: Kol-ayak bileği nabız dalga hızı (<i>Brachial-ankle pulse wave velocity</i>)
FGF-23	: C-terminal Fibroblast büyüme faktörü-23 (<i>C-terminal Fibroblast growth factor-23</i>)
MCP-1	: Monosit kemoatraktan protein-1 (<i>Monocyte chemoattractant protein-1</i>)
FGF-21	: Fibroblast büyüme faktörü-21 (<i>Fibroblast growth factor-21</i>)
A-FABP	: Yağ asidi bağlayıcı protein 4 (<i>Adipocyte fatty acid-binding protein</i>)
ANGPLT-2	: Anjiopietin benzeri protein-2 (<i>Angiopietin-like protein 2</i>)
MMP-9	: Matriks metalloproteinaz 9 (<i>Matrix metalloproteinase 9</i>)
MMP-2	: Matriks metalloproteinaz 2 (<i>Matrix metalloproteinase 2</i>)
S-Klotho	: Solubl alfa klotho (<i>Solubl alpha klotho</i>)
LVEF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (<i>Left ventricular ejection fraction</i>)
RWT	: Rölatif duvar kalınlığı (<i>Relative wall thickness</i>)
LAVI	: Sol atrium volüm indeksi (<i>Left atrial volum index</i>)
MPI	: Miyokard performans indeksi (<i>Myocardial performance index</i>)

LV mass : Sol ventrikül kütlesi (*Left ventricular mass*)
EDT : E deselerasyon zamanı (*E deceleration time*)
LAP : Sol atrial basınç

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sa
	yfa No
Şekil 1. Türkiye’de erişkin popülasyonda kronik böbrek hastalığı prevalansı ve evrelere göre dağılımı (CREDIT çalışması).....	8
Şekil 2. Fukuda Denshi marka VaSera VS-1500 cihazı	14
Şekil 3. CAVI denklemleri ve ölçme yöntemi.....	15

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1.	Böbreğin Temel İşlevleri	6
Tablo 2.	2012 yılı KDIGO Kılavuzuna Göre Kronik Böbrek Hastalığı Kriterleri.....	7
Tablo 3.	2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığında GFH ve albüminüri kategorileri.....	7
Tablo 4.	Kronik Böbrek Hastalığı için risk faktörleri	9
Tablo 5.	Türkiye'de 2017 yılı içinde böbrek transplatasyonu yapılan hastaların etyolojik nedenlere göre dağılımı (20 merkezden elde edilen verilere göre) (Kaynak: TND Böbrek Kayıt Sistemi verileri) ...	9
Tablo 6.	2017 yılında ölen Böbrek nakli hastaların ölüm nedenlerine göre dağılımı (18 merkezden elde edilen verilere göre). (Kaynak: TND Böbrek Kayıt Sistemi verileri).....	10
Tablo 7.	Kronik Böbrek Hastalığında Klasik ve Böbrek Hastalığına Özgün Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri	11
Tablo 8.	CAVI'yi etkileyen faktörler.....	16
Tablo 9.	Grupların Demografik Özellikleri	27
Tablo 10.	Grupların Karşılaştırmalı Laboratuvar Bulguları	28
Tablo 11.	Gruplarda Karşılaştırmalı Arteriyel Sertlik Ve Aterosklerotik Parametreler	30
Tablo 12.	Cavı Gruplara Göre Dağılım.....	31
Tablo 13.	Grupların Eko Parametreleri İle Karşılaştırılması	32
Tablo 14.	Tüm Kohortun Demografik Ve Laboratuvar Parametrelerinin Cavı İle Korelasyonu.....	33
Tablo 15.	Her İki Grubun Demografik ve Laboratuvar Parametrelerinin Cavı ile Korelasyonu	34
Tablo 16.	Her İki Grubun Aterosklerotik Parametreleri ve Eko Parametrelerinin Cavı ile Korelasyonu.....	35
Tablo 17.	Nakil Grubundaki Hastaların Cavı Skorlarına Göre Demografik,Laboratuvar ve Aterosklerotik Parametrelerinin Karşılaştırılması	36

Tablo 18.	Aterosklerotik Parametrelerin Tüm Kohort ile Korelasyonu	38
Tablo 19.	Eko Parametrelerinin Tüm Kohortun Demografik Özellikleri ile Korelasyonu	41
Tablo 20.	Eko Parametrelerinin Her İki Grubun Demografik Özellikleri ile Korelasyonu	43
Tablo 21.	Eko Parametrelerinin Her İki Grubun Laboratuvar Değerleri ile Korelasyonu	44
Tablo 22.	Tüm Kohortta CAVI ye Göre 1.Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi Sonuçları	45
Tablo 23.	Gruplarda CAVI ye göre 1.Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi Sonuçları	46
Tablo 24.	Tüm Kohortta CAVI ye göre 2.Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi Sonuçları	47
Tablo 25.	Gruplarda CAVI ye göre 2.Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi Sonuçları	49

ÖZET

Giriş ve Amaç: Böbrek nakli sonrasında kardiyovasküler sorunlar azalsa da hala genel popülasyona göre yüksek kalmaktadır ve bu nedenle böbrek nakli hastalarında mortalitenin en önemli nedeni yine kardiyovasküler olaylardır. Son zamanlarda kalp-ayak bileği vasküler indeksi (CAVI), kan basıncından bağımsız bir şekilde, arteriyel sertliğin ve KVH'ın erken belirleyicisi olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada CAVI'nin böbrek nakli hastalarında ekokardiyografik olarak sol ventrikül geometrisi, sistolik ve diyastolik fonksiyon ve aterosklerotik inflamatuvar parametreler olarak yağ asidi bağlayıcı protein-4 (A-FABP), fibroblast büyüme faktörü-21 (FGF-21), c-terminal fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23), solubl alfa klotho (s-Klotho), matriks metalloproteinaz-2 (MMP-2), matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), anjiopietin benzeri protein-2 (ANGPLT-2) ile ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya yaş ve cinsiyet açısından uyumlu ve bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan iki grup alındı. Birinci grup: En az iki yıllık böbrek nakli öyküsü olan ancak daha öncesinde herhangi bir kardiyak hastalık (koroner by-pass, MI, angina) hikayesi bulunmayan 75 hasta; İkinci grup: renal fonksiyon bozukluğu, diyabeti ve herhangi bir kardiyak hastalık öyküsü bulunmayan 55 kişi kontrol grubu olarak alındı. Çalışmaya alınan kişilerin A-FABP, FGF-21, FGF-23, s-Klotho, MMP-2, MMP-9, MCP-1 ve ANGPTL-2 düzeyleri ile birlikte standart laboratuvar değerleri ölçüldü. Ayrıca CAVI cihazı ile arteriyel sertlik değerlendirilmesi ve transtorasik ekokardiyografik ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Ortalama CAVI ölçüm değerlerinde böbrek nakli grubu (7.26 ± 1.68) ile kontrol grubu (7.02 ± 1.3) arasında anlamlı farklılık saptanmasa bile yüksek CAVI (≥ 8) skoruna sahip olanlar böbrek nakli grubunda (%32) kontrole (%18,20) göre sınırdan anlamlı yüksek saptandı ($p=0,077$). A-FABP ölçümleri böbrek nakli grubunda ($8.86 \pm 11,73$ ng/ml) kontrol grubuna (6.21 ± 11.8 ng/ml) göre anlamlı yüksek saptandı ($p=0,0001$). ANGPTL-2 ölçümleri böbrek nakli grubu (20.99 ± 22.15 ng/ml) ile kontrol grubu (17.26 ± 19.91 ng/ml) arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,207$). MMP-9 ölçümleri böbrek nakli grubunda (2715.68 ± 3293.88 ng/L) kontrol grubuna (1921.08 ± 3226.5 ng/L) göre anlamlı yüksek saptandı ($p=0,0001$). MMP-2 ölçümleri böbrek nakli grubunda (627.04 ± 1059.29 ng/L) kontrol grubuna

(505.29±949.27 ng/L) göre istatistiksel anlamlılık sınırına yakın yüksek saptandı (p=0,073). MCP-1 ölçümleri böbrek nakli grubunda (1143.19±1954.2 ng/L) kontrol grubuna (824.97±1754.91 ng/L) göre anlamlı yüksek saptandı (p=0,0001). FGF-21 ölçümleri böbrek nakli grubunda (34.01±28.63 pg/ml) kontrol grubuna (27.45±33.14 pg/ml) göre anlamlı yüksek saptandı (p=0,0001). FGF-23 böbrek nakli grubunda (71.14±125.16 pg/ml) kontrol grubuna (75.3±134.92 pg/ml) göre anlamlı düşük saptandı (p=0,018). S-Klotho ölçümleri böbrek nakli grubu (4.18±6.84 ng/ml) ile kontrol grubu (3.71±6.84 ng/ml) arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,246). Her iki grup arasında LVEF% ölçümleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. (p=0,651). LV mass ve LV mass indeksi (sol ventrikül kitle indeksi) ölçümleri böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla p=0,0001 ve p<0,0001). RWT (rölatif duvar kalınlığı) ölçümleri böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı (p=0,023). LV End Sistolik Volüm ölçümleri açısından her iki grupta anlamlı farklılık saptanmazken, LV End Sistolik Volüm İndeksi ölçümleri böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla p=0,148 ve p=0,0001). Arteriyel strain ölçümleri böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılık sınırına yakın düşük saptandı (p=0,069). LA hacmi, LAVI (sol atrium volüm indeksi) ve E/e' değerleri böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla p<0,0001 ,p<0,0001 ve p=0,001). MPI (miyokard performans indeksi) ve EDT (e deselerasyon zamanı) değerlerinde her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0,192 ve p=0,869).

Tüm kohortta CAVI ile yaş (r=0,465, p<0,0001), sigara maruziyeti (r=0,317, p=0,018), SKB (r=0,261, p=0,003), DKB (r=0,214, p=0,015), OAKB (r=0,255, p=0,003), nabız basıncı (r=0,187, p=0,033), CRP (r=0,177, p=0,044), LV mass indeksi (r=0,476, p<0,0001), LV End Sistolik Volüm İndeksi (r=0,254, p=0,011) ve E/e' (r=0,505, p<0,0001) ile anlamlı pozitif korelasyon saptandı. S-Klotho ile CAVI arasında (r=-0,166, p=0,059) sınırda anlamlı negatif korelasyon saptandı.

Yüksek CAVI skoru (≥8) olan böbrek nakli hastalarında yaş, SKB ve nabız basıncı ölçümleri düşük CAVI skoru (<8) olan böbrek nakli hastalarına göre anlamlı yüksek saptandı. (sırasıyla p=0,0001, p=0,04 ve p=0,04). Eko ölçümlerinden LV mass, LV mass indeksi, RWT, LA hacmi ,LAVI ve E/e' değerleri yüksek CAVI skoru olan böbrek nakli hastalarında düşük CAVI skoru olan böbrek nakli hastalarına

göre anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla $p < 0,0001$, $p = 0,0001$, $p = 0,0001$, $p = 0,0001$, $p = 0,0001$ ve $p = 0,0001$). Arteriyel strain ölçümleri ise yüksek CAVI skoru olan böbrek nakli hastalarında düşük CAVI skoru olan böbrek nakli hastalarına göre anlamlı düşük saptandı ($p = 0,048$).

Bağımsız risk faktörleri olan yaş, CKD-EPI GFR, E/e', s-Klotho, OAKB, sigara maruziyeti, CRP ve LV mass indeksi bir model olarak değerlendirildiğinde; E/e' ve s-Klotho CAVI'yi belirleyici parametreler olarak saptandı (sırasıyla $\beta = 0,646$ $p = 0,001$ ve $\beta = -0,379$ $p = 0,003$ $R^2 = 0,0606$). Yine bağımsız risk faktörleri olan yaş, CKD-EPI GFR, E/e', s-Klotho, OAKB, CRP ve LV mass indeksi bir model olarak değerlendirildiğinde; yaş, CKD-EPI GFR ve LV mass indeksi CAVI'yi belirleyici parametreler olarak saptandı (sırasıyla $\beta = 0,234$ $p = 0,013$, $\beta = 0,228$ $p = 0,016$ ve $\beta = 0,371$ $p < 0,0001$ $R^2 = 0,347$).

Sonuç: Çalışmamızda yüksek CAVI (≥ 8) skorunun böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Aterosklerotik inflamatuvar parametrelerden A-FABP, MCP-1, FGF-21 ve MMP-9 düzeyleri böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre yüksek, FGF-23 düzeyi ise böbrek nakli grubunda düşük bulunmuştur. S-Klotho ve ANGPTL-2 düzeylerinde gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. LV mass indeksi, RWT, LV end sistolik volüm indeksi, LA hacmi, LAVI ve E/e' ekokardiyografik ölçümler böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptanırken, arteriyel strain böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Yaş dışında CAVI belirleyici parametrelerin CKD-EPI GFR, s-Klotho ve diyastolik disfonksiyon parametresi E/e' olduğu saptandı. Böbrek nakli hastalarda arteriyel sertliğin bir miktar azalmakla birlikte devam ettiğini görmekteyiz. Bu anlamda CAVI böbrek nakli hastalarında arteriyel sertlik riskini değerlendirmede yardımcı yöntem olarak kullanılabilir. Bu çalışma, kardiyovasküler risk faktörlerinin böbrek nakli sonrasında da devam ettiğini göstermektedir. Bu nedenle, başarılı bir böbrek transplantasyonundan sonra bile, yakın kardiyovasküler sistem takibi ve risk faktörlerinin kontrolü önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: Böbrek nakli, CAVI, Arteriyel sertlik, LV mass indeksi, s-Klotho,

SUMMARY

Introduction and Aim: Although cardiovascular problems decrease after kidney transplantation, they are still high compared to general population and because of this reason the cardiovascular incidents still remain one of the main reasons for mortality in kidney transplantation patients. Recently, cardio-ankle vascular index (CAVI) is used to determine arterial stiffness and CVD's early measurement independent of blood pressure. In this study aim is to investigate the relationship between CAVI and echocardiographic parameters including (left ventricle geometry, systolic and diastolic function) and as well as atherosclerotic parameters including (fatty acid binding protein-4 (A-FABP), fibroblast growth factor-21 (FGF-21), c-terminal fibroblast growth factor- 23 (FGF-23), soluble alpha klotho (s-klotho), matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), angiotensin-like protein-2 (ANGPTL-2)) in kidney transplantation patients.

Material and Method: Two groups whom are coherent according to their age and gender, and known free from any cardiovascular diseases are taken in this study. First group: 75 patients who have at least two years of kidney transplantation history but haven't any cardiovascular diseases (coronary by-pass, MI, angina); Second group: 55 people who didn't have renal function diseases, diabetes or any cardiac history disease are taken as control group. A-FABP, FGF-21, FGF-23, s-Klotho, MMP-2, MMP-9, MCP-1, ANGPTL-2 and standard laboratory tests were measured. Also, measurements of arterial stiffness assessment by using a CAVI device and transthoracic echocardiography measurements are performed.

Findings: Although no significant differences were observed in the CAVI levels between the kidney transplantation group (7.26 ± 1.68) and the control group (7.02 ± 1.3), percentage of subjects with high CAVI score were higher in kidney transplantation group compared to control group. A-FABP measurements in the kidney transplantation group (8.86 ± 11.73 ng/ml) were significantly higher ($p=0,0001$) than in the control group (6.21 ± 11.8 ng/ml). No significant differences ($p=0,207$) were observed between the kidney transplantation group (20.99 ± 22.15 ng/ml) and the control group (17.26 ± 19.91 ng/ml) in ANGPTL-2 measurements. MMP-9 measurements in the kidney transplantation group (2715.68 ± 3293.88 ng/L)

were significantly higher ($p=0,0001$) than in the control group (1921.08 ± 3226.5 ng/L). MMP-2 measurements in the kidney transplantation group (627.04 ± 1059.29 ng/L) were higher with borderline significance ($p=0,073$) than in the control group (505.29 ± 949.27 ng/L). MCP-1 measurements in the kidney transplantation group (1143.19 ± 1954.2 ng/L) were significantly higher ($p=0,0001$) than in the control group (824.97 ± 1754.91 ng/L). FGF-21 measurements in the kidney transplantation group (34.01 ± 28.63 pg/ml) were significantly higher ($p=0,0001$) than in the control group (27.45 ± 33.14 pg/ml). FGF-23 measurements in the kidney transplantation group (71.14 ± 125.16 pg/ml) were significantly lower ($p=0,018$) than in the control group (75.3 ± 134.92 pg/ml). In s-Klotho measurements there was no significant difference ($p=0,246$) between the kidney transplantation group (4.18 ± 6.84 ng/ml) and the control group (3.71 ± 6.84 ng/ml). There was also no significant difference ($p=0,651$) between the two groups in LVEF% measurements. LV mass and LV mass index (left ventricle mass index) were significantly higher in the kidney transplantation group ($p=0,0001$ and $p<0,0001$ respectively). RWT (relative wall thickness) measurements were significantly higher in the kidney transplantation group ($p=0,023$). While no significant difference was observed between the two group in LV End Systolic Volume measurement, LV End Systolic Volume Index measurements were significantly higher in the kidney transplantation group than in the control group ($p=0,148$ and $p=0,0001$ respectively). Arterial strain measurements were in the kidney transplantation group near statistically significant low limit ($p=0,069$). LA volume, LAVI (left atrium volume index) and E/e' values were in the kidney transplantation group significantly higher than in the control group ($p<0,0001$, $p<0,0001$ and $p=0,001$ respectively). In MPI (myocardial performance index) and EDT (e deceleration time) values no significant differences were observed between both groups ($p=0,192$ and $p=0,869$ respectively).

Significant positive correlation was detected between CAVI and age ($r=0,465$, $p<0,0001$), smoke exposure ($r=0,317$, $p=0,018$), SKB ($r=0,261$, $p=0,003$), DKB ($r=0,214$, $p=0,015$), OAKB ($r=0,255$, $p=0,003$), pulse pressure ($r=0,187$, $p=0,033$), CRP ($r=0,177$, $p=0,044$), LV mass index ($r=0,476$, $p<0,0001$), LV End Systolic Volume Index ($r=0,254$, $p=0,011$) and E/e' ($r=0,505$, $p<0,0001$) in the whole cohort. Between s-Klotho and CAVI negative significant correlation in the limit ($r=-0,166$, $p=0,059$) was determined. Age, SKB and pulse pressure were

determined to be significantly higher in kidney transplantation patients with high CAVI score (≥ 8) than the kidney transplantation patients with low CAVI score (< 8) ($p=0,0001$, $p=0,04$ and $p=0,04$ respectively). From the echo measurements LV mass, LV mass index, RWT, LA volume, LAVI and E/e' values were significantly higher in patients with high CAVI score than the patients with low CAVI score ($p<0,0001$, $p=0,0001$, $p=0,0001$, $p=0,0001$, $p=0,0001$ and $p=0,0001$ respectively). Arterial strain measurements were observed to be significantly lower in kidney transplantation patients with high CAVI score than on patients with low CAVI score ($p=0,048$).

Using age, CKD-EPI GFR, E/e', s-Klotho, OAKB, smoke exposure, CRP and LV mass index in a model; E/e' and s-Klotho are found as CAVI-determining factors ($\beta=0,646$ $p=0,001$ and $\beta=-0,379$ $p=0,003$ R square=0,0606). Also, considering independent risk factors age, CKD-EPI GFR, E/e', s-Klotho, OAKB, CRP and LV mass index as a model; age, CKD-EPI GFR and LV mass index are found in independent factors determining CAVI ($\beta=0,234$ $p=0,013$, $\beta=0,228$ $p=0,016$ and $\beta=0,371$ $p<0,0001$ R square=0,347).

Results: In our study it has been shown that high CAVI (≥ 8) score is in the kidney transplantation group higher than in the control group. The levels of arteriosclerotic inflammatory parameters A-FABP, MCP-1, FGF-21 and MMP-9 were higher in the kidney transplantation group than in the control group, FGF-23 level is lower in the kidney transplantation group. There were no differences in s-Klotho and ANGPT-2 levels between the groups. While LV mass index, RWT, LV end systolic volume index, LA volume, LAVI and E/e' in the kidney transplantation group were higher than in the control group, arterial strain in the kidney transplantation group was lower than in the control group. Beside of age, CKD-EPI GFR, s-Klotho and diastolic dysfunction parameter E/e' were determined as CAVI-determining parameters. We can see that arterial stiffness in patients continues after kidney transplantation although it decreases a little bit. In this sense, CAVI can be used to assess the risk of arterial stiffness on kidney transplantation patients. This study showed that cardiovascular risk factors are still going-on after kidney transplantation. Therefore, it is recommended to monitor the cardiovascular system and control the risk factors even after a successful kidney transplantation.

Keywords: Kidney transplantation, CAVI, Arterial stiffness, LV mass index, s-Klotho

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) tüm dünyada son dönem böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler komplikasyonlara yol açan büyüyen bir sağlık problemidir (1). Son dönem böbrek hastalığı olan tüm hastalarda erken kardiyovasküler hastalık riski çok artmıştır ve genel nüfusun 10 ile 20 katı kadar yüksektir. Kronik böbrek hastalığı ilerleyici bir hastalık olması ve etkilenen bireylerin çoğunda son-dönem böbrek hastalığına yol açması ve yüksek oranda kardiyovasküler, serebrovasküler hastalık ve ölüm riski taşıması nedeniyle önemli bir sorun teşkil etmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar hafif derecedeki bir böbrek fonksiyon kaybının bile kardiyovasküler hastalık riskini anlamlı derecede arttırdığını göstermektedir (2-4). Başarılı bir böbrek naklinden sonra kardiyovasküler hastalık riski azalmasına rağmen yine de normal popülasyona göre 3-5 kat yüksek kalmaktadır ve mortalitenin en önemli nedenini oluşturmaktadır. Böbrek nakli hastalarının da içinde yer aldığı kronik böbrek hastalığı spektrumunda artmış kardiyovasküler olay riskinin altında yatan temel nedenlerden en önemlisi bu hastalarda artmış olan arteriyel sertlik mekanizmasıdır.

Böbrek nakli hastalarının da dahil olduğu kronik böbrek hastalarında geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi) yanı sıra geleneksel olmayan risk faktörlerinin (inflamasyon, oksidatif stres, malnütrisyon, vasküler kalsifikasyon) de artmış oranlarda bulunması yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye zemin hazırlamaktadır (5).

Dolayısıyla, kronik böbrek hastalarında geleneksel ve geleneksel olmayan kardiyovasküler risk faktörlerinin erken dönemde belirlenmesi ve kontrol altında tutulmaya çalışılması bu yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskinin önlenmesi açısından önem taşımaktadır. Kardiyovasküler hastalıkların temelindeki en önemli mekanizma bu hastalarda sıkça görülmekte olan hipertansiyon ve ateroskleroza bağlı sol ventrikül hipertrofisi, aortik sertlik ve sistolik-diyastolik disfonksiyon gibi süreçlerdir.

Böbrek nakli sonrasında kardiyovasküler sorunlar azalsa da hala genel popülasyona göre yüksek kalmaktadır ve bu nedenle böbrek nakli hastalarında mortalitenin en önemli nedeni yine kardiyovasküler olaylardır. Son çalışmalar kronik böbrek yetmezliğinde gelişen major kardiyovasküler olayların sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonu ile sol ventrikül hipertrofisinin olduğunu göstermektedir. Arteriyel sertlik mekanizmasının böbrek nakli sonrasında anlamlı ölçüde gerileyip gerilemediği hala net olarak

bilinmemektedir (3). Literatürde bu konuyla ilgili çalışmalar yetersizdir. Bu nedenle biz çalışmamızda en az iki yıllık böbrek nakli süresine sahip olan hastalarda arteriyel sertlik düzeyini CAVI yöntemi ile ölçmeyi ve bu hastalarda arteriyel sertlik ile ilişkili olabilecek aterosklerotik mekanizmaları ve ekokardiyografik parametreler olarak LV EF%, LV mass, LV mass indeksi, LV end sistolik volüm indeksi, RWT, LA hacmi, LAVI, MPI, EDT, Arteriyel strain ve E/e' ölçümlerini araştırmayı planladık.

Kardiyo-ayak bileği vasküler indeksi (CAVI), arteriyel sertliği değerlendirmek ve muhtemel kardiyovasküler hastalık riskini tahmin etmek için yeni geliştirilmiş bir metriktir. Karotis-femoral nabız dalga hızı (cfPWV), augmentasyon indeksi (AI) ve sertlik parametresi β gibi arteriyel sertliğin değerlendirilmesi için birkaç farklı yöntem geliştirilmiştir Kalp-bilek vasküler indeksi ölçümü son yıllarda arteriyel sertlik değerlendirilmesinde daha objektif bulgular vermesi açısından ön plana gelmektedir (6). Bu sistemde de önceki yöntemlere benzer şekilde ekstremitelere bağlanan manşonlar yardımıyla ve bilgisayar programı aracılığıyla damar sertlik düzeyi hesaplanabilmektedir. CAVI arteriyel sertliğin yeni invaziv olmayan bir göstergesidir. Arteriyel sertliği ölçmek için diğer prosedürlere göre başlıca avantajları, kan basıncından bağımsız olması ve teknik olarak daha kolay uygulanabilir olmasıdır.

Yeni bir adipokin olan adiposit yağ asidi bağlayıcı protein (A-FABP), ateroskleroz ile pozitif ilişkilidir. Adiposit yağ asidi bağlayıcı protein (A-FABP; ayrıca yağ asit bağlayıcı protein 4 olarak da adlandırılır) olgun adipositlerin ve makrofajların sitoplazmasında eksprese edilir ve metabolik tepkiler ve inflamatuvar süreçlerde rol oynar (7, 8). A-FABP sadece insülin duyarlılığını, lipid metabolizmasını ve lipolizini etkilemekle kalmaz, aynı zamanda aterosklerozda da önemli bir rol oynar. İnsan denekler üzerinde yapılan çalışmalar, serum A-FABP düzeylerinin metabolik sendrom gelişimini öngörebildiğini göstermiştir. Artmış periferik ve santral arteriyel sertlik ile ilişkisi böbrek transplant hastalarında olduğu gibi kronik böbrek hastalığı olan hastalarda tanımlanmıştır (9).

Anjiyopöietin-like-2 (ANGPTL2), endotelial disfonksiyon, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalığı (CVD) destekleyen bir proinflamatuvar glikoproteindir. Dolaşımdaki ANGPTL2, kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin arttığı kronik böbrek hastalığında (KBH) artar. ANGPTL2'nin, aort sertliği ve mortalite arasındaki pozitif ilişkisinin gösterilmiş olması, kronik böbrek hastalığına bağlı kardiyovasküler hastalıkta biyolojik bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (10).

Aktif vitamin D tedavisinin kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda özellikle erken dönem kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Kardiyovasküler sisteme ait endotel hücreler, kardiyomyositler, vasküler düz kas hücrelerinde Vitamin D reseptörü bulunur ve aktif D vitamini ile etkileşime girerler. 25(OH) Vitamin D düzeyi 15'in altında olanlar ile 26'nın üzerinde olanlar karşılaştırıldığında; 25(OH) Vitamin D düzeyin 15'in altında olanlarda hipertansiyon, metabolik sendrom ve kan şekeri yüksekliğinin daha sık olduğu izlenmiştir (11). Son birkaç çalışma Renin'in D vitamini tarafından negatif regülasyonunu göstermiştir. Kronik böbrek hastalığında 1-alfa hidroksilaz aktivitesindeki azalmaya bağlı kalsitriol seviyesi düşer. Bu da renal renin üretimini artırır. Renin-anjiyotensin-aloosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu FGF-23 (fibroblast-growth factor-23) sinyal iletiminde çok önemli olan renal klotho üretimini baskılar. Oluşan FGF-23 direnci sonucu elde edilen yüksek FGF-23 düzeyleri 1-alfa hidroksilaz'ı baskılar ve kalsitriolu düşürür. Bu geri besleme döngüsünün sonucu olarak Vitamin D düşer, RAAS aktive olur, FGF-23 artar. Hepsinin ortak sonucu olarak renal hasarda artış olur (12).

Kronik böbrek hastalığında arteriyel sertliğe yol açan mekanizmalar arasında damar düz kas hücrelerinin osteoblastik farklılaşması ile karakterize olan vasküler kalsifikasyon da yer almaktadır ve patogenezi oldukça karmaşık olup geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri yanı sıra mineral metabolizma bozuklukları (kalsiyum, fosfat, alkalen fosfataz yüksekliği), yüksek parathormon (PTH), inflamasyon, oksidatif stres ve malnutrisyon ön plana çıkmaktadır (13). Kronik böbrek hastalığının erken dönemlerinden itibaren görülen serum vitamin D düzeylerinde anlamlı azalmalar vasküler kalsifikasyon ile ilişkilendirilmektedir (14). FGF-23 (Fibroblast growth factor-23) osteoblastlardan salınan yeni tanımlanmış bir hormondur, fosfat ve D vitamini metabolizmasında rol oynamaktadır. FGF-23 renal tübül hücresindeki reseptörüne böbrekte eksprese edilen alfa-klotho transmembran proteini üzerinden bağlanarak renal fosfat kaybını indükler ve ayrıca vitamin D aktivitesini inhibe eder, kemik mineralizasyonunu kontrol eder (15). Azalmış FGF-23 düzeylerinin vasküler kalsifikasyon ile ilişkisini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (16). Sekrete edilen klothonun endotel bütünlüğünün korunmasında, böbrekte kalsiyum dengesinin sağlanmasında rol oynadığı gösterilmiştir (17).

Fibroblast büyüme faktörü (FGF) ailesinden FGF-21, kardiyovasküler hastalığın potansiyel bir belirteci olarak gittikçe artan bir şekilde çalışılmıştır (18). FGF lerin seviyeleri kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ve aterosklerozun şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (19).

Böbrek nakli hastalarında renal iskemi-reperfüzyon hasarı greft üzerinde işlev ve sağkalım üzerinde olumsuz bir etkisi olabilir. Matriks metalloproteinazlar (MMP-2 ve MMP-9), hücre dışı matris (ECM) ve nefronların taban zarının bileşenleri olan proteinleri sindiren proteolitik enzimlerdir, reperfüzyon sonrası MMP aktivasyonu, inflamatuvar sürecin yayılmasına izin verir (20).

Birçok çalışma aterosklerozun inflamatuvar bir hastalık olduğunu göstermiştir. İnflamatuvar sitokinlerin etkisi altında endotel hücrelerinden salınan monosit-kemoatraktan protein-1 in (MCP-1) aterosklerozun erken döneminde monositlerin damar duvarına göç etmesine yol açarak inflamatuvar reaksiyonları aktive ettiği ve kardiyovasküler hastalık ve renal hasar patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (21). Yeni çalışmalar artmış oksidatif stres sonucu ortaya çıkan reaktif oksijen türlerinin endotel hücre duvarında MCP-1 gibi inflamatuvar sitokinlerin gen ekspresyonunu arttırdığını göstermektedir (22).

Çalışmamızda en az iki yıllık böbrek nakli süresine sahip olan hastalarda arteriyel sertlik mekanizmaları araştırılmaktadır. Arteriyel sertliğin altında yatan mekanizmaların aydınlatılması ileride erken belirleyici parametrelerin klinikte daha yaygın kullanılmasına ve hızlanmış ateroskleroz sürecinin önlenmesine yönelik tedavi girişimlerinin kliniğe uyarlanmasında ve yüksek riskli böbrek nakli popülasyonda kardiyovasküler olayların azaltılmasında rol oynayabilir. A-FABP, FGF-21, FGF-23, sa-Klotho, MMP-2, MMP-9, MCP-1, ANGPT-2 gibi aterosklerotik parametrelerin böbrek nakli hastalarındaki arteriyel sertliğin klinik bulguları ve eşlik eden komorbid durumlar arasında ilişki saptanması durumunda prognoz öngörücü bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Böyle bir ilişki saptanması durumunda böbrek nakli hastalarında morbidite ve mortalitenin artmış olduğu daha erken tahmin edilebilecek ve koruyucu önlemler alınabilecektir. Böylece yaşam süresi ve kalitesi arttırılabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BÖBREK ANATOMİSİ, FİZYOLOJİSİ VE FONKSİYONLARI

2.1.1. Böbreğin Anatomisi ve Fizyolojisi

Böbrekler retroperitoneal bölgede yerleşen ortalama 12-13 cm uzunluğunda, 6-7 cm genişliğinde ve 2,5-3 cm kalınlığında organlardır. Genellikle 12.torakal vertebra ile 3.lomber vertebra aralığında bulunmaktadır. Her 2 böbrek hafif oblik pozisyonda ve sağ böbrek hafif aşağı yerleşimlidir. Ağırlıkları yaklaşık 150 gramdır. Korteks ve medulla olarak 2 bölgede incelenir. Renal korteks, böbreğin en dış kısmında yerleşen alandır. Renal medulla ise 12-18 adet piramid şeklinde yapılardan oluşur.

Böbrek histolojik olarak nefron olarak tanımlanan temel yapısal birimlerden oluşur. Her böbrekte bulunan yaklaşık 1 milyon nefronla fonksiyonlarını yerine getirir. Nefron iki temel bileşen olarak süzme işlemi gören çevrelenmiş bir kapiller ağ (glomerül) ve buna bağlı bir tübül içerir.

Glomerül Bowman kapsülü çevrelenmiş olan afferent ve efferent arterioller arasında asılı bir kapiller ağıdır. Glomerül kapsülü süzülen ultrafiltratı renal tübüle yönlendirir. Tübüler kısım proksimal tübül, henle kulpu, distal tübül den oluşur.

Böbrek fazla su ve solütün idrarla atılmasını sağlayarak vücut sıvı dengesini sağlar. Glomerülde kanın bir ultrafiltratı oluşturulur. Bu ultrafiltrat hücresel yapılardan ve proteinlerden oldukça arınmış olarak tübülün çeşitli kısımlarından geçerken su ve solütler emilir.

Glomerüllerin ana fonksiyonu Filtrasyon'dur. Filtrasyon idrar oluşumunda ilk basamaktır. Gerçekleştiği bariyere ise filtrasyon membranı denmektedir. Dıştan içe doğru sırasıyla podosit, bazal membran ve endotel yapılarından oluşur. Normal GFR yaklaşık 120 ml/dk dır.Glomerül filtrasyonunu belirleyen iki temel faktör vardır; birincisi filtrasyon membranının geçirgenliği ki filtrasyon katsayısını (Kf) oluşturur, ikincisi kapiller membrana etki net filtrasyon basıncıdır.

Glomerül filtrasyon hızı (GFH)= Kf x Net filtrasyon basıncı

Kalp debisinin yaklaşık %20 si böbreklerden geçmektedir. Renal kan akımı da yaklaşık 1200 ml/dk dır. Dolaşımda renal kan akımını kontrol eden birçok hormon ve otokrin faktörler yer almaktadır. Renal kan akımını hızlandıranlar prostaglandinler (PGI₂,PGE₂), nitrik oksid, dopamin, bradikinin, serotonin ve histamin iken yavaşlatanlar tromboksanlar, norepinefrin, epinefrin, endotelin, lökotrienler, anjiotensin I,II, adenozin ve nöropeptid Y dir.

2.1.2. Böbreğin Fonksiyonları

Böbrekler; tüm vücut homeostazının düzenlenmesi açısından önemlidir. Birçok fonksiyona sahiptirler.(Tablo 1).

Tablo 1. Böbreğin Temel İşlevleri

İŞLEV	ETKİLENEN UNSURLAR
Metabolik artık ürünlerin atılımı ilaçların, toksinlerin ve metabolitlerin detoksifikasyonu ve atılımı	Üre, ürik asit, kreatinin
Suyun regülasyonu, Asid-Baz ve Elektrolit dengesi	Su, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, magnezyum, hidrojen, bikarbonat
Kan basıncının düzenlenmesi	Ekstraselüler volüm
Hormonal etkiler	Eritropoietin, D vitamin
Peptid hormonların ve küçük molekül ağırlıklı proteinlerin yıkımı	İnsülin, glukagon, kalsitonin, , parathormon, büyüme hormonu, hafif zincirler, beta2- mikroglobülin
Glukoz homeostazi	Glukoneogenez

2.2. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.2.1. Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı

KBH, Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) kronik böbrek hastalığının değerlendirilmesi ve tedavisi kılavuzunda hastanın sağlığını etkileyecek şekilde üç aydan uzun süre ile böbrek hasarı olması ve/veya glomerüler filtrasyon hızı (GFH)'nin 60 ml/dk/1,73 m²'nin altına inmesi olarak tanımlanmıştır (23).

Bu kılavuza göre böbrek hasarını tanımlayan kriterler tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. 2012 yılı KDIGO Kılavuzuna Göre Kronik Böbrek Hastalığı Kriterleri

KBH Kriterleri (en az biri 3 aydan uzun süredir var olmalı)	
Böbrek hasarının belirteçleri	Albüminüri (AER \geq 30 mg/24 saat; ACR \geq 30 mg/gr) İdrar sediment anormallikleri Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler Histolojik olarak saptanmış anormallikler Görüntüleme ile saptanmış yapısal anormallikler Böbrek nakli öyküsü
GFH azalması	GFH <60 ml/dk/1,73 m ²

2.2.2. Kronik Böbrek Hastalığının Sınıflandırması

KBH evrelemesinde 2012 KDIGO kılavuzu glomerüler filtrasyon hızının ve albüminürinin kullanılmasını önermektedir (23).

Bu kılavuza göre KBH, 3 aydan uzun süredir devam eden böbrek yapı ve fonksiyonundaki anormallikler olarak tanımlanmış, evre 3 olgular G3a ve G3b olmak üzere iki alt gruba ayrılmış ve albüminüriye dayanan KBH sınıflaması eklenmiştir. Tablo 3’de bu kılavuza göre KBH sınıflaması gösterilmiştir.

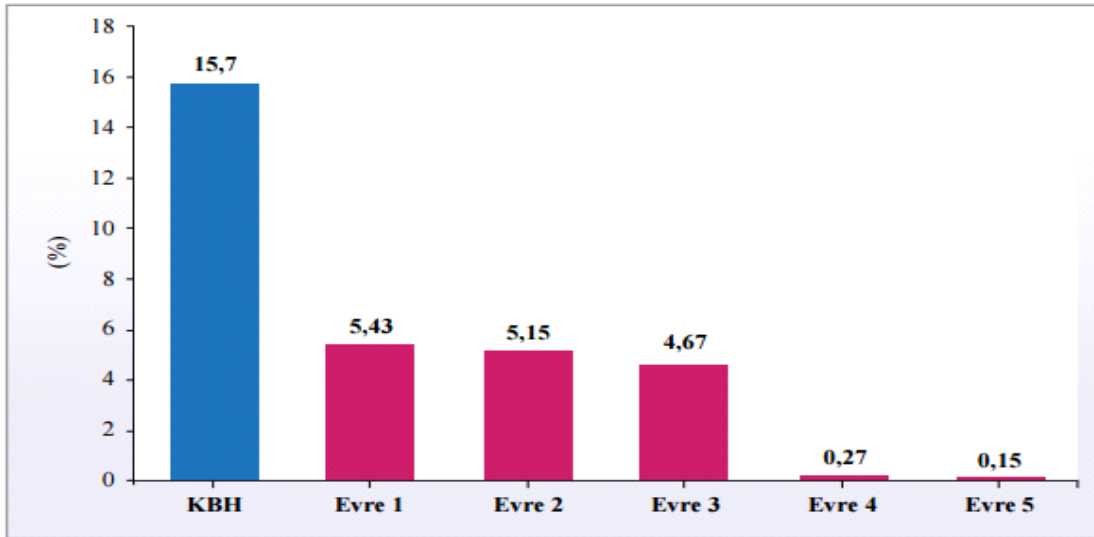
Tablo 3. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığında GFH ve albüminüri kategorileri.

GFH Evreleri	GFH (ml/dk/1,73 m ²)	Tanımlar
G1	\geq 90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-şiddetli derecede azalmış
G4	15-29	Şiddetli azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği
Albüminüri Evreleri	AER (mg/gün)	Tanımlar
A1	<30	Normal/yüksek normal
A2	30-300	Yüksek
A3	>300	Çok yüksek

2.2.3. Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi

Kronik böbrek hastalığı insidansı ve prevalansı tüm dünyada artmaktadır. Yüksek morbidite ve mortalite oranları ve hızla artan maliyet göz önünde bulundurulduğunda kronik böbrek hastalığı önemli bir halk sağlığı ve ekonomik sorundur. Hastalığın erken tanı ve uygun tedavisi morbidite-mortalite ve maliyetlerin azaltılmasında son derece önemlidir (24).

Türk Nefroloji Derneği(TND) tarafından gerçekleştirilen CREDIT çalışması ile 18 yaş üzerindeki bireylerde ülke genelinde KBH prevalansı ile eşlik eden komorbid durumların sıklığı saptanmıştır. Çalışma Türkiye’de 23 ilde küme örneklem yöntemiyle seçilen 10.748 bireyde yapılmıştır. CREDIT kohortunun birinci fazının sonuçlarına göre; Türkiye’deki genel erişkin popülasyonda KBH prevalansı yüzde 15,7 bulunmuştur (Şekil 1). Buna göre, ülkemizde her 6-7 yetişkinden birinde çeşitli evrelerde böbrek hastalığı mevcuttur. GFH düşük (<60 ml/dk) olan hasta oranı ise yüzde 4,67 olup, yaklaşık her 20 yetişkinden birisinde kritik düzeyde KBH olduğunu göstermektedir. Bu oranlara göre, KBH’nin ülkemizde yaklaşık 7,3 milyon erişkini etkilediğini ve bunlardan 2,4 milyon kişinin 60 ml/dk’nın altında GFH’ye (evre 3-5) sahip olduğu tahmin edilmektedir. Böbrek hasarının göstergesi olan mikroalbüminüri oranı yüzde 10,2, makroalbüminüri oranı ise yüzde 2 bulunmuştur (25).



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

2.2.4. Kronik Böbrek Hastalığı Risk Faktörleri ve Etiyoloji

KBH duyarlı kişilerde başlatıcı faktörlere maruziyet sonrası oluşup birçok sebebe bağlı görülebilen ilerleyici olan çok faktörlü bir hastalıktır. Oluşumu ve gelişimi sürecinde kişiler arasında farklılıklar olabilmektedir. Bunun nedeni olarak ise bazı risk faktörleri sorumlu tutulmaktadır (23, 26). Bu risk faktörleri tablo 4’de gösterilmiştir.

KBH için risk faktörlerini tanımlamak; KBH’nin olumsuz sonuçlarının azaltılması ve yüksek risk grubunda yer alan bireylere yapılacak tarama testleri ile hastalığın erken evrede saptanması ve ilerlemesinin engellenmesi açısından oldukça önemlidir.

Tablo 4. Kronik Böbrek Hastalığı için risk faktörleri

Klinik Risk Faktörleri	Sosyodemografik Faktörler
Diyabetes Mellitus	İleri yaş
Hipertansiyon	Düşük gelir düzeyi
Otoimmün hastalıklar	Düşük eğitim düzeyi
Sistemik enfeksiyonlar	Belli kimyasal ve çevresel maruziyetler
Üriner sistem enfeksiyonları	Düşük doğum ağırlığı
Üriner sistem taşları	Obezite
Alt üriner sistem tıkanıklığı	Sigara içme
Tümör	İrk
Ailede kronik böbrek hastalığı hikayesi	
Böbrek kitlesinde azalma	
İlaç toksisitesi	
Proteinüri	
Hiperlipidemi	

KBH’ye yol açan nedenlerin dağılımı ülkeye, ırka, yaşa ve cinsiyete göre farklılıklar gösterir. ABD Böbrek Veri Sistemine göre SDBY’ye yol açabilen 50 farklı neden bildirilmiştir (27). Bununla birlikte, dünyanın her yerinde diyabete bağlı SDBY sıklığı giderek artmaktadır. Geçmişte KBH’ye götüren en önemli neden glomerülonefritler iken, günümüzde alta yatan en sık nedenler diyabet ve hipertansiyondur. Diyabetik nefropati tüm ırk ve etnik kökenlerde ilk sırada yer almaktadır (27). Tablo 5’te Türkiye’de 2017 yılı içinde böbrek transplantasyonu yapılan hastaların etyolojik nedenlere göre dağılımı belirtilmiştir.

Tablo 5. Türkiye’de 2017 yılı içinde böbrek transplatasyonu yapılan hastaların etyolojik nedenlere göre dağılımı (20 merkezden elde edilen verilere göre) (Kaynak: TND Böbrek Kayıt Sistemi verileri)

	n	%
Hipertansiyon / Hypertension *	108	17.36
Diabetes mellitus / Diabetes mellitus	75	12.06
Tip 1 DM / Type 1 DM	22	3.54
Tip 2 DM / Type 2 DM	53	8.52
Glomerülonefrit / Glomerulonephritis	73	11.74
Polikistik böbrek hastalıkları / Polycystic kidney diseases	24	3.86
Obstrüktif nefropati / Obstructive nephropathy	17	2.73
Tübülointerstisyel nefrit / Tubulointerstitial nephritis	12	1.93
Amiloidoz / Amyloidosis	10	1.61
Renal vasküler hastalık / Renal vascular disease	6	0.96
Diğer / Other	120	19.29
Etyolojisi bilinmeyen / Unknown etiology	177	28.46
Toplam / Total	622	100.00

2.2.5. Kronik Böbrek Yetmezliği ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Kronik böbrek hastalığında altta yatan neden ne olursa olsun tüm hastalar kardiyovasküler hastalık (KVH) riski altındadır. Kardiyovasküler hastalık riskinin en yüksek olduğu grup Evre 4 ve 5 KBH olan bireylerdir. Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi verilerine göre son dönem böbrek hastalığından ölümlerin hemodiyaliz hastalarında yüzde 53.5’u, periton diyalizi hastalarında ise yüzde 52.73’ü kardiyovasküler nedenlidir. Böbrek nakli ise diğer renal replasman tedavilerine göre mortalite azalmasına sebep olmakla birlikte, yine de nakil hastalarındaki ölümlerin 32.3’ü kardiyovasküler sebeplere bağlıdır (28).

Tablo 6. 2017 yılında ölen BTx’li hastaların ölüm nedenlerine göre dağılımı (18 merkezden elde edilen verilere göre). (Kaynak: TND Böbrek Kayıt Sistemi verileri)

	n	%
Kardiyovasküler / Cardiovascular	9	33.33
Enfeksiyon / Infection	8	29.63
Malignite / Malignancy	4	14.81
Serebrovasküler / Cerebrovascular	2	7.41
Diğer / Other	4	14.81
Toplam / Total	27	100.00

On beş klinik merkezli, 72 hemodiyaliz ünitesini kapsayan 1846 kronik hemodiyaliz hastasından oluşan ve ortalama takip süresi 2.84 yıl olan HEMO çalışması sonucunda; hemodiyaliz hastalarının %80'inde bir kardiyak hastalık saptanmış olup, bunların %39'unu iskemik kalp hastalığı, %40'ını konjestif kalp yetmezliği, %31'ini aritmi ve %63'ünü diğer kalp hastalıkları (sol ventrikül hipertrofisi, perikardit, kapak hastalığı vb.) oluşturmaktadır (29).

Kronik böbrek hastalığında KVH riskinin yüksek olmasının nedeni, KBH'nda KVH için bilinen risk faktörlerinin yüksek oranda görülmesi yanında, tamamen böbrek hastalığına özgü yeni risk faktörlerinin de bulunmasıdır (1). Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Kronik Böbrek Hastalığında Klasik ve Böbrek Hastalığına Özgün Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri

Geleneksek risk faktörleri	KBH'na özgü risk faktörleri
Yaş	Anemi
Cinsiyet	Hipervolemi
Diabetes mellitus	Hiperfosfatemi-sekonder hiperparatroidizm
Hipertansiyon	Hiperhomosisteinemi
Hiperlipidemi	Oksidatif stress
Sigara	İnflamasyon (IL-6, CRP, TNF- α)
Fiziksel aktivite ve obezite	Metabolik ürünler (ADMA, AGE)
Aile anamnezi	Malnütrisyon

2.2.6. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Ateroskleroz, Arteriyel Sertlik ve Vasküler Kalsifikasyon

Büyük damarlarda meydana gelen hasarlanmanın KV morbidite ve mortaliteye en çok katkıda bulunan faktör olduğunu bilinmektedir (30). Bu hasarlanma arteriyel duvar kalınlığındaki artma, arteriyel sertlik ve azalmış damar kompliyansına sebep olur (31, 32).

Arterler sertleşmeye başladıkça bir yandan da genişler ve duvarları hipertrofiye olur. Sonuçta sistolik kan basıncında artış, diyastolik kan basıncında düşüş ve dolayısıyla nabız basıncında genişleme olur. Bu üç değişiklik de, genel popülasyonda ve KBY hastalarında yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortalite için majör belirleyiciler olarak bilinmektedir (33).

Vasküler kalsifikasyon son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında özellikle olmak üzere kardiyovasküler hastalık mortalitesi ile yüksek oranda ilişkilidir (34).

Vasküler kalsifikasyon sadece ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığına değil, aynı zamanda vasküler arteriyel elastisitede azalmaya bağlı olarak gelişen hemodinamik etkiler (sistolik tansiyonda ve nabız basıncında artma, diyastolik tansiyonda azalma) sonucu mortalite artışına katkıda bulunan sol ventrikül hipertrofisine de neden olmaktadır (35).Yapılan çalışmalar sonucunda vasküler kalsifikasyonun varlığı ve şiddeti ile SDBY’de görülen tüm nedenlere ve kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite riski arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (36).

2.2.7. Böbrek Nakli Sonrası Arteriyel Sertlik

Böbrek nakli ile renal ve endotelial disfonksiyonlar ile metabolik değişikliklerde düzelmeler meydana gelir (37). Ayrıca üremik toksinlerin uzaklaştırılması, sıvı yükünün azaltılması ve av fistülün kapatılması ile sistolik fonksiyonlarda düzelmeler ve sol ventriküler hipertrofi ve dilatasyonda gerileme gözlenir (38).Bir çok çalışmada erken post-transplantasyon sürecinde endotelial fonksiyonlarda düzelmeler saptanmıştır (39).

Covic ve arkadaşlarının çalışmasında 41 hemodiyaliz (HD) hastasına arteriyel sertlik ölçümü yapılmış, izlemde 20 hastaya böbrek nakli yapılmış ve bu grupta 3. aydan itibaren arteriyel sertliğin azaldığı, diyalize devam eden grupta ise herhangi bir iyileşme olmadığı gözlemlenmiştir (40).

2.2.8. Kalp-ayak bileği vasküler indeksi (CAVI, Cardio-Ankle Vascular Index)

Kalp-ayak bileği vasküler indeksi (CAVI) ,arteriyel sertliği değerlendirmek ve muhtemel kardiyovasküler hastalık riskini ortaya koymak için geliştirilmiş bir metriktir (41-43).

Diabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi koroner risk faktörlerine sahip hastalarda arteriyel sertliğin artması görölür; bu nedenle kardiyovasküler olayları önlemek için arteriyel sertliği inceleyerek ateroskleroz derecesini tahmin etmek yararlı olacaktır (42).

Karotis-femoral nabız dalga hızı (cfPWV) (31, 44-49), augmentasyon ideksi (AI) (50) ve sertlik parametresi β (51, 52) gibi arteriyel sertliğin değerlendirilmesi için birkaç farklı yöntem geliştirilmiştir. Bunlardan en yaygın kullanılan gösterge cfPWV'dir (53). Ancak bu ölçüm kardiyovasküler hastalık için önemli bir değişken olan kan basıncından etkilenmektedir. Ek olarak, cfPWV, nabız dalgasını ölçerken karotis ve femoral arasındaki mesafe ölçümlerindeki yanlışlıklar nedeniyle yol gösterici olmayabilir (54).

Kalp-femoral PWV (hfPWV), kan basıncını ayarlamak için geliştirilen arteriyel sertliğin alternatif bir ölçütüdür (55, 56).

Sertlik parametresinin (β) kullanımı ise arterin sadece bir segmentinin değerlendirilmesi ile elde edildiği için yetersizdir (51).

Arteriyel sertliği doğru olarak ölçmenin teknik ve pratik meselelerini çözmek için kardiy-ayak bileği vasküler indeksi (CAVI) geliştirilmiştir. Cavi ölçülmesi için VaSera VS-1500AU gibi cihazlar çok kompakt, portatif ve çalışma için basit ve pratiktir. Cavi sertlik parametresine bağlı olduğu için kan basıncı ile etkilenmez (41, 42, 57).



Şekil 2. Fukuda Denshi marka VaSera VS-1500 cihazı

2.2.9. CAVI Ölçümü, Formülü ve Yorumlanması

CAVI ölçümü için her iki el bileğinde EKG elektrotlarının yerleştirilmesi ve ikinci interkostal aralıktaki sternumda fonokardiyografi için bir mikrofon ve dört ekstremitte etrafına sarılmış dört kan basıncı manşeti gerekir. Bu şekilde, üst kol ve ayak bileği nabız dalgaları ve tansiyon pletismografi kullanılarak ölçülebilir.

CAVI formülü, PWV ve volüm değişimi arasındaki ilişkiyi temsil eden Bramwell-Hill denklemini kullanmaktadır (58).

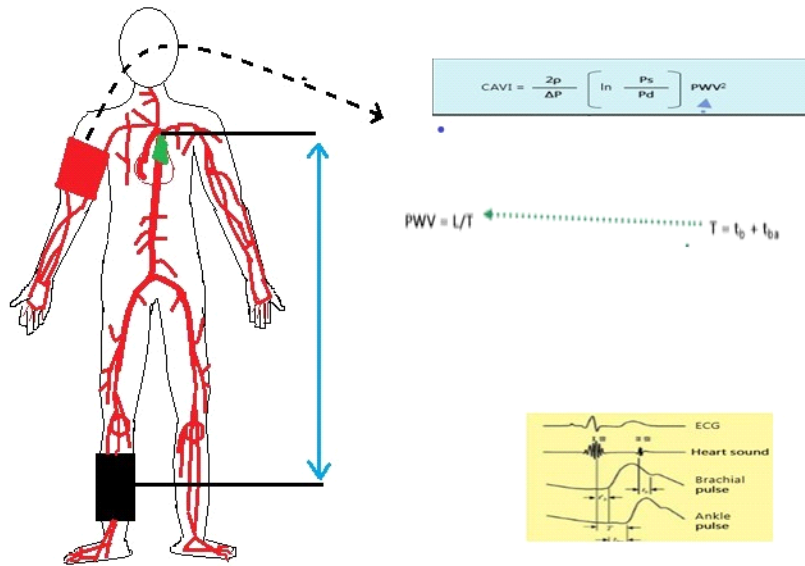
İlk olarak Hayashi ve ark. Tarafından önerilen sertlik parametresinden (β) türetilmiştir.(15) Cavi şu şekilde hesaplanır, $CAVI = a[(2\rho/\Delta P) \times \ln(Ps/Pd) \times PWV^2] + b$,

Burada, P_s sistolik kan basıncını, P_d diyastolik kan basıncını, PWV nabız dalga hızını (aortanın kökünden ayak bileğine kadar), ΔP nabız basıncını ($P_s - P_d$), ρ kan viskozitesini belirtir. a ve b ise sabittir (55, 56).

Sertlik parametresinin β denklemi, modifiye Bramwell-Hill'in denklemi tarafından elde edilebilecek $D / \Delta D$ değerlerini içerir: $PWV^2 = \Delta P / \rho \times V / \Delta V$, ΔP nabız basıncı, V kan damar volümü, ΔV 'V' deki değişim ve ρ kan viskozitesidir (58).

Üreticinin direktiflerine göre 8.0'den küçük bir CAVI'nin normal olması beklenirken, 9.0'dan küçük fakat 8.0'den daha yüksek bir değer "sınır çizgisi(borderline)" olarak kabul edilir. 9.0 veya daha fazla bir CAVI, şüpheli arteriyoskleroz teşhisine yönlendirir (6).

Femoral arteriyel arteriyosklerozis obliterans gibi, aorta ve femoral arterdeki kan basıncının belirgin bir şekilde değiştiği durumlarda CAVI değeri uygunsuzdur. Ayrıca, ayakta duran konumda CAVI'yi ölçmek doğru değildir (41).



Şekil 3. CAVI denklemi ve ölçme yöntemi.

2.2.10. Kronik Böbrek Hastalığında CAVI Değerlendirilmesi

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kardiyovasküler hastalıklar ölümlerin birinci nedenidir. Böbrek nakli kronik böbrek hastalığı içinde bir süreçtir. Sağlam greft varken de kardiyovasküler olaylar başlıca ölüm nedenleridir.

Arteriyel sertlik ölçmek, bu hasta popülasyonunda kardiyovasküler patolojilerin varlığını erken saptamada ve takibe almakta yardımcı olur. Izuhara ve ark. CAVI'nin bağımsız olarak koroner ateroskleroz şiddeti ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (59).

PWV ve baPWV gibi konvansiyonel noninvaziv arteriyel sertlik parametreler, böbrek hastalıkları olan hastalarda artmış kan basıncı nedeniyle güvenilir sonuç vermeyebilir. Öte yandan CAVI, kan basıncındaki değişikliklerin bağımsızlığından dolayı tercih edilen parametre olarak görünmektedir (6).

Ichihara ve ark. CAVI'nin böbrek yetmezliği olan hastalarda daha yüksek olduğunu ve arteriyel fibrozis şiddeti ile CAVI arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir (60). CAVI ile KBH ve renal transplantasyon hastalarında literatürde fazla veri bulunmamaktadır.

Tablo 8. CAVI'yi etkileyen faktörler

CAVI yi arttıran faktörler	CAVI yi azaltan faktörler
Yaş	Kilo kontrolü
Erkek cinsiyet	Kan şekeri kontrolü
Arteriosklerotik hastalıklar -hemodiyaliz hastaları -serebral infarkt -koroner arter hastalığı -kronik böbrek hastalığı	Kan basıncı kontrolü -ARB -CA-antagonist
Arteriosklerotik Riskler -diabetes mellitus -hipertansiyon -dislipidemi -metabolik sendrom	Kolesterol kontrolü -statin -EPA
Sigara	Sigarayı bırakma

2.2.11. Fibroblast Büyüme Faktörü-23 (Fgf-23, Fibroblast Growth Factor-23) ve Klotho

FGF-23, kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) metabolizmasını düzenleyen bir hormon olarak yeni tanımlanmıştır (61). FGF-23 temel olarak osteosit ve osteoblastlardan, ayrıca tükrük bezleri, mide ve daha az oranda iskelet kası, beyin, meme, karaciğer ve kalpten salınır (62).

FGF-23, Na-P kotransporter tip II (NaPi-II) ekspresyonunu azaltarak fosforun idrarda fraksiyonel atılımını (FePi) doğrudan artırır ve dolaylı olarak 25-hidroksivitamin D-1 α -hidroksilaz (1 α -hidroksilaz) aktivitesini baskılayarak bağırsaktan P emilimini düşürür (63-66).

Klotho, steroid β -glukuronidlerin hidrolizini katalize eden 130-kDa'lık bir transmembran β -glukuronidazdır (67). Klotho geni, en çok böbrek olmak üzere sınırlı sayıda organlarda eksprese edilir ve mutasyonları dokularda çoklu yaşlanmayla ilişkili bozukluklara neredeyse tüm organlarda neden olur (68).

Klotho, FGF-23' ün reseptör duyarlılığını arttırarak etki eden bir FGF-23 kofaktörüdür. Klotho'nun aşırı ekspresyonunun aorttaki kalsifikasyonda azalmayı sağlayarak aterosklerozda azalma sağladığı tespit edilmiştir (67-69). KBH'da görülen FGF-23 seviyesinde yükseklik, fosfat homeostazını sağlamak için adaptif bir yanıtıdır. FGF-23, fosfor düzeyleri normal seviyelerdeyken bile böbrek fonksiyonu düştükçe progresif olarak artmaya başlar. KBH'da FGF-23'ün kardiyovasküler değişikliklerin erken bir belirteci olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. FGF-23'ün ekstrarenal etkilerinin belirlenmesi be nedenden dolayı özellikle böbrek yetmezliği hastaları açısından önemlidir (69, 70).

FGF-23 seviyelerindeki yükseklik böbrek nakli hastalarında bir süre daha devam eder. İşlevsel allogrefti olan hastalarda GFH düzeylerine göre, nakilden 3 ay sonra, eşleştirildiğinde ki normal populasyona göre FGF-23 düzeyleri yüksek saptanmıştır. Bu yükseklik nakilden sonraki ilk 12 ay için de normale döner (71). Erken post-op dönemde görülen hipofosfatemi de primer patolojik faktörün FGF-23 olduğu düşünülmektedir (72).

2.2.12. Fibroblast Büyüme Faktörü-21 (Fgf-21, Fibroblast Growth Factor-21)

FGF-21, 19.kromozomda bulunan FGF-21 geni tarafından kodlanan 209 aminoasitlik bir proteinden türetilip dolaşıma verilen 181 aminoasitlik bir proteindir (73, 74).

FGF-21 aktivitesi, FGF reseptörüne ve kofaktörü olan pre-adipositlerin adipositlere farklılaşması sırasında sentezlenen beta klotho ile isimlendirilen transmembran proteinine bağlanması ile sağlanır. Beta klotho başlıca karaciğer, pankreas ve beyaz yağ dokusu gibi metabolik organlarda sentezlenir (75). Bu kofaktör FGF-21 hormonunun FGF reseptörlerine bağlanma yeteneğini arttıran hedef hücrelere spesifiktir (76, 77). FGF-21 beta klotho-FGF reseptör kompleksi beyaz yağ dokusunda MAP kinaz fosforilasyonunu indükleyerek etki eder (76). FGF-21 sentezi karaciğerde PPAR alfa, adipositlerde PPAR gamma ile kontrol edilir (78, 79).

Yapılan bir çalışmada, FGF-21 konsantrasyonlarında sağlıklı bireyler arasında 250 kata kadar ulaşan farklılıklar saptanmış, FGF-21 konsantrasyonunun yaş, cinsiyet, bmi, serum lipid ve glukoz düzeyleri ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Ek olarak FGF 21 in 7 günlük açlık sonra arttığı, hipertrigliseridemik hastalarda düzeyinin yaklaşık 2 kata çıktığı ve yine PPAR α agonisti olan fenofibrat tedavisi ile düzeyinin arttığı saptanmıştır. Bu sonuçlar FGF 21 in uzamış açlıkta PPAR α bağımlı bir mekanizma ile uyarıldığı tezini desteklemektedir (80). Ayrıca FGF-21 in konsantrasyonunun fazla kilolu veya Tip 2 DM olan veya bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda arttığı görülmüştür (81-83).

Fibroblast büyüme faktörü (FGF) ailesinden FGF-21, kardiyovasküler hastalığın potansiyel bir belirteci olarak gittikçe artan bir şekilde çalışılmıştır (18). FGF lerin seviyeleri kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ve aterosklerozun şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (19).

2.2.13. Monosit Kemoatraktan Protein-1 (MCP-1, Monocyte Chemoattractant Protein-1)

Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1 / CCL2), C-C kemokin ailesindedir ve ilk keşfedilen insan CC kemokinidir. MCP-1 (CCL2) monositler için güçlü bir kemotaktik faktördür (84).

İnsan MCP-1'i 17 nolu kromozom üzerinde bulunur, 76 amino asitten oluşur ve 13 kDa büyüklüğündedir (85).

MCP-1, dolaşan monositlerin dokulara transmigrasyonunu indüklemesi ile birlikte, monositlerin süperoksit üretiminin artırılması (86), sitokin sekresyonunun ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artırılması (87) gibi çeşitli etkilere sahiptir. MCP-1; endotel, fibroblastlar, epitelial, düz kas, mezangial, astrositik, monositik ve mikroglial hücrelerde birçok hücre tipiyle üretilir (84).

MCP-1 aterosklerotik lezyonların başlaması ve gelişimi için kritik bir role sahiptir. MCP-1 ateroskleroz gelişiminde subendotelial bölgeye monositleri getirerek fonksiyon yapar. Ateroskleroz süreci esnasında intimada bulunan monositlerde ve makrofajlarda LDL birikimi vardır. Lipidlerin bu hücrelerin içinde birikmesi sonuç olarak aterosklerotik lezyonların oluşmasına ve aterosklerotik lezyonların genişlemesine yol açar (88, 89).

Birçok çalışma aterosklerozun inflamatuvar bir hastalık olduğunu öne sürmüştür. İnflamatuvar sitokinlerin etkisi altında endotel hücrelerinden salınan monosit-kemoatraktan protein-1'in (MCP-1) aterosklerozun erken döneminde monositlerin damar duvarına göç etmesiyle inflamatuvar reaksiyonları uyardığı ve kardiyovasküler hastalık ve renal hasar patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (21).

2.2.14. Yağ Asidi Bağlayıcı Protein 4 (A-Fabp, Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein)

Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP) olarak bilinen lipid şaperonları; hücrelerde lipid metabolizmasını düzenleyen, metabolik ve inflamatuvar yollarla sıkı ilişkisi olan bir grup moleküldür (90). FABP4, tüm FABP ailesi içinde en iyi karakterize edilen ve en dikkat çeken biyolojiye sahip izoformudur. Adipositlerde 10000 kat daha fazla şekilde makrofajlardan eksprese edilir (91, 92).

Yeni bir adipokin olan adiposit yağ asidi bağlayıcı protein (A-FABP), ateroskleroz ile pozitif ilişkilidir. Adiposit yağ asidi bağlayıcı protein adipositlerin ve makrofajların sitoplazmasında eksprese edilir ve metabolik tepkiler ve inflamatuvar süreçlerde rol oynar (7, 8).

Makrofajlarda inflamatuvar etkisinin yanı sıra FABP4, PPAR- γ inhibisyonuna neden olur. FABP4 yokluğunda fare makrofajlarında birçok enzimin (indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS), siklooksijenaz 2 (COX2) gibi) ve proinflamatuvar sitokin (TNF α , IL1 β , IL6, monosit kemotaktik proteini (MCP-1) gibi) fonksiyon ve üretiminin azaldığı saptanmıştır. Buna rağmen insanlardan elde edilen sonuçlar çelişkilidir (92, 93).

FABP4'ün adipositlerden salındığı ve serumda bol miktarda bulunduğu son zamanlarda yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Ek olarak FABP4 konsantrasyonunun tip2 diyabetes mellitus, obezite, ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (9, 94, 95).

2.2.15. Matriks Metalloproteinaz-2 (Mmp-2, Matrix Metalloproteinase 2) ve Matriks Metalloproteinaz-9 (Mmp-9, Matrix Metalloproteinase 2)

Matriksinler olarak da bilinen matriks metalloproteinazlar (MMP), ekstrasellüler matriksi (ECM) yıkıma uğratan multigenik bir endopeptidaz ailesidir. Proenzim olarak

fibroblastlar, kondrositler, osteoblastlar, endotel hücreleri, makrofajlar gibi çeşit hücrelerinden salgılanırlar.

ECM yapısını düzenleyerek matrikste ki moleküler sinyallerin kontrolünde, hücre çoğalmasında, hücre farklılaşmasında ve hücre ölümünde matriks metalloproteinazlar (MMP) temel rol oynamaktadır. MMP'ler anjiyogenez, morfogenez ve ECM'nin yeniden düzenlenmesi gibi birçok fizyolojik fonksiyon için hayati önem taşımaktadır. Bunların yanı sıra koroner arter hastalığı, kanser, nefrit, artrit ve kronik ülser gibi çeşitli patolojik durumlarda MMP'lerin aşırı veya düzensiz aktivitesi saptanmıştır (96, 97).

Jelatinazlar grubunda yer alan MMP-2 (jelatinaz A) ve MMP-9'un (jelatinaz B) fibronektin kısım, katalitik bölgesinde bulunan, ilgili jelatinazların kollajene, elastine ve jelatine yüksek afinite ile bağlanmalarını sağlayarak proteolitik etkinliklerini artırır. MMP-2 Tip I, II, III kollajeni ve interstisyel kollajenazların başlattığı kollajen yıkımını tamamlarken, MMP-9 elastin ve tip IV, V, XI kollajenlerini parçalar (98-101).

Aterosklerotik lezyonlarda metalloproteinaz üretimini düzenleyen faktörler henüz net değildir. TNF- α ve IL-1 β nın insan monosit kaynaklı makrofajlar aracılığı ile in vitro olarak MMP-9 üretimini arttırdığı gösterilmiştir. Bu proinflamatuvar sitokinlerin insanda düz kas hücrelerinde de MMP-9 üretimini uyardığı bildirilmiştir (102).

2.2.16. Anjiopietin Benzeri Protein 2 (Angplt 2, Angiopietin-Like Protein 2)

Anjiopietin-like ailesine ait sekrete edilen bir glikoprotein olan anjiopietin-like-2, yeni bir proinflamatuvar mediatördür. Endotel hücrelerinde otokrin/parakrin yol ile endotel disfonksiyonunu, ateroskleroza enflamasyonu başlatır (103-105).

Dolaşımdaki ANGPTL2, kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı kronik böbrek hastalığında artar. ANGPTL2'nin, aort sertliği ve mortalite arasındaki pozitif ilişkisinin gösterilmiş olması, kronik böbrek hastalığına bağlı kardiyovasküler hastalıkta biyolojik bir rol oynayabileceğini düşünülmektedir (10).

2.3. Diyastolik Disfonksiyon Tanımı

Ekokardiyografi kalbin sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinin yanında diyastolik fonksiyonlarının da değerlendirilmesi için kullanılır. İdeal sol ventrikül diyastol-

dolum sırasında yeterince gevşeyebilmeli, kasılma-sistol sırasında yeterince kasılabilmelidir. Kasılma fonksiyonlarındaki yetersizlik sistolik kalp yetmezliği, gevşeme fonksiyonlarındaki yetersizlik diyastolik disfonksiyon olarak sınıflandırılır. Yüksek dolum basınçları, diyastolik disfonksiyonun ana fizyolojik sonucudur. Ortalama pulmoner kapiller kama basıncı (PCWP) 12 mm Hg olduğunda veya Sol ventrikül end diyastolik basınç 16 mm Hg olduğunda doldurma basınçları yükselmiş sayılır (106). LV dolum basınçları, esas olarak LV duvarının dolum ve pasif özellikleri ile belirlenir, ancak eksik miyokard gevşemesi ve diyastolik miyokardiyal tondaki değişiklikler ile modüle edilebilir.

2.3.1. Diyastolik Disfonksiyonda Morfolojik Bulgular

Sol Ventrikül Hipertrofisi: Patolojik olarak hipertrofik miyokardda LV gevşemesi genellikle yavaşlar ve bu durum erken diyastolik dolumu azaltır. Normal LA basıncı varlığında, bu, atriyal kasılmadan önce büyük miktarda lv dolumu gerçekleşmiş olması beklenir. Bu nedenle, bu hastalarda baskın geç dolum varlığı, artan dolum basınçlarının varlığını desteklemektedir.

Sol Atriyum Volümü: Ekokardiyografik çalışmaların çoğunda sol atriyum hacminin ölçümü, apikal 4-odali ve 2-odali görünümle kullanılarak elde edilir. Bu sol atriyum yeniden şekillenmesini yansıttığı için önemlidir. Ekokardiyografi sırasında doppler hızları ve zaman aralıkları ölçüm sırasındaki doldurma basınçlarını yansıtırken, LA hacmi genellikle doldurma basınçlarının zaman içindeki kümülatif etkilerini yansıtır. Uzun süreli yüksek sol atriyum basınçları dilate bir sol atriyum ile sonuçlanır. Sol atriyum dilatasyonu sol atriyum volüm indeksi >34 ml/m² eşik değeri ile belirlenir (106).

Sol Atriyum Fonksiyonları: Sol atriyum ventriküler dolum sırasında sırasıyla rezervuar, iletim ve pompa fonksiyonu görür. Sol ventrikül pasif dolum fazında sol atriyumun aktif katkısı olmazken aktif dolum fazında sol ventrikül içine dolan kana %15-20 oranında katkı sağlar. Bozulmuş diyastolik fonksiyonlarda pasif gevşeme sırasında yeterli dolum sağlanamadığı için pompa fonksiyonuna daha fazla ihtiyaç gelişir. İlerleyen diyastolik disfonksiyonda dilate olan sol atriyum ile beraber atriyal fibrilasyon gelişimi durumunda pompa fonksiyonu kaybolur ve sol ventrikül dolumu belirgin şekilde etkilenir.

Pulmoner Arter Sistolik Ve Diyastolik Basınçları Diyastolik disfonksiyonu olan semptomatik hastalarda genellikle pulmoner arter (PA) basınçları artar. Retrograd olarak sağ

ventikül ve sağ atriyum basınçları yükselmiş olarak görülür. Bu nedenle, akciğer hastalığının yokluğunda, yüksek LV dolum basınçlarının varlığını ortaya çıkarmak için artan sağ kalp yapıları basınçları kullanılabilir. Triküspit kapak regurjitan velocity $>2,8$ m/sn bozulmuş diyastolik fonksiyonlar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

2.3.2. Diyastolik Disfonksiyonun Değerlendirilmesi

LV diyastolik fonksiyonun normal olup olmadığını belirlerken aşağıdaki dört değişken değerlendirilmelidir. Çeşitli anormal bulguların yanı sıra miyokard hastalığına ve iskemisine yönelik araştırma, yanlış pozitif diyastolik fonksiyon bozukluğu tanısını azaltmak için önerilmektedir. Önerilen dört değişken ve anormal cut off değerleri, septal e velocity (septal $e' <7$ cm / sn, lateral $e' <10$ cm / sn), ortalama $E / e' > 14$, LA volüme indeksi > 34 mL / m² maksimum hacim ve TR velosite $> 2,8$ m / sn olarak belirlenmiştir (107). Ortak uzman görüşü temelinde, basitleştirilmiş kullanım için ortalama E / e' oranı önerilir. Her ne kadar E / e' normalde daha yüksek lateral annüler hızlardan dolayı farklı değerler mevcut olsa da, uzman görüşü ortalama bir $E / e' > 14$ kullanılmaktadır. Zaman zaman lateral e' daha yüksek veya septal e' hızının daha düşük saptandığı göz önüne alınarak lateral bir $E / e' > 13$ veya septal $E / e' > 15$ 'in anormal olduğu kabul edilmektedir (107). Yukarıdakiler septal ve lateral anulus doku doppler hızları ve oranları için genel kurallardır. Hastanın yaşı, iskemik kalp hastalığı varlığı, eşlik eden kapak patolojileri varlığı da bu verilerle birlikte değerlendirilmelidir. Mevcut parametrelerin yarısından fazlası bu kesme değerlerini karşılıyorsa, LV diyastolik fonksiyon bozukluğu mevcuttur.

Artmış sol atriyal basınç (LAP) için yüksek değerler ortalama $E / e' > 14$, LA maksimum hacim indeksi > 34 mL / m² ve TR jet $> 2,8$ m / sn verileri ile birlikte değerlendirilmelidir. Üç değişkenden ikisi eşik değeri karşıladığında, ortalama LAP yükselir ve sınıf II diyastolik fonksiyon bozukluğu düşünülür. Buna karşılık, üç değişkenden ikisinin eşik değerleri karşılamaması durumunda, LAP normaldir ve grade I diastolik disfonksiyonu düşünülür.. Bir E / A ratio > 2 varlığında, sınıf III diyastolik fonksiyon bozukluğu düşünülür.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı'nda, etik kurul onayı 27.11.2018 tarih ve 22 sayılı kurul kararı ile alınmasını takiben bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan en az iki yıllık böbrek nakli öyküsü bulunan, yaş ortalaması $48,01 \pm 12,12$ olan 75 adet böbrek nakli hastası ve renal fonksiyon bozukluğu, diyabeti ve herhangi bir kardiyak hastalık (koroner by-pass, MI, angina vb) hikayesi bulunmayan yaş ortalaması $45,25 \pm 13,27$ olan 55 kişilik kontrol grubu alındı.

Böbrek nakli grubu Nefroloji Bilim Dalı'nın organ nakli polikliniğinde takibi yapılan hastalardan seçildi. Böbrek naklinde en az iki yıllık süreci geçirmiş olan hastalar tercih edildi. Üremik ortamın kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkisini ortadan kaldırılması ve nakil sonrası erken dönemde rejeksiyonu önlemek için yüksek dozda kullanılan immunsupresif ilaçların olumsuz etkilerinin ortadan kaldırmak için en az iki yıllık bir zaman dilimi tercih edildi. Böbrek nakli hastaları standart immunsupresif tedavi rejimi olarak IL-2 reseptör antagonisti ile indüksiyon tedavisi sonrasında oral prednizolon, kalsinörin inhibitörleri olan tacrolimus veya mikofenolat mofetil tedavileri almaktadırlar. Kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş bireyler arasından seçildi.

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

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

Çalışmaya katılan tüm bireylerin en az beş dakika oturur pozisyonda istirahati sonrasında kan basınçları ölçüldü. Kan basıncı 140/90 mmHg üzerindeki hastalar ve/veya antihipertansif ilaç kullanmakta olanlar hipertansif olarak kabul edildi. Serum total kolesterolü 200 mg/dl ve/veya trigliseridi 150 mg/dl ve/veya lipid düşürücü ilaç kullananlar hiperlipidemik olarak kabul edildi. Kilo, boy ve bel çevreleri ölçüldü. Kilo(kg)/boy(m)² formülüyle vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Tüm hastaların fizik muayene bulguları ayrıntılı olarak kaydedildi.

ADA kılavuzuna göre en az iki ölçümde açlık kan şekeri (AKŞ) ≥ 126 ve/veya HbA1c $\geq 6,5$ ve/veya antidiyabetik ilaç kullanımı olan hastalar diyabetik olarak kabul edildi. Hastaların GFH değerleri 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi ve GFR-CKD-EPI'ye göre hesaplandı.

3.1. Laboratuvar Analizleri

Çalışmaya alınan tüm deneklerin 12 saatlik açlık sonrası sabah 8'de kan ve idrarları alındı. FGF-23, Klotho, MCP-1, FGF-21, A-FABP, MMP-9, MMP-2 ve ANGPTL-2 için antikoagülan içermeyen tüplere alınan kan 5 dakika 5000 devir/dakika hızla çevrilerek serumları ayrıştırıldıktan sonra tümü birlikte çalışılmak üzere -80 derecede saklandı. Tüm örnekler ELISA yöntemiyle çalışıldı. FGF-23 için Human FGF-23 (C-Term) ELISA Kit (cat no.201-12-8847 (range:1,5-400 pg/ml)) kiti, klotho için Human Soluble Alpha-Klotho ELISA Kit (cat no.201-12-5446 (range:0,1-20 ng/ml)) kiti, MCP-1 için Human MCP-1 ELISA Kit (cat no.E0124Hu (range:5-1500 ng/L)) kiti, FGF-21 için Human FGF-21 ELISA Kit (cat no.SG-10377 (range:1,6-100 pg/ml)) kiti, MMP-2 için Human MMP 2, Gelatinase A ELISA Kit (cat no.E0904Hu (range:10-3000 ng/L)) kiti, MMP-9 için Human MMP 9 ELISA Kit (cat no.E0936Hu (range:30-9000 ng/L)) kiti, A-FABP için Human A-FABP ELISA (cat no.E2036Hu (range:0,1-30 ng/ml)) kiti, ANGPTL-2 için Human ANGPTL 2 ELISA (cat no.E1269Hu (range:0,2-60 ng/ml)) kiti kullanıldı. Diğer laboratuvar analizleri standart yöntemler ile çalışıldı.

3.2. Kullanılan Yöntemler

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

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

3.3. Kullanılan Cihazlar

- a) Tam kan: CELL-DYN 3700 Systems, CELL-DYN Sapphire cihazı ile çalışıldı.
- b) Diğerleri: Roche / Hitachi Cobas c Systems, Cobas c 501 ve Roche/Hitachi Cobas c Systems, e 601 Module cihazı ile çalışıldı.
- c) Kalp-ayak bileği vasküler indeksi (CAVI), Fukuda Denshi model VS-1500N cihazı ile ölçüldü.
- d) Ekokardiyografik ölçümler General Electronics Medical Systems Echocardiography Vivid 7© cihazı ile yapıldı.

3.4. Kalp-Ayak Bileği Vasküler İndeksi (CAVI) Ölçümü

Çalışmaya alınan tüm kişilerin Kalp-ayak bileği vasküler indeksi (CAVI) ölçümü Fukuda Denshi model VS-1500N cihazı ile yapıldı. Supin pozisyonu alması sağlanan bir kişinin eşzamanlı kan basıncı, elektrokardiyografi ve kardiyak fonografik izlemi yapıldı. Daha sonra CAVI'nin hesaplaması için gerekli bileşenler elde edildi.

Bilateral üst kollar ve ayak bileklerine bağlanan sfigmomanometre manşonları aracılığıyla sistolik ve diyastolik kan basıncı hesaplandı. Aort kapağı ile ayak bileği arasındaki mesafeyi (yani L), PWV'nin bu mesafeyi geçirdiği süreye (yani T) bölmek suretiyle PWV hesaplandı (Şekil-3). CAVI formülünde ($CAVI = a[(2\rho/\Delta P) \times \ln(Ps/Pd) \times PWV^2] + b$) belirtilen sabit değerler cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı ve kişilerin CAVI değerleri belirlendi.

3.5. Transtorasik Ekokardiyografik Ölçümler

Ekokardiyografi kalbin sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinin yanında diyastolik fonksiyonlarının da değerlendirilmesi için kullanılır. Çalışmada mitral kapaktan geçen kan akımının hızının değerlendirilmesi için pulse wave doppler (PW) kullanılmıştır. Sol ventrikül pasif dolun fazında elde edilen velosite e dalgası (cm/s) olarak tanımlanmıştır. Doku doppler (TDI) ile sol ventrikül duvar hareketleri takip edilmiş ve mitral anulus septal

kesimden elde edilen doku doppler dalgası septal e' dalgası (cm/s), mitral anulus lateral kesimden elde edilen doku doppler dalgası lateral e' dalgası (cm/s) olarak adlandırılmıştır. Evrensel kılavuzlarda belirtildiği şekilde, diyastol esnasında mitral kapaktan gelen akıma sekonder sol ventrikül duvar relaksasyon hareketleri değerlendirilmesi e/e' formülü ile hesaplanmıştır (112). Kılavuzlarda doku doppler hızlarının <8 cm/s olması bozulmuş diyastolik fonksiyonlarla, e/e' değerlerinin >14 olması bozulmuş diyastolik fonksiyonlarla ilişkili olduğu ve sürekli değişken olarak değerlendirildiğinde de diyastolik kalp yetmezliği ile ilişkili olduğu beyan edilmektedir.

Ekokardiyografi ile, parasternal uzun aks penceresinde, asendan aort üzerinde aort kapaktan 3-4 cm sonrasında alınan M-mode ölçümlerle asendan aortun kalbin sistol (SD) ve diyastol (DD) siklusları esnasında çapları ölçüldü. Arteriyel çap değişimi ölçümlerde sistol sırasında alınan çap ile diyastol sırasında alınan çapın farkı olarak tanımlandı (Arterial Diameter Change = [SD-DD]) (113). Arteriyel strain ise Arteriyel çap değişiminin diyastol sırasında alınan asendan aort çapına bölünmesi ile elde edildi ([SD-DD] / DD) (Hesaplamalarda x100 ile büyütülerek % olarak belirtilmiştir).

3.6. İstatistiksel Analizler

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, ortanca (en küçük - en büyük değerler) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk ve Kolmogorov Smirnov testleri ile incelenmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare testi ile incelenmiştir. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde ise Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. CAVI değerleri üzerinde etkisi olduğu düşünülen değişkenlerin incelenmesinde Çoklu doğrusal regresyon analizi kullanılmıştır. Tüm analizlerde p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan en az iki yıldır böbrek nakli olan yaş ortalaması $48,01 \pm 12,12$ olan 75 adet böbrek nakli hastası ve renal fonksiyon bozukluğu, diyabeti ve herhangi bir kardiyak hastalık hikayesi bulunmayan yaş ortalaması $45,25 \pm 13,27$ olan 55 kişilik kontrol grubu alındı.

Tablo 9. Grupların Demografik Özellikleri

	Kontrol (n=55)		Nakil (n=75)		Gruplar arası p
	A.O \pm S.S	Med (min - maks)	A.O \pm S.S	Med (min - maks)	
Yaş (yıl)	$45,25 \pm 13,27$	47 (21 - 68)	$48,01 \pm 12,12$	48 (21 - 74)	0,22
Cinsiyet (k/e)	30/25	%54,5/%45,5	36/39	48,0%/52,0%	0,461
Boy (m)	$164,33 \pm 9,07$	163 (145 - 193)	$162,63 \pm 10,47$	164 (140 - 183)	0,428
Kilo (kg)	$77,98 \pm 12,4$	79 (46 - 109)	$73,72 \pm 14,17$	75 (39 - 107)	0,077
VKİ (kg/m ²)	$29,06 \pm 5,22$	29,38 (16,9-9,56)	$27,84 \pm 4,97$	27,56 (19,07- 44,54)	0,177
Bel çevresi (cm)	$91,62 \pm 20,53$	91 (32 - 131)	$89,09 \pm 18,76$	89 (50 - 129)	0,468
Nakil süresi (ay)	-	-	103,21+54,82	97 (31-312)	-
Sigara (yıl/paket)	$14,96 \pm 13,25$	12 (3 - 60)	$15,05 \pm 12,43$	10 (1 - 50)	0,945
HT (var/yok)	12/43	%21,8/%78,2	53/22	%70,7/%23,3	0,0001*
HL (var/yok)	2/53	%3,6/%96,4	23/52	%30,7/%69,3	0,0001*
DM (var/yok)	-	-	21/54	%28/%72	-
SKB (mmHg)	$131,25 \pm 14,21$	129 (104,5 - 172)	$136,14 \pm 17,15$	133 (106,5 - 177,5)	0,168
DKB (mmHg)	$78,45 \pm 7,48$	77,5 (65 - 97,5)	$81,85 \pm 9,6$	80 (63,5 - 109,5)	0,03*
OAKB(mmHg)	$96,05 \pm 8,77$	94,67 (78,83 - 118)	$99,95 \pm 10,89$	97 (80 - 131,17)	0,071
Nabız basıncı (mmHg)	$52,81 \pm 11,16$	50,5 (36,5 - 93,5)	$54,29 \pm 13,55$	52 (31,5 - 105,5)	0,636

VKİ, vücut kitle indeksi; HT, hipertansiyon; HL, hiperlipidemi; DM,diabetes mellitus; SKB, sistolik kan basıncı; DKB, diyastolik kan basıncı; OAKB, ortalama arteriyel kan basıncı

Her iki grupta yaş ,cinsiyet,boy,kilo,bmi ve sigara maruziyet açısından benzer bulunmuştur ($p>0,05$). Sigara kullanımı şu an sigara içmekte olan hastalar ile daha önceden içtiği halde şu anda içmeyen hastalar "sigara maruziyeti var" olarak kabul edilmiştir. Hiç sigara içmemiş hastalar "sigara maruziyeti yok" olarak değerlendirilmiştir. Gruplar arasında hipertansiyon ve hiperlipidemi varlığı açısından anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 9).

Hipertansiyon açısından gruplar karşılaştırıldığında böbrek nakli grubunda %70,7 ve kontrol grubunda %21,8 sıklıkta olup böbrek nakli grubunda kontrol grubundan (%48,9) daha yüksek saptanmıştır (Tablo 9). Hiperlipidemi açısından bakıldığında ise böbrek nakli grubunda %30,7 ve kontrol grubunda %3,6 olarak saptanmıştır (Tablo 9).

Gruplar arasında SKB ve nabız basıncı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak DKB böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek ve OAKB ise istatistiksel açıdan yine böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre sınırda anlamlı yüksek saptanmıştır. (sırasıyla p=0,03 ve p=0,071)

Tablo 10. Grupların Karşılaştırmalı Laboratuvar Bulguları

	Kontrol (n=55)		Nakil (n=75)		Gruplar arası p
	AO±SS	Med (min-maks)	AO±SS	Med (min-maks)	
GFR-CKD-EPI (mL/dk/1.73m²)	100,43 ± 16,73	104 (63 - 130)	62,52 ± 22,23	63 (20 - 121)	0,0001*
WBC (K/uL)	7745,27 ± 1675,08	7930 (4070 - 11020)	8492,67 ± 2357,52	8470 (3780 - 16520)	0,047*
HGB (g/dL)	13,75 ± 1,65	13,6 (10,2 - 16,6)	13,07 ± 1,98	13 (8,2 - 17,2)	0,04*
NEU (K/uL)	4578,18 ± 1151,54	4640 (2270 - 6860)	5324,4 ± 1766,98	4860 (1500 - 10930)	0,026*
LYM (K/uL)	2418,8 ± 684,77	2310 (1140 - 4170)	2376,67 ± 876,29	2270 (600 - 4970)	0,768
NEU/LYM	1,98±0,6	2,01 (0,89-4,69)	2,54±1,58	2,36 (0,97-13,68)	0,007*
PLT (K/uL)	279163,64 ± 75666,85	279000 (159000 - 554000)	253880 ± 69036,41	236000 (90000 - 482000)	0,058
AKŞ (mg/dL)	99 ± 17,48	95 (62 - 193)	103,23 ± 21,43	97 (71 - 200)	0,572
TOTAL KOLESTEROL (mg/dL)	186,65 ± 39,99	186 (103 - 285)	181,63 ± 37,29	184 (83 - 265)	0,463
LDL KOLESTEROL (mg/dL)	107,58 ± 33,95	104 (36 - 195)	100,35 ± 30,32	101 (50 - 170)	0,204
HDL KOLESTEROL (mg/dL)	52 ± 13,36	48 (32 - 91)	53,36 ± 15,71	53 (26 - 94)	0,57
TRİGLİSERİD (mg/dL)	134,87 ± 67,44	119 (43 - 305)	141,91 ± 63,03	134 (56 - 384)	0,319
SERUM BUN (mg/dL)	11,51 ± 3,75	11 (6 - 20)	19,68 ± 9,99	17 (7 - 58)	0,0001*
SERUM URE (mg/dL)	24,71 ± 7,75	23 (13 - 43)	42,08 ± 21,46	37 (14 - 125)	0,0001*
SERUM KREATİNİN (mg/dL)	0,79 ± 0,16	0,76 (0,5 - 1,11)	1,34 ± 0,55	1,2 (0,64 - 3,62)	0,0001*
SERUM ÜRİK ASİT (mg/dL)	4,79 ± 1,02	4,8 (3 - 8,7)	5,67 ± 1,06	5,7 (1,6 - 8)	0,0001*
SERUM SODYUM (mmol/L)	141,33 ± 1,93	141 (137 - 145)	140,85 ± 3,4	142 (129 - 147)	0,9
SERUM POTASYUM (mmol/L)	4,69 ± 0,37	4,68 (4,1 - 5,94)	4,44 ± 0,37	4,41 (3,6 - 5,33)	0,0001*
SERUM KLOR (mmol/L)	101,82 ± 1,62	102 (99 - 106)	102,24 ± 3,9	103 (92 - 108)	0,035*
SERUM KALSİYUM (mg/dL)	9,56 ± 0,4	9,52 (8,73 - 10,4)	9,44 ± 0,63	9,44 (7,36 - 11)	0,18
SERUM MAGNEZYUM (mg/dL)	1,96 ± 0,16	1,95 (1,42 - 2,43)	1,81 ± 0,26	1,85 (1,01 - 2,35)	0,0001*
SERUM FOSFOR (mg/dL)	3,75 ± 0,39	3,98 (2,8 - 4,5)	3,47 ± 0,67	3,4 (1,8 - 5)	0,002*
SERUM BİKARBONAT (mmol/L)	25,67 ± 1,85	25,7 (22 - 30,7)	23,59 ± 3,27	23,8 (16,7 - 30,8)	0,0001*
SERUM	4,53 ± 0,38	4,5 (3,6 - 5,7)	4,37 ± 0,4	4,4 (3,2 - 5,1)	0,093

ALBÜMİN (g/L)					
SERUM CRP (mg/dL)	0,33 ± 0,41	0,18 (0,02 - 1,7)	0,52 ± 0,69	0,24 (0,03 - 4)	0,053
SERUM ALP (IU/L)	55,69 ± 12,06	49 (34 - 90)	69,67 ± 19,59	70 (25 - 133)	0,0001*
SERUM PTH (pg/ml)	51,91 ± 13,68	50 (10,96 - 104)	101,79 ± 73,8	74,35 (9,8 - 398)	0,0001*
SERUM İNSÜLİN (mU/L)	11,91 ± 5,82	10,79 (3,87 - 29)	10,97 ± 4,85	9,75 (2,56 - 28)	0,488
HOMA.SKORU	3,06 ± 2,11	2,62 (0,82 - 13,82)	2,82 ± 1,54	2,36 (0,61 - 9,94)	0,698
24 st İ.KLİRENS (ml/dk)	99,75 ± 35,78	90 (65 - 158)	66 ± 25,36	66,25 (20 - 129)	0,001*
PROTEİNÜRİ (mg/gün)	213,63 ± 158,41	154 (100 - 561)	610,55 ± 886,04	282 (87,6 - 6173)	0,021*
MİKROALBÜMİNÜRİ (mg/gün)	27,53 ± 34,87	12,25 (4,5 - 108)	334,88 ± 733,87	41 (3,2 - 4873)	0,091
25-HİDROKSİ VİT D (ug/L)	21,02 ± 11,99	19 (6,56 - 76)	21,38 ± 9,92	20 (5 - 54)	0,52

AKŞ, Açlık Kan Şekeri; 24 H İ.KLERENS, 24 Saatlik İdrar Kreatinin Klirensi; 24 H İ.PROTEİN, 24 Saatlik İdrar Proteinüri; 24 H İ.MİKROALB, 24 Saatlik İdrar Mikroalbuminüri

Böbrek nakli grubunun GFH ortalaması $62,52 \pm 22,23$ ml/dk, kontrol grubunun GFH ortalaması ise $100,43 \pm 16,73$ ml/dk idi. Laboratuvar tetkikleri açısından tüm gruplar karşılaştırıldığında beyaz küre sayısı ve nötrofil sayısı böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0,047$ ve $p=0,026$) (Tablo 10). Neu/lym oranı böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,007$). Hemogloblin değeri ise böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0,04$).

Lipid parametreleri açısından bakıldığında total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserid düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. AKŞ ve insülin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Serum bun, üre ve kreatinin değerleri böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0,0001$, $p=0,0001$ ve $p=0,0001$). Ürik asit değeri böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,001$).

Serum magnezyum değerleri kontrol grubunda böbrek nakli grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,0001$).

Serum PTH değerleri böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmış olup fosfor değerleri ise böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır (sırasıyla $p=0,0001$ ve $p=0,002$).

Serum bikarbonat değerleri böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0,0001$). Crp ve albümin değerleri açısından her iki grupta anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Serum ALP değerleri böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0,0001).

Proteinüri böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0,021).

Serum 25-OH vitamin D ve insülin düzeyleri açısından her 2 grupta anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 11. Gruplarda Karşılaştırmalı Arteriyel Sertlik Ve Aterosklerotik Parametreler

	Kontrol (n=55)		Nakil (n=75)		Gruplar arası p
	AO ± SS	Med (min-maks)	AO±SS	Med (min-maks)	
CAVI	7,02 ± 1,3	7,05 (3,3 - 9,8)	7,26 ± 1,67	7 (3,15 - 12,8)	0,81
A-FABP (ng/ml)	6,21 ± 11,08	0,21 (0,01 - 30)	8,86 ± 11,73	1,89 (0,1 - 30,06)	0,0001*
ANGPLT 2 (ng/ml)	17,26 ± 19,91	7,49 (0,2 - 60)	20,99 ± 22,15	8,2 (2,47 - 63,21)	0,207
MMP 9 (ng/L)	1921,08 ± 3226,5	271,86 (22,48 - 9000)	2715,68 ± 3293,88	921,72 (15,63 - 9000)	0,0001*
MMP 2 (ng/L)	505,29 ± 949,27	47,53 (6,14 - 3000)	627,04 ± 1059,29	53,84 (21,11 - 3000)	0,073
MCP 1 (ng/L)	824,97 ± 1754,91	31,73 (12,99 - 5000)	1143,19 ± 1954,2	119,82 (19,19 - 5000)	0,0001*
FGF-21 (pg/ml)	27,45 ± 33,14	12,37 (4,22 - 100)	34,01 ± 28,63	21,22 (7,45 - 100)	0,0001*
FGF-23 (pg/ml)	75,3 ± 134,92	11,51 (1,5 - 400)	71,14 ± 125,16	6 (1,5 - 400)	0,018*
s-Klotho (ng/ml)	3,71 ± 6,84	0,43 (0,1 - 20)	4,18 ± 6,84	0,33 (0,1 - 20)	0,246

CAVI, *cardio-ankle vascular index* (kalp-ayak bileği vasküler indeksi); A-FABP, *adipocyte fatty acid-binding protein*; ANGPLT-2, *angiopoetin-like 2*; MMP 9, *matrix metalloproteinase 9*; MMP 2, *matrix metalloproteinase 2*; MCP 1, *monocyte chemotactic protein 1*; FGF-21, *fibroblast growth factor-21*; FGF-23, *C-terminal fibroblast growth factor-23*; s-Klotho, *soluble alpha klotho*

Tüm grupların ateroskleroz etyolojisinde rol alan belirteçler ile arteriyel sertlik belirteci olan CAVI değerleri Tablo 11'de belirtilmiştir. Ortalama CAVI değerleri böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır.

A-FABP düzeyi böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0,0001). ANGPLT-2 düzeyi böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır ancak istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p=0,207). MMP-9 düzeyi böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0,0001). MMP-2 düzeyi böbrek nakli grubunda kontrol grubuna sınırdan anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0,073). MCP-1 düzeyi böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek

saptanmıştır (p=0,0001). FGF-21 düzeyi böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0,0001). FGF-23 düzeyi ise böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır (p=0,018). Klotho düzeyi böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 12. Cavi Gruplara Göre Dağılım

CAVI		Kontrol (n=55)	Nakil (n=75)	Toplam	gruplar arası p
<8	Sayı	45	51	96	
	yüzdeler değeri	46,90%	53%	100,00%	
	grup içi yüzdeler değeri	81,80%	68,00%	73,80%	
>_8	Sayı	10	24	34	0,077
	yüzdeler değeri	29,40%	70,60%	100,00%	
	grup içi yüzdeler değeri	18,20%	32,00%	26,20%	
Toplam		100,00%	100,00%	130	

CAVI'nin ≥ 8 olduğu değerler patolojik olarak kabul edilmiştir. Böbrek nakli grubunda %32 kontrol grubunda ise %18.2 oranında bireyin CAVI değerlerinin patolojik yüksek olduğu saptanmıştır. Böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılık sınırına yakın olmak üzere daha fazla oranda patolojik CAVI değerine sahip birey bulunmaktadır. Böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılık sınırına yakın yüksek CAVI değerleri saptanmıştır (p=0,077).

Tablo 13. Grupların Eko Parametreleri İle Karşılaştırılması

	Kontrol		Nakil		Gruplar arası p
	A.O ± S.S	Med (min - maks)	A.O ± S.S	Med (min - maks)	
LVEF %	61,3±5,87	61,54(48,58-75,68)	61,21±6,34	61,16 (45,6-79,32)	0,651
LV MASS (g)	156,87±38,13	160,45(85,07-235,46)	186,47±49,9	186,54 (82,32-263,45)	0,001*
LV MASS İNDEKSİ (g/m ²)	85,05±19,34	82,69 (45,13-124,31)	103,89±23,92	104,01(51,87-161,95)	0,000*
RWT	0,4280±0,05	0,42 (0,3-0,56)	0,4597±0,07	0,44 (0,33-0,7)	0,023*
LV END SİSTOLİK VOLÜM (ml)	35,76 ± 8,33	35,8 (17,8 - 60,3)	42,65 ± 12,03	42 (20,1 - 72,6)	0,148
LV END SİSTOLİK VOLÜM İNDEKSİ (ml/m ²)	19,48 ± 4,75	19,01 (9,5 - 35,47)	23,9 ± 6,09	23,8 (16,14 - 45,72)	0,0001*
ARTERİYEL STRAİN	7,41 ± 3,62	7,15 (1,41 - 17,01)	6,33 ± 3,78	5,54 (0,92 - 17,79)	0,069
LA HACMİ (cm ³)	40,99±12,94	39,75 (20,91-93,79)	51,15±17,38	50,46 (21,89-121,2)	0,000*
LAVİ	22,25±6,85	21,82 (11,96-50,04)	28,7±9,5	28,08 (12,75-64,99)	0,000*
MPI	0,57 ± 0,1	0,55 (0,45 - 0,77)	0,61 ± 0,11	0,62 (0,41 - 0,79)	0,192
EDT (msn)	143,43±29,25	144 (81-241)	143,85±29,30	141 (76-256)	0,869
E/e'	6,93±1,79	6,67 (0,40-11,25)	8,65±2,88	7,86 (2,77-18,33)	0,001*

LVEF, left ventricular ejection fraction; LV, left ventricular mass; RWT, relative wall thickness; LA, left atrial; LAVI, left atrial volum index; MPI, myocardial performance index; EDT, e-deceleration time; e dalgası cm/sn

Her iki grubun eko parametreleri ile karşılaştırılması Tablo 13'te gösterilmiştir.

Her iki grup arasında LVEF değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,651). LV mass ve LV mass indeksi değerleri böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla p=0,0001 ve p<0,0001). RWT değerleri böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0,023). LV End Sistolik Volüm değerleri açısından her iki grupta anlamlı farklılık saptanmazken, LV End Sistolik Volüm İndeksi değerleri böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla p=0,148 ve p=0,0001). Arteriyel strain değerleri açısından her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur, ancak böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır (p=0,069). LA hacmi, LAVI ve E/e' değerleri böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla p<0,0001, p<0,0001 ve p=0,001). MPI ve EDT değerlerinde her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

4.1. Kalp-Ayak Bileği Damar İndeksi (Cavi) Değerlerinin Gruplara Göre Korelasyon Analizi

Tüm grupların demografik özellikleri ve laboratuvar parametrelerinin CAVI ile korelasyonu Tablo 14'te belirtilmiştir. Tüm gruplar bazında incelendiğinde CAVI değerlerinin yaş, sigara maruziyet süresi, SKB, DKB, OAKB, nabız basıncı, CRP, LV mass indeksi, LV

End Sistolik Volüm İndeksi ve E/e' ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği izlenmiştir. Klotho ile ise istatistiksel anlamlılık sınırına yakın negatif korelasyon izlenmiştir.

Tablo 14. Tüm Kohortun Demografik Ve Laboratuvar Parametrelerinin Cavi İle Korelasyonu

CAVI (n=130)	R değeri	P değeri	CAVI (n=130)	R değeri	P değeri
Yaş (yıl)	0,465*	0,000	Serum kreatinin (mg/dl)	-0,046	0,606
Kilo (kg)	0,109	0,215	Serum kalsiyum (mg/dl)	0,126	0,153
Bmi (kg/m ²)	0,022	0,803	Serum fosfor (mg/dl)	0,027	0,764
Sigara (yıl/paket)	0,317*	0,018	Serum albümin (g/L)	-0,078	0,377
SKB (mmhg)	0,261*	0,003	Serum CRP (mg/dl)	0,177*	0,044
DKB (mmhg)	0,214*	0,015	Serum ALP (IU/L)	0,004	0,964
OAKB (mmhg)	0,255*	0,003	Serum PTH (pg/ml)	0,078	0,378
Nabız basıncı (mmhg)	0,187*	0,033	Serum insülin (mU/L)	0,015	0,881
WBC (K/uL)	-0,042	0,635	LV MASS İNDEKSİ (g/m ²)	0,476*	0,000
HGB (g/dl)	0,088	0,318	LV END SİSTOLİK VOLÜM İNDEKSİ	0,254*	0,011
neu/lym	0,077	0,387	ARTERİYEL STRAİN	-0,145	0,113
Cockcroft-gault (ml/dk)	0,01	0,907	E/e'	0,505*	0,000
CKD.EPİ (ml/dl/1.73m ²)	-0,06	0,528	A-FABP (ng/ml)	-0,043	0,631
AKŞ (mg/dl)	0,077	0,383	ANGPLT 2 (ng/ml)	-0,077	0,385
Total kolesterol (mg/dl)	0,032	0,719	MMP 9 (ng/L)	-0,076	0,391
LDL kolesterol (mg/dl)	0,054	0,544	MMP 2 (ng/L)	-0,112	0,203
HDL kolesterol (mg/dl)	-0,083	0,346	MCP 1 (ng/L)	-0,081	0,357
Trigliserid (mg/dl)	0,023	0,798	FGF-21 (pg/ml)	-0,074	0,401
Serum üre (mg/dl)	0,071	0,42	FGF-23 (pg/ml)	-0,116	0,188
Serum kreatinin (mg/dl)	-0,046	0,606	s-Klotho (ng/ml)	-0,166	0,059

AKŞ, AÇLIK KAN ŞEKERİ; CAVI, *cardio-ankle vascular index* (kalp-ayak bileği vasküler indeksi); A-FABP, *adipocyte fatty acid-binding protein*; ANGPLT-2, *angiopoetin-like 2 protein*; MMP 9, *matrix metalloproteinase 9*; MMP 2, *matrix metalloproteinase 2*; MCP 1, *monocyte chemotactic protein 1*; FGF-21, *fibroblast growth factor-21*; FGF-23, *C-terminal fibroblast growth factor-23*; s-Klotho, *soluble alpha klotho*

Her iki grup değerlendirilerek CAVI ile demografik özellikler ve laboratuvar bulgularının korelasyonu Tablo 15'de belirtilmiştir. Her iki grupta CAVI ölçümleri ile yaş ile anlamlıpozitif korelasyon göstermiştir. Böbrek nakli grubunda boy, SKB, OAKB ve nabız

basıncı CAVI ile anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Kontrol grubunda ise sigara maruziyeti, DKB, CRP ve PTH değerleri CAVI ile anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tablo 15. Her İki Grubun Demografik ve Laboratuvar Parametrelerinin Cavi ile Korelasyonu

CAVI	KONTROL (n=55)		NAKİL (n=75)		CAVI	KONTROL (n=55)		NAKİL (n=75)	
	r değeri	P değeri	r değeri	P değeri		r değeri	P değeri	r değeri	P değeri
Yaş (yıl)	0,400*	0,002	0,527*	0	SERUM BUN (mg/dL)	0,243	0,073	-0,029	0,802
Boy (cm)	-0,229	0,093	0,393*	0	SERUM URE (mg/dL)	0,262	0,053	-0,027	0,816
Kilo (kg)	0,069	0,619	0,154	0,186	SERUM KREATİNİN (mg/dL)	-0,111	0,42	-0,045	0,699
Bmi (kg/m ²)	0,18	0,189	-0,047	0,689	SERUM ÜRIK ASİT (mg/dL)	0,119	0,386	0,007	0,952
Bel çevresi (cm)	0,12	0,383	0,145	0,215	SERUM SODYUM (mmol/L)	0,081	0,558	0,197	0,091
SKB (mmhg)	0,212	0,119	0,296*	0,01	SERUM POTASYUM (mmol/L)	-0,235	0,084	0,095	0,42
DKB (mmhg)	0,268*	0,048	0,205	0,078	SERUM KLOR (mmol/L)	-0,016	0,911	0,046	0,694
OAKB (mmhg)	0,249	0,066	0,270*	0,019	SERUM KALSİYUM (mg/dL)	-0,066	0,632	0,209	0,072
Nabız basıncı (mmhg)	0,037	0,787	0,238*	0,039	SERUM MAGNEZYUM (mg/dL)	0,105	0,445	0,02	0,862
Sigara (yıl/paket)	0,509*	0,013	0,268	0,138	SERUM FOSFOR (mg/dL)	-0,03	0,827	0,054	0,645
CKD.EPİ (mL/dk/1.73m ²)	-0,194	0,159	0,003	0,979	SERUM BİKARBONAT (mmol/L)	-0,037	0,789	0,222	0,056
WBC (K/uL)	-0,053	0,702	-0,018	0,879	SERUM ALBÜMİN (g/L)	-0,094	0,497	-0,058	0,62

HGB (g/dL)	-0,042	0,762	0,187	0,109	SERUM CRP (mg/dL)	0,308*	0,022	0,093	0,426
NEU (K/uL)	-0,002	0,987	-0,072	0,537	SERUM ALP (IU/L)	-0,037	0,79	0,013	0,914
LYM (K/uL)	-0,061	0,657	-0,097	0,407	SERUM PTH (pg/ml)	0,279*	0,039	0,028	0,811
NEU/LYM	0,022	0,874	0,086	0,464					
PLT (K/uL)	0,087	0,526	-0,174	0,136	SERUM İNSÜLİN (mU/L)	0,078	0,078	-0,051	0,689
AKŞ (mg/dL)	0,128	0,35	0,07	0,551	HOMA.SKORU	0,121	0,429	-0,002	0,987
TOTAL KOLESTEROL (mg/dL)	0,057	0,678	0,04	0,734	24 H İ.KLERENS (ml/dk)	-0,299	0,471	0,079	0,501
LDL KOLESTEROL (mg/dL)	0,044	0,752	0,093	0,43	24 H İ.PROTEİN (mg/gün)	-0,335	0,417	0,037	0,753
HDL KOLESTEROL (mg/dL)	-0,048	0,727	-0,103	0,379	24 H İ.MİKROALB (mg/gün)	0,108	0,799	0,102	0,385
TRİGLİSERİD (mg/dL)	0,047	0,731	0,024	0,84	25-HİDROKSİ VİT D (Ug/L)	0,116	0,401	0,187	0,108

AKŞ, Açlık Kan Şekeri; 24 H İ.KLERENS, 24 Saatlik İdrar Kreatinin Klirensi; 24 H İ.PROTEİN, 24 Saatlik İdrar Proteinüri; 24 H İ.MİKROALB, 24 Saatlik İdrar Mikroalbuminüri

Her iki grup değerlendirilerek CAVI ile aterosklerotik parametreler ve eko parametrelerinin korelasyonu Tablo 16'da belirtilmiştir. Her iki grupta CAVI ölçümleri ile LV mass indeksi ve E/e' değerleri ile anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir. Böbrek nakli grubunda LV mass, LV mass indeksi, RWT, LV End Sistolik Volüm, LA hacmi, LAVI ve E/e' değerlerinde CAVI ile anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Kontrol grubunda RWT ve E/e' değerlerinde CAVI ile anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tablo 16. Her İki Grubun Aterosklerotik Parametreleri ve Eko Parametrelerinin Cavi ile Korelasyonu

CAVI	KONTROL (n=55)		NAKİL (n=75)	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
A-FABP (ng/ml)	-0,131	0,359	-0,019	0,872
ANGPLT 2 (ng/ml)	-0,077	0,578	-0,081	0,488
MMP 9 (ng/L)	-0,025	0,854	-0,059	0,613

MMP 2 (ng/L)	-0,201	0,14	-0,039	0,739
MCP 1 (ng/L)	-0,117	0,396	-0,061	0,601
FGF-21 (pg/ml)	-0,015	0,911	-0,125	0,286
FGF-23 (pg/ml)	-0,099	0,472	-0,084	0,473
S-Klotho (ng/ml)	-0,253	0,063	-0,135	0,246
LVEF %	0,052	0,706	-0,054	0,645
LV MASS (g)	0,251	0,065	,636**	0,000
LV MASS İNDEKSİ (g/m ²)	0,289*	0,032	0,617*	0,000
RWT	0,517*	0,000	0,466*	0,000
LV END SİSTOLİK VOLÜM (ml)	0,286	0,095	0,288*	0,022
LV END SİSTOLİK VOLÜM İNDEKSİ (ml/m ²)	0,323	0,058	0,219	0,084
ARTERİYEL STRAİN	-0,275	0,059	-0,090	0,453
LA HACMI (cm ³)	0,036	0,797	0,495*	0,000
LAVİ	0,023	0,868	0,385*	0,001
MPI	-0,195	0,383	0,994	0,244
EDT (msn)	0,072	0,607	0,061	0,606
E/e'	0,355*	0,009	0,582*	0,000

A-FABP, adipocyte fatty acid-binding protein; ANGPTL-2, angiopoetin-like 2; MMP 9, matrix metalloproteinase 9; MMP 2, matrix metalloproteinase 2; MCP 1, monocyte chemotactic protein 1; FGF-21, fibroblast growth factor-21; FGF-23, C-terminal fibroblast growth factor-23; s-Klotho, soluble alpha klotho; LVEF, left ventricular ejection fraction; LV, left ventricular mass; RWT, relative wall thickness; LA, left atrial; LAVI, left atrial volum index; MPI, myocardial performance index; EDT, end-diastolic time; e dalgası cm/sn

Böbrek nakli grubunun CAVI değerleri ateroskleroz açısından yüksek ve düşük CAVI değerleri olmak üzere iki grupta incelenmiştir (Tablo 17). CAVI değeri 8 altı düşük CAVI, 8 ve üzeri ise yüksek CAVI olmak üzere değerlendirilmeye alınmıştır. Yüksek CAVI grubunda yaş, SKB ve nabız basıncı değerleri açısından düşük CAVI grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla p=0,0001,p=0,04 ve p=0,04). Aterosklerotik parametrelerde her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. LV mass ,LV mass indeksi ve RWT değerleri açısından yüksek CAVI grubunda düşük CAVI grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla p=0,00 ,p=0,0001 ve p=0,0001). Arteriyel strain değerleri yüksek CAVI grubunda düşük CAVI grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır (p=0,048). LA hacmi ,LAVI ve E/e' değerleri yüksek CAVI grubunda düşük CAVI grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0,0001,p=0,0001 ve p=0,0001). Her iki grupta MPI ve EDT değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 17. Nakil Grubundaki Hastaların Cavi Skorlarına Göre Demografik,Laboratuvar ve Aterosklerotik Parametrelerinin Karşılaştırılması

	CAVI<8 (n=51)		CAVI≥8 (n=24)		P değeri
Yaş (yıl)	43,47 ± 10,8	46 (21 - 71)	57,67 ± 8,7	58 (39 - 74)	0,0001*

Boy (cm)	161,65 ± 11,2	160 (140 - 183)	164,71 ± 8,55	165 (148 - 182)	0,20
Kilo (kg)	73,86 ± 15,1	75 (39 - 107)	73,43 ± 12,24	75,5 (51 - 99)	0,90
Bmi (kg/m ²)	28,22 ± 5,38	27,61 (19,07-44,54)	27,03 ± 3,93	27,55 (20,82 - 38,54)	0,46
CAVI	6,33 ± 0,95	6,5 (3,15 - 7,9)	9,24 ± 1,01	8,9 (8,25 - 12,8)	0,0001*
SKB (mmhg)	133,31 ± 15,96	130 (110 - 176,5)	142,15 ± 18,36	139,5 (106,5 - 177,5)	0,04
DKB (mmhg)	81,08 ± 9,16	79,5 (64 - 109,5)	83,5 ± 10,47	82,75 (63,5 - 101,5)	0,09
OAKB (mmhg)	98,49 ± 10,26	96,67 (80 - 131,17)	103,05 ± 11,75	102,58 (81,83 - 124,67)	0,34
Nabız basıncı (mmhg)	52,24 ± 12,66	50 (31,5 - 99)	58,65 ± 14,59	57 (37 - 105,5)	0,04
WBC (K/uL)	8479,22 ± 2181,32	8430 (3780 - 14700)	8521,25 ± 2745,35	9025 (3840 - 16520)	0,96
HGB (g/dl)	12,96 ± 2,13	12,8 (8,2 - 17,2)	13,32 ± 1,65	13,55 (9,01 - 15,9)	0,47
Neu/lym	2,55 ± 1,84	2,18 (0,99 - 13,68)	2,54 ± 0,87	2,52 (0,97 - 4,33)	0,32
Cockcroft-gault (ml/dk)	71,75 ± 24,7	65,9 (24,13 - 125,32)	72,84 ± 25,97	75,78 (25 - 113,58)	0,86
CKD.EPİ (ml/dl/1.73m ²)	61,05 ± 21,8	61,5 (20 - 121)	65,45 ± 23,36	67 (23 - 104)	0,48
AKŞ (mg/dl)	102,37 ± 21,85	97 (71 - 200)	105,04 ± 20,85	95,5 (81 - 154)	0,70
Total kolesterol (mg/dl)	182,92 ± 35,07	186 (108 - 265)	178,88 ± 42,28	181,5 (83 - 251)	0,66
LDL kolesterol (mg/dl)	101,06 ± 30,6	101 (50 - 170)	98,83 ± 30,32	104 (55 - 163)	0,77
HDL kolesterol (mg/dl)	52,47 ± 15,41	50 (29 - 94)	55,25 ± 16,5	53,5 (26 - 88)	0,48
Trigliserid (mg/dl)	146,88 ± 70,17	140 (56 - 384)	131,33 ± 43,67	126,5 (64 - 260)	0,59
Serum üre (mg/dl)	43,43 ± 21,96	38 (14 - 125)	39,21 ± 20,53	32 (20 - 96)	0,28
Serum kreatinin (mg/dl)	1,41 ± 0,58	1,29 (0,73 - 3,62)	1,2 ± 0,47	1,09 (0,64 - 2,68)	0,07
Serum kalsiyum (mg/dl)	9,39 ± 0,62	9,4 (7,8 - 10,9)	9,54 ± 0,67	9,47 (7,36 - 11)	0,23
Serum fosfor (mg/dl)	3,45 ± 0,69	3,39 (1,8 - 5)	3,51 ± 0,65	3,46 (2,4 - 4,99)	0,71
Serum albümin (g/L)	4,4 ± 0,43	4,43 (3,2 - 5,1)	4,32 ± 0,33	4,4 (3,7 - 5)	0,29
Serum CRP (mg/dl)	0,5 ± 0,7	0,2 (0,03 - 4)	0,56 ± 0,69	0,29 (0,06 - 2,8)	0,40
Serum ALP (IU/L)	68,61 ± 19,32	70 (25 - 106)	71,92 ± 20,37	72 (41 - 133)	0,50
Serum PTH (pg/ml)	106,1 ± 78,37	75,45 (25 - 398)	92,82 ± 63,87	73,22 (9,8 - 253)	0,56
Serum insülin (mU/L)	10,98 ± 4,41	9,8 (4,76 - 25)	10,97 ± 5,91	9,7 (2,56 - 28)	0,62
A-FABP (ng/ml)	9 ± 11,89	1,71 (0,1 - 30)	8,55 ± 11,63	2,72 (0,1 - 30,06)	0,78
ANGPLT 2 (ng/ml)	21,13 ± 22,55	7,38 (2,73 - 60)	20,71 ± 21,74	10,55 (2,47 - 63,21)	0,85
MMP 9 (ng/L)	2741,3 ± 3304,93	899,27 (15,63 - 9000)	2661,23 ± 3340,41	958,85 (25,15 - 9000)	0,86
MMP 2 (ng/L)	633,01 ± 1053,46	53,84 (21,84 - 3000)	614,36 ± 1094,28	54,27 (21,11 - 3000)	0,59
MCP 1 (ng/L)	1140,87 ± 1942,48	117,34 (19,19 - 5000)	1148,12 ± 2020,95	125,96 (23,92 - 5000)	0,73
FGF-21 (pg/ml)	34,5 ± 29,79	21,22 (7,45 - 100)	32,96 ± 26,59	21,49 (8,51 - 100)	0,87
FGF-23 (pg/ml)	79,08 ± 130,66	6 (1,5 - 400)	54,26 ± 113,37	5,17 (1,5 - 400)	0,65
s-Klotho (ng/ml)	4,34 ± 6,97	0,33 (0,1 - 20)	3,83 ± 6,67	0,41 (0,1 - 20)	0,78
LVEF %	61,84 ± 6,74	61,45 (45,6 - 79,32)	59,89 ± 5,27	60,17 (52,33 - 68,55)	0,22
LV MASS (g)	173,26 ± 48,37	169,92 (82,32-263,45)	214,57 ± 41,42	226,52 (108,22 - 261,83)	0,00
LV MASS İNDEKSİ (g/m ²)	96,64 ± 21,33	91,87 (51,87- 141,76)	119,3 ± 22,1	124,55 (74,2 - 161,95)	0,0001*
RWT	0,44 ± 0,07	0,43 (0,33 - 0,6)	0,5 ± 0,07	0,51 (0,37 - 0,7)	0,0001*
LV End Sistolik	40,74 ± 13,64	40 (4,91 - 70)	44,75 ± 10,79	45,3 (26,2 - 72,6)	0,24

Volüm (ml)					
LV End Sistolik Volüm İndeksi (ml/m ²)	22,86 ± 6,58	21,75 (2,61 - 35,12)	25,02 ± 6,56	24,24 (16,45 - 45,72)	0,31
ARTERİYEL STRAİN	7,41 ± 5,37	6,49 (1,48 - 34,02)	7,15 ± 10,74	3,73 (0,92 - 53,57)	0,048*
LA HACMİ (cm ³)	45,87 ± 16,76	44,46 (23,45 - 121,2)	62,38 ± 12,98	63,08 (21,89 - 87,95)	0,0001*
LAVİ	25,78 ± 8,6	25,39 (12,75 - 64,99)	34,91 ± 8,41	33,42 (15,01 - 55,83)	0,0001*
MPI	0,53 ± 0,27	0,55 (0,04 - 1,05)	0,52 ± 0,26	0,55 (0,06 - 0,95)	0,81
EDT (msn)	143,06 ± 24,46	140 (79 - 198)	145,54 ± 38,18	141,5 (76 - 256)	0,74
E/e'	7,64 ± 2,41	7,24 (2,77 - 15,46)	10,75 ± 2,69	9,77 (7,21 - 18,33)	0,0001*

Bmi, body mass index; SKB, sistolik kan basıncı; DKB, diyastolik kan basıncı; OAKB, ortalama arteriyel kan basıncı; CAVI, cardio-ankle vascular index (kalp-ayak bileği vasküler indeksi); AKŞ, açlık kan şekeri; A-FABP, adipocyte fatty acid-binding protein; ANGPLT-2, angiotensin-like 2; MMP 9, matrix metalloproteinase 9; MMP 2, matrix metalloproteinase 2; MCP 1, monocyte chemotactic protein 1; FGF-21, fibroblast growth factor-21; FGF-23, C-terminal fibroblast growth factor-23; s-Klotho, soluble alpha klotho; LVEF, left ventricular ejection fraction; LV, left ventricular mass; RWT, relative wall thickness; LA, left atrial; LAVI, left atrial volum index; MPI, myocardial performance index; EDT, end-diastolic time; e dalgası cm/sn

4.2. Aterosklerotik Belirteçlerinin Tüm Kohortta Korelasyon Analizi

Ateroskleroz belirteci olarak kullandığımız parametrelerden A-FABP'i tüm gruplarda değerlendirildiğinde bmi, cockcroft-gault ve fosfor arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Yine A-FABP ile kreatinin ve ALP arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Tüm gruplarda ANGPLT-2 ile bmi, cockcroft gault, LDL, fosfor ve insülin düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. MMP-9 ve MMP-2 değerlerine bakıldığında bmi, cockcroft-gault, LDL ve fosfor arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. MMP-9 ile kreatinin ve ALP değerlerinde anlamlı negatif korelasyon, MMP-2 de ise ALP ile anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.

MCP-1 tüm gruplarda değerlendirildiğinde bmi, cockcroft-gault, CKD-EPI, LDL ve fosfor değerleri ile anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. FGF-21 ile bmi, cockcroft –gault, LDL ve fosfor ile anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. MCP-1 ve FGF-21 ile kreatinin ve ALP arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. FGF-23 ile neu/lym oranı, LDL, üre, kreatinin ve PTH anlamlı negatif korelasyon gösterirken, CKD-EPI anlamlı pozitif korelasyon göstermektedir.

Klotho ile ortalama CAVI ile neu/lym oranında istatistiksel anlamlılık sınırına yakın negatif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca klotho ile bmi, LDL, fosfor, PTH değerlerinde anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (Tablo 18).

Tablo 18. Aterosklerotik Parametrelerin Tüm Kohort ile Korelasyonu

Tüm kohort (n=130)		FABP	ANGLPLT2	MMP9	MMP2	MCP1	FGF21	FGF23	KLOTHO
LV MASS İNDEKSİ (g/m ²)	r değeri	0,060	0,007	0,062	-0,013	0,076	0,093	-0,051	-0,055
	p değeri	0,508	0,933	0,485	0,882	0,388	0,292	0,562	0,532
LV END SİSTOLİK VOLÜM İNDEKSİ	r değeri	0,094	-0,004	0,036	0,030	0,112	0,035	-0,017	-0,016
	p değeri	0,365	0,969	0,726	0,771	0,272	0,730	0,871	0,879
ARTERİYEL STRAİN	r değeri	0,080	-0,021	0,062	0,023	0,038	0,001	0,065	0,051
	p değeri	0,394	0,822	0,502	0,805	0,684	0,989	0,479	0,583
E/e'	r değeri	0,022	-0,064	-0,001	-0,058	0,022	0,022	-0,044	-0,120
	p değeri	0,808	0,472	0,991	0,520	0,807	0,810	0,624	0,177
CAVI	r değeri	-0,043	-0,077	-0,076	-0,112	-0,081	-0,074	-0,116	-0,166
	p değeri	0,631	0,385	0,391	0,203	0,357	0,401	0,188	0,059
Yaş (yıl)	r değeri	-0,034	-0,093	-0,072	-0,149	-0,085	-0,050	-0,128	-0,138
	p değeri	0,707	0,291	0,417	0,091	0,339	0,576	0,147	0,118
Bmi (kg/m ²)	r değeri	-,322**	-,256**	-,308**	-,301**	-,304**	-,233**	-0,149	-,209*
	p değeri	0,000	0,003	0,000	0,001	0,000	0,008	0,091	0,017
Sigara (yıl/paket)	r değeri	-0,205	-0,221	-0,105	-0,165	-0,124	-0,044	-0,165	-0,122
	p değeri	0,145	0,104	0,447	0,227	0,365	0,750	0,228	0,373
SKB (mmhg)	r değeri	-0,146	-0,100	-0,132	-0,133	-0,102	-0,092	-0,064	-0,132
	p değeri	0,104	0,257	0,134	0,132	0,250	0,300	0,470	0,135
DKB (mmhg)	r değeri	-0,135	-0,142	-0,133	-0,144	-0,105	-0,044	-0,072	-0,147
	p değeri	0,133	0,106	0,130	0,101	0,235	0,617	0,418	0,095
OAKB(mmhg)	r değeri	-0,145	-0,127	-0,144	-0,149	-0,112	-0,067	-0,066	-0,151
	p değeri	0,105	0,151	0,102	0,091	0,205	0,447	0,456	0,086
Nabız basıncı (mmhg)	r değeri	-0,089	-0,036	-0,067	-0,057	-0,037	-0,084	-0,031	-0,028
	p değeri	0,323	0,681	0,447	0,520	0,675	0,343	0,729	0,750
WBC (K/uL)	r değeri	-0,075	-0,129	-0,117	-0,060	-0,069	-0,103	-0,051	-0,075
	p değeri	0,401	0,143	0,184	0,498	0,438	0,245	0,561	0,398
HGB (g/dl)	r değeri	-0,065	-0,005	-0,021	0,000	-0,032	-0,029	-0,110	0,056
	p değeri	0,472	0,955	0,812	0,998	0,714	0,743	0,215	0,527
Neu/lym	r değeri	0,044	-0,078	-0,015	-0,067	-0,014	0,069	-0,172	-0,160
	p değeri	0,626	0,377	0,864	0,451	0,875	0,438	0,050	0,070
Cockcroft-gault (ml/dk)	r değeri	-0,307*	-0,176*	-0,290*	-0,163	-0,327*	-0,250*	0,137	0,031
	p değeri	0,000	0,045	0,001	0,065	0,000	0,004	0,121	0,727
CKD-EPI (ml/dk/1.73m ²)	r değeri	-0,158	-0,005	-0,140	-0,001	-0,200*	-0,139	0,293*	0,158
	p değeri	0,100	0,955	0,138	0,991	0,033	0,142	0,002	0,094
AKŞ (mg/dl)	r değeri	0,078	-0,001	0,026	-0,022	0,008	-0,022	0,004	-0,039
	p değeri	0,384	0,995	0,770	0,801	0,924	0,806	0,965	0,658
Total kolesterol (mg/dl)	r değeri	-0,070	-0,129	-0,113	-0,125	-0,113	-0,151	-0,124	-0,154
	p değeri	0,436	0,142	0,199	0,158	0,200	0,087	0,161	0,080
LDL kolesterol (mg/dl)	r değeri	-0,148	-0,218*	-0,213*	-0,201*	-0,188*	-0,236**	-0,159	-0,187*
	p değeri	0,097	0,013	0,015	0,022	0,032	0,007	0,071	0,033

HDL kolesterol (mg/dl)	r değeri	0,122	0,147	0,132	0,110	0,113	0,133	0,058	0,090
	p değeri	0,173	0,096	0,136	0,215	0,201	0,132	0,511	0,309
Trigliserid (mg/dl)	r değeri	0,020	-0,050	0,051	0,002	0,008	0,009	-0,018	-0,085
	p değeri	0,823	0,569	0,564	0,984	0,925	0,923	0,839	0,334
Serum üre (mg/dl)	r değeri	0,115	0,000	0,119	0,016	0,130	0,088	-,174*	-0,145
	p değeri	0,200	0,998	0,176	0,860	0,141	0,319	0,047	0,101
Serum kreatinin (mg/dl)	r değeri	0,254*	0,098	0,256*	0,107	0,294*	0,215*	-0,207*	-0,072
	p değeri	0,004	0,269	0,003	0,226	0,001	0,014	0,018	0,414
Serum kalsiyum (mg/dl)	r değeri	-0,030	-0,083	-0,050	-0,071	-0,082	-0,016	-0,116	-0,088
	p değeri	0,743	0,350	0,572	0,422	0,356	0,855	0,187	0,320
Serum fosfor (mg/dl)	r değeri	-0,319*	-0,245*	-0,301*	-0,245*	-0,300*	-0,321*	-0,119	-0,183*
	p değeri	0,000	0,005	0,001	0,005	0,001	0,000	0,176	0,037
Serum albümin (g/L)	r değeri	-0,008	-0,010	0,040	0,034	0,032	-0,043	-0,046	0,022
	p değeri	0,930	0,914	0,653	0,698	0,721	0,628	0,600	0,804
Serum CRP (mg/dl)	r değeri	0,011	0,053	0,061	0,039	0,069	0,069	-0,019	-0,036
	p değeri	0,900	0,550	0,492	0,658	0,437	0,436	0,828	0,688
Serum ALP (IU/L)	r değeri	0,165	0,126	0,181*	0,206*	0,227*	0,194*	-0,042	0,064
	p değeri	0,065	0,152	0,040	0,019	0,010	0,027	0,634	0,471
Serum PTH (pg/ml)	r değeri	-0,045	-0,100	0,005	-0,118	0,040	-0,028	-0,205*	-0,185*
	p değeri	0,618	0,260	0,955	0,182	0,652	0,757	0,020	0,036
Serum insülin (mU/L)	r değeri	-0,166	-0,197*	-0,074	-0,192*	-0,158	-0,080	-0,095	-0,123
	p değeri	0,090	0,041	0,445	0,045	0,100	0,409	0,327	0,203

Bmi, *body mass index*; SKB, sistolik kan basıncı; DKB, diyastolik kan basıncı; OAKB, ortalama arteriyel kan basıncı; CAVI, *cardio-ankle vascular index* (kalp-ayak bileği vasküler indeksi); AKŞ, açlık kan şekeri; A-FABP, *adipocyte fatty acid-binding protein*; ANGPTL-2, *angiopoetin-like 2*; MMP 9, *matrix metalloproteinase 9*; MMP 2, *matrix metalloproteinase 2*; MCP 1, *monocyte chemotactic protein 1*; FGF-21, *fibroblast growth factor-21*; FGF-23, *C-terminal fibroblast growth factor-23*; s-Klotho, *soluble alpha klotho*; LVEF, *left ventricular ejection fraction*; LV, *left ventricular mass*; RWT, *relative wall thickness*; LA, *left atrial*; LAVI, *left atrial volum index*; MPI, *myocardial performance index*; EDT, *end-diastolic time*; e dalgası cm/sn

4.3. Eko Parametrelerinin Gruplara Göre Korelasyon Analizleri

Kronik böbrek hastalığında ve sağlıklı popülasyonda sol ventrikül hipertrofisi ve Arteriyel sertlik kardiyovasküler hastalıklar açısından majör risk faktörüdür.

Tüm gruplar değerlendirildiğinde LV mass indeksi, LV end sistolik volüm indeksi ve E/e' değerlerinde ortalama CAVI ile anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. LV mass indeksi, LV end sistolik volüm indeksi, Arteriyel strain ve E/e' değerleri ile yaş arasında da anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Bununla birlikte LV mass indeksi, LV end sistolik volüm indeksi, Arteriyel strain ve E/e' değerleri ile cockcroft-gault değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.

LV mass indeksi ve E/e' değerleri ile SKB, DKB, OAKB ve üre değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. LV mass indeksi ve LV End Sistolik volüm indeksi ile kreatinin, ALP ve PTH değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. LV mass indeksi, LV End Sistolik volüm indeksi ve E/e' ile CKD-EPI değerleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Lv End sistolik volüm indeksi ile insülin değerleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Arteriye strain ile sigara maruziyeti negatif korelasyon göstermekte iken, E/e' ile sigara maruziyeti pozitif korelasyon göstermektedir.

E/e' değerleri ile nabız basıncı, AKŞ ve CRP ile arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. (Tablo 19)

Tablo 19. Eko Parametrelerinin Tüm Kohortun Demografik Özellikleri ile Korelasyonu

KOHORT (N=130)		LV MASS İNDEKSİ	LV END SİSTOLİK VOLÜM İNDEKSİ	ARTERİYEL STRAIN	E/e'
CAVİ	r değeri	0,476*	0,254*	-0,145	0,505*
	p değeri	0,000	0,011	0,113	0,000
A-FABP (ng/ml)	r değeri	0,060	0,094	0,080	0,022
	p değeri	0,508	0,365	0,394	0,808
ANGLPLT-2 (ng/ml)	r değeri	0,007	-0,004	-0,021	-0,064
	p değeri	0,933	0,969	0,822	0,472
MMP-9 (ng/L)	r değeri	0,062	0,036	0,062	-0,001
	p değeri	0,485	0,726	0,502	0,991
MMP-2 (ng/L)	r değeri	-0,013	0,030	0,023	-0,058
	p değeri	0,882	0,771	0,805	0,520
MCP-1 (ng/L)	r değeri	0,076	0,112	0,038	0,022
	p değeri	0,388	0,272	0,684	0,807
FGF-21 (pg/ml)	r değeri	0,093	0,035	0,001	0,022
	p değeri	0,292	0,730	0,989	0,810
FGF-23 (pg/ml)	r değeri	-0,051	-0,017	0,065	-0,044
	p değeri	0,562	0,871	0,479	0,624
S-Klotho (ng/ml)	r değeri	-0,055	-0,016	0,051	-0,120
	p değeri	0,532	0,879	0,583	0,177
Yaş (yıl)	r değeri	0,339*	0,213*	-0,286*	0,478*
	p değeri	0,000	0,035	0,002	0,000
Kilo (kg)	r değeri	0,048	-0,052	-0,028	0,151
	p değeri	0,587	0,612	0,761	0,091
Bmi (kg/m ²)	r değeri	-0,047	0,014	-0,146	0,147

	p değeri	0,598	0,888	0,113	0,100
Sigara (yıl/paket)	r değeri	0,238	0,050	-0,360*	0,293*
	p değeri	0,080	0,751	0,013	0,030
SKB (mmhg)	r değeri	0,317*	-0,027	-0,057	0,378*
	p değeri	0,000	0,789	0,539	0,000
DKB (mmhg)	r değeri	0,325*	-0,020	0,003	0,265*
	p değeri	0,000	0,842	0,976	0,003
OAKB(mmhg)	r değeri	0,350*	-0,019	-0,020	0,361*
	p değeri	0,000	0,851	0,832	0,000
Nabız basıncı (mmhg)	r değeri	0,156	-0,029	-0,133	0,279*
	p değeri	0,077	0,774	0,148	0,002
Cockcroft-gault (ml/dk)	r değeri	-0,334	-0,285*	0,191*	-,234*
	p değeri	0,000	0,004	0,036	0,008
CKD-EPI (ml/dk/1.73m²)	r değeri	-0,402*	-0,329**	0,161	-,325*
	p değeri	0,000	0,002	0,100	0,001
WBC (K/uL)	r değeri	-0,065	-0,019	-0,162	0,019
	p değeri	0,461	0,855	0,076	0,835
HGB (g/dl)	r değeri	-0,087	0,083	0,079	-0,117
	p değeri	0,323	0,419	0,391	0,190
AKŞ (mg/dl)	r değeri	0,164	0,070	-0,170	0,217*
	p değeri	0,062	0,490	0,064	0,014
Total kolesterol (mg/dl)	r değeri	0,079	0,016	-0,085	0,016
	p değeri	0,373	0,873	0,357	0,854
LDL kolesterol (mg/dl)	r değeri	0,060	0,064	-0,036	-0,005
	p değeri	0,498	0,532	0,698	0,957
HDL kolesterol (mg/dl)	r değeri	0,007	-0,054	-0,066	-0,084
	p değeri	0,937	0,597	0,477	0,346
Trigliserid (mg/dl)	r değeri	0,074	-0,026	-0,103	0,104
	p değeri	0,402	0,798	0,265	0,245
Serum üre (mg/dl)	r değeri	0,312*	0,242*	-0,032	0,178*
	p değeri	0,000	0,016	0,732	0,045
Serum kreatinin (mg/dl)	r değeri	0,276*	0,277*	-0,053	0,115
	p değeri	0,001	0,006	0,568	0,199
Serum kalsiyum (mg/dl)	r değeri	-0,016	-0,049	0,046	0,115
	p değeri	0,853	0,634	0,619	0,197
Serum fosfor (mg/dl)	r değeri	-0,103	-0,148	0,104	-0,006
	p değeri	0,241	0,146	0,257	0,948
Serum albümin	r değeri	-0,160	0,034	0,091	-0,163

(g/L)	p değeri	0,069	0,736	0,320	0,066
Serum CRP (mg/dl)	r değeri	0,104	0,138	-0,111	0,258*
	p değeri	0,240	0,176	0,228	0,003
Serum ALP (IU/L)	r değeri	0,261*	0,232*	-0,157	0,156
	p değeri	0,003	0,021	0,086	0,081
Serum PTH (pg/ml)	r değeri	0,226*	0,213*	-0,037	0,147
	p değeri	0,010	0,037	0,692	0,099
Serum insülin (mU/L)	r değeri	-0,098	-0,239*	-0,016	0,059
	p değeri	0,312	0,035	0,873	0,545

Bmi, body mass index; SKB, sistolik kan basıncı; DKB, diyastolik kan basıncı; OAKB, ortalama arteriyel kan basıncı; CAVI, *cardio-ankle vascular index* (kalp-ayak bileği vasküler indeksi); AKŞ, açlık kan şekeri; A-FABP, *adipocyte fatty acid-binding protein*; ANGPTL-2, *angiopoetin-like 2*; MMP 9, *matrix metalloproteinase 9*; MMP 2, *matrix metalloproteinase 2*; MCP 1, *monocyte chemotactic protein 1*; FGF-21, *fibroblast growth factor-21*; FGF-23, *C-terminal fibroblast growth factor-23*; s-Klotho, *soluble alpha klotho*

LV mass indeksi ve E/e' değerleri her iki grupta yaş ile anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Arteriyel strain değerleri ise yine her iki grupta yaş ile anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Her iki grupta LV mass indeksi, CAVI ve SKB ile anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Ek olarak böbrek nakli grubunda LV mass indeksi ile boy, sigara maruziyeti ve DKB'nde da anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Kontrol grubunda Arteriyel strain ile bmi, sigara maruziyeti ve SKB'nde anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Böbrek nakli grubunda LV end sistolik volüm indeksi ile yaş ile anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. E/e' değerlerinde her iki grupta CAVI ve SKB değerleri ile anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca kontrol grubunda E/e' değerleri ile bmi ve DKB değerleri anlamlı pozitif korelasyon saptanırken, böbrek nakli grubunda ise E/e' değerleri ile nabız basıncı değerlerinde anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (Tablo 20).

Tablo 20. Eko Parametrelerinin Her İki Grubun Demografik Özellikleri ile Korelasyonu

	Kontrol (n=55)				Nakil (n=75)			
	LV MASS İNDEKSİ	ARTERİYEL STRAİN	LV END SİSTOLİK VOLÜM İNDEKSİ	E/e'	LV MASS İNDEKSİ	ARTERİYEL STRAİN	LV END SİSTOLİK VOLÜM İNDEKSİ	E/e'
Yaş (yıl)	r=0,280*	r=-0,328*	r=-0,011	r=0,451*	r=0,376*	r=-0,285*	r=0,301*	r=0,472*
	p=0,039	p=0,023	p=0,952	p=0,001	p=0,001	p=0,015	p=0,017	p=0,000
Boy (cm)	r=-0,078	r=0,273	r=-0,215	r=-0,180	r=0,340*	r=0,137	r=0,109	r=0,177
	p=0,572	p=0,061	p=0,215	p=0,198	p=0,003	p=0,251	p=0,395	p=0,132
Kilo (kg)	r=0,130	r=-0,282	r=-0,287	r=0,198	r=0,100	r=0,091	r=0,170	r=0,192

	p=0,343	p=0,052	p=0,095	p=0,156	p=0,392	p=0,447	p=0,182	p=0,102
Bmi (kg/m ²)	r=0,167	r=-0,449*	r=-0,110	r=0,280*	r=-0,060	r=0,002	r=0,216	r=0,142
	p=0,224	p=0,001	p=0,529	p=0,042	p=0,609	p=0,987	p=0,089	p=0,227
Sigara (yıl/paket)	r=0,247	r=-,591*	r=-0,286	r=0,397	r=-,358*	r=-0,299	r=0,229	r=0,312
	p=0,257	p=0,010	p=0,283	p=0,060	p=0,044	p=0,115	p=0,250	p=0,082
CAVİ	r=,289*	r=-0,275	r=0,323	r=,355**	r=,617**	r=-0,090	r=0,219	r=,582**
	p=0,032	p=0,059	p=0,058	p=0,009	p=0,000	p=0,453	p=0,084	p=0,000
SKB (mmhg)	r=,307*	r=-,372**	r=-0,097	r=,387**	r=,287*	r=0,104	r=-0,007	r=,356**
	p=0,023	p=0,009	p=0,578	p=0,004	p=0,012	p=0,385	p=0,954	p=0,002
DKB (mmhg)	r=0,211	r=-0,270	r=-0,225	r=,350*	r=,311**	r=0,196	r=0,017	r=0,121
	p=0,122	p=0,063	p=0,194	p=0,010	p=0,007	p=0,099	p=0,892	p=0,305
Nabız basıncı (mmhg)	r=0,183	r=-0,226	r=0,016	r=0,132	r=0,128	r=-0,076	r=-0,048	r=,373**
	p=0,181	p=0,122	p=0,927	p=0,347	p=0,275	p=0,527	p=0,709	p=0,001

Bmi, body mass index; SKB, sistolik kan basıncı; DKB, diyastolik kan basıncı; CAVİ, cardio-ankle vascular index

Kontrol grubunda LV mass indeksi ile AKŞ, üre, CKD-EPI ve fosfor değerleri arasında ve Arteriyel strain değerleri ile de wbc değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. LV End Sistolik volüm indeksi değerleri ile insülin değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır .E/e' değerleri ile AKŞ değerleri arasında ise anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Böbrek nakli grubunda LV End Sistolik volüm indeksi ile hgb ve LDL değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. E/e' değerleri ile kalsiyum ve CRP değerlerinde anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (Tablo 21).

Tablo 21. Eko Parametrelerinin Her İki Grubun Laboratuvar Değerleri ile Korelasyonu

	Kontrol (n=55)				Nakil (n=75)			
	Lv Mass İndeksi	Arteriyel Strain	Lv End Sistolik Volüm İndeksi	E/e'	Lv Mass İndeksi	Arteriyel Strain	Lv End Sistolik Volüm İndeksi	E/e'
WBC (K/uL)	r=-0,005	r=-,320*	r=0,089	r=0,164	r=-0,204	r=-0,049	r=-0,130	r=-0,135
	p=0,971	p=0,027	p=0,610	p=0,240	p=0,080	p=0,680	p=0,309	p=0,252
HGB (g/dl)	r=-0,158	r=0,023	r=-0,047	r=-0,169	r=0,032	r=0,077	r=,309*	r=-0,027
	p=0,250	p=0,875	p=0,790	p=0,226	p=0,786	p=0,520	p=0,014	p=0,822
Neu/lym	r=-0,060	r=-0,131	r=-0,046	r=-0,030	r=0,047	r=-0,161	r=0,117	r=0,156
	p=0,666	p=0,377	p=0,792	p=0,829	p=0,689	p=0,177	p=0,359	p=0,184
Total kolesterol (mg/dl)	r=0,119	r=-0,219	r=-0,196	r=0,070	r=0,117	r=-0,023	r=0,160	r=0,016
	p=0,387	p=0,135	p=0,259	p=0,618	p=0,317	p=0,845	p=0,210	p=0,891
LDL kolesterol	r=0,045	r=-0,180	r=-0,107	r=0,019	r=0,171	r=0,019	r=,251*	r=0,050

(mg/dl)	p=0,743	p=0,220	p=0,540	p=0,894	p=0,142	p=0,876	p=0,047	p=0,674
HDL kolesterol (mg/dl)	r=0,063	r=0,047	r=-0,211	r=-0,121	r=-0,048	r=-0,108	r=-0,041	r=-0,088
	p=0,650	p=0,751	p=0,224	p=0,388	p=0,681	p=0,366	p=0,750	p=0,457
Trigliserid (mg/dl)	r=0,102	r=-0,090	r=-0,196	r=0,073	r=0,035	r=-0,115	r=0,010	r=0,109
	p=0,457	p=0,543	p=0,258	p=0,601	p=0,766	p=0,336	p=0,941	p=0,356
AKŞ (mg/dl)	r=-,282*	r=-0,244	r=-0,116	r=-,335*	r=0,107	r=-0,142	r=0,058	r=0,132
	p=0,037	p=0,095	p=0,509	p=0,014	p=0,361	p=0,233	p=0,652	p=0,262
Serum üre (mg/dl)	r=-,357**	r=-0,093	r=0,052	r=0,153	r=0,018	r=0,127	r=0,057	r=-0,059
	p=0,007	p=0,530	p=0,767	p=0,275	p=0,880	p=0,289	p=0,656	p=0,620
Serum kreatinin (mg/dl)	r=0,070	r=0,051	r=-0,046	r=-0,123	r=0,014	r=0,095	r=0,101	r=-0,142
	p=0,611	p=0,728	p=0,792	p=0,380	p=0,906	p=0,426	p=0,430	p=0,228
Cockcroft-gault (ml/dk)	r=-0,223	r=0,089	r=-0,074	r=-0,117	r=0,016	r=0,083	r=-0,028	r=0,073
	p=0,102	p=0,546	p=0,674	p=0,404	p=0,889	p=0,487	p=0,825	p=0,535
CKD-EPI (ml/dk/1.73m²)	r=-,283*	r=0,277	r=0,022	r=-0,238	r=-0,051	r=-0,100	r=-0,165	r=0,020
	p=0,038	p=0,057	p=0,899	p=0,090	p=0,700	p=0,460	p=0,256	p=0,879
Serum kalsiyum (mg/dl)	r=-0,061	r=-0,025	r=-0,332	r=-0,031	r=0,097	r=0,046	r=0,150	r=-,254*
	p=0,657	p=0,868	p=0,052	p=0,824	p=0,409	p=0,704	p=0,239	p=0,029
Serum fosfor (mg/dl)	r=-,270*	r=-0,003	r=0,192	r=0,243	r=-0,137	r=0,102	r=-0,198	r=0,018
	p=0,046	p=0,985	p=0,268	p=0,080	p=0,243	p=0,393	p=0,120	p=0,877
Serum albümin (g/L)	r=-0,044	r=0,137	r=-0,070	r=-0,107	r=-0,158	r=0,032	r=0,158	r=-0,113
	p=0,752	p=0,354	p=0,688	p=0,447	p=0,174	p=0,789	p=0,215	p=0,339
Serum CRP (mg/dl)	r=0,122	r=-0,173	r=0,285	r=0,212	r=-0,006	r=-0,052	r=0,011	r=-,250*
	p=0,375	p=0,240	p=0,098	p=0,127	p=0,956	p=0,666	p=0,929	p=0,031
Serum insülin (mU/L)	r=-0,019	r=0,001	r=-,415*	r=0,239	r=-0,102	r=-0,001	r=-0,137	r=-0,019
	p=0,903	p=0,993	p=0,039	p=0,123	p=0,421	p=0,995	p=0,326	p=0,884
Serum ALP (IU/L)	r=-0,040	r=0,068	r=-0,157	r=-0,011	r=0,166	r=-0,137	r=0,193	r=0,024
	p=0,769	p=0,647	p=0,368	p=0,940	p=0,154	p=0,250	p=0,129	p=0,837
Serum PTH (pg/ml)	r=0,119	r=-0,040	r=0,032	r=0,180	r=0,059	r=0,061	r=0,101	r=-0,019
	p=0,389	p=0,785	p=0,856	p=0,196	p=0,618	p=0,616	p=0,436	p=0,872

AKŞ, açlık kan şekeri

Bağımsız risk faktörleri olan yaş, CKD-EPI, E/e', s-Klotho, OAKB, sigara maruziyeti, CRP ve LV mass indeksi'nin ele alındığı modelde; E/e' ve s-Klotho CAVI'yi belirleyici parametre olarak saptanmıştır (Tablo 22).

Tablo 22. Tüm Kohortta CAVI ye Göre 1.Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi Sonuçları

Modeldeki değişkenler	Standartize Beta	t değeri	p değeri	Güven aralıkları	
				Alt sınır	Üst sınır
yaş (yıl)	-0,029	-0,211	0,834	-0,034	0,027
CKD-EPI (ml/dk/1.73m ²)	0,165	1,53	0,134	-0,003	0,021
E/e'	0,646	3,496	0,001	0,121	0,453
s-Klotho (ng/ml)	-0,379	-3,11	0,003	-0,182	-0,039
OAKB (mmhg)	-0,064	-0,53	0,599	-0,044	0,026
sigara (yıl/paket)	-0,021	-0,179	0,859	-0,029	0,025
CRP (mg/dl)	-0,004	-0,034	0,973	-0,493	0,477
LV MASS İNDEKSİ (g/m ²)	0,244	1,438	0,158	-0,006	0,038

R square: 0,606

Böbrek nakli grubunda da bağımsız risk faktörleri olan yaş, CKD-EPI, E/e', s-Klotho, OAKB, sigara maruziyeti, CRP ve LV mass indeksi'nin ele alındığı modelde; E/e' ve s-Klotho CAVI'yi belirleyici parametre olarak saptanmıştır (Tablo 23).

Tablo 23. Gruplarda CAVI ye göre 1.Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi Sonuçları

GRUP		standardize beta	t değeri	p değeri	Güven aralıkları	
					Alt sınır	Üst sınır
Kontrol	yaş (yıl)	-0,014	-0,041	0,968	-0,071	0,068
	CKD-EPI (ml/dk/1.73m ²)	0,258	0,906	0,381	-0,035	0,086
	E/e'	0,427	1,287	0,22	-0,171	0,676
	s-Klotho (ng/ml)	-0,242	-0,763	0,459	-0,259	0,124
	OAKB (mmhg)	-0,28	-1,256	0,231	-0,115	0,03
	sigara (yıl/paket)	0,122	0,535	0,601	-0,033	0,055

	CRP (mg/dl)	0,199	0,664	0,519	-1,499	2,829
	LV MASS İNDEKSİ (g/m ²)	0,331	1,172	0,262	-0,017	0,058
Nakil	yaş (yıl)	0,154	1,006	0,327	-0,02	0,056
	CKD-EPI (ml/dk/1.73m ²)	0,13	1,19	0,249	-0,007	0,025
	E/e'	0,587	2,781	0,012	0,063	0,447
	s-Klotho (ng/ml)	-0,544	-4,132	0,001	-0,241	-0,079
	OAKB (mmhg)	0,021	0,163	0,872	-0,037	0,043
	sigara (yıl/paket)	-0,147	-0,957	0,35	-0,059	0,022
	CRP (mg/dl)	-0,058	-0,441	0,664	-0,619	0,404
	LV MASS İNDEKSİ (g/m ²)	0,3	1,556	0,136	-0,008	0,054

Kontrol grubu R square: 0,502, Böbrek nakli grubu R square: 0,799

Bağımsız risk faktörleri olan yaş, CKD-EPI, E/e', s-Klotho, OAKB, CRP ve LV mass indeksi'nin ele alındığı modelde; yaş, CKD-EPI ve LV mass indeksi CAVI'yi belirleyici parametre olarak saptanmıştır (Tablo 24).

Tablo 24. Tüm Kohortta CAVI ye göre 2.Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi Sonuçları

Modeldeki değişkenler	Standartize Beta	t değeri	p değeri	Güven aralıkları	
				Alt sınır	Üst sınır
Yaş	0,234	2,541	0,013	0,006	0,05
CKD-EPI (ml/dk)	0,228	2,457	0,016	0,002	0,023
E/e'	0,132	1,249	0,214	-0,043	0,19
s-Klotho (ng/ml)	-0,087	-1,043	0,299	-0,059	0,018
OAKB (mmhg)	0,093	1,016	0,312	-0,013	0,04
CRP (mg/dl)	0,053	0,649	0,518	-0,278	0,549

LV MASS İNDEKSİ g/m2	0,371	3,621	0,000	0,011	0,037
-----------------------------	-------	-------	--------------	-------	-------

R square: 0,347

Böbrek nakli grubunda da bağımsız risk faktörleri olan yaş, CKD-EPI, E/e', s-Klotho, OAKB, CRP ve LV mass indeksi'nin ele alındığı modelde; yaş ve LV mass indeksi CAVI'yi belirleyici parametre olarak saptanmıştır (Tablo 25).

Kontrol grubunda ise bağımsız risk faktörleri olan yaş, CKD-EPI, E/e', s-Klotho, OAKB, CRP ve LV mass indeksi'nin ele alındığı modelde; yaş, CKD-EPI ve CRP CAVI'yi belirleyici parametre olarak saptanmıştır (Tablo 25).

Tablo 25. Gruplarda CAVI ye göre 2.Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi Sonuçları

GRUP		Standartize Beta	t değeri	p değeri	Güven aralıkları	
					Alt sınır	Üst sınır
Kontrol	yaş (yıl)	0,521	2,383	0,022	0,007	0,086
	CKD-EPI (ml/dk/1.73m2)	0,446	2,214	0,032	0,003	0,061
	E/e'	0,04	0,24	0,812	-0,199	0,253
	s-Klotho (ng/ml)	-0,048	-0,352	0,727	-0,055	0,039
	OAKB (mmhg)	-0,07	-0,486	0,63	-0,049	0,03
	CRP (mg/dl)	0,395	3,143	0,003	0,411	1,881
	LV MASS İNDEKSİ g/m2	0,23	1,499	0,141	-0,005	0,033
Nakil	yaş (yıl)	0,267	2,381	0,021	0,006	0,072
	CKD-EPI (ml/dk/1.73m2)	0,017	0,172	0,864	-0,015	0,018
	E/e'	0,129	1,058	0,295	-0,066	0,214
	s-Klotho (ng/ml)	-0,19	-1,871	0,067	-0,114	0,004
	OAKB (mmhg)	0,122	1,148	0,257	-0,014	0,053
	CRP (mg/dl)	-0,068	-0,686	0,496	-0,651	0,32
	LV MASS İNDEKSİ g/m2	0,472	4,098	0,000	0,019	0,055

Böbrek nakli R square:0,528 kontrol R square:0,349

5. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı ilerleyici bir hastalıktır. Etkilenen kişilerin çoğunda son dönem böbrek hastalığına neden olması ve yüksek oranda kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık ve ölüm riski taşıması nedeniyle önemli bir sorun oluşturmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar hafif derecede bir böbrek fonksiyon kaybının bile kardiyovasküler hastalık riskini anlamlı derecede arttırdığını göstermiştir (108).

Böbrek nakli hastalarının da dahil olduğu kronik böbrek hastalarında geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi) yanı sıra geleneksel olmayan risk faktörlerinin (inflamasyon, oksidatif stres, malnütrisyon, vasküler kalsifikasyon) de artmış oranlarda bulunması yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye zemin hazırlamaktadır (5). Bu sebeple, kronik böbrek hastalarında geleneksel ve geleneksel olmayan kardiyovasküler risk faktörlerinin erken dönemde belirlenmesi ve kontrol altında tutulmaya çalışılması bu yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskinin önlenmesi açısından önem taşımaktadır.

Kardiyovasküler hastalıkların temelindeki en önemli mekanizma bu hastalarda sıkça görülmekte olan hipertansiyon ve ateroskleroza bağlı sol ventrikül hipertrofisi, aortik sertlik ve sistolik-diyastolik disfonksiyon gibi süreçlerdir.

Bu çalışma bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan ve en az iki yıllık böbrek nakil öyküsü olan böbrek nakilli hasta grubu ve bilinen kardiyovasküler hastalığı ve renal fonksiyon bozukluğu olmayan kontrol grubu üzerinde gerçekleştirildi. Çalışmamızda kardiyovasküler hastalığın erken belirleyicisi olan ve CAVİ ölçümü ile belirlenen arteriyel sertlik düzeyi ve eko parametreleri ile aterosklerotik mekanizmalar açısından sorumlu olabilecek inflamatuvar parametreler olan FABP4, FGF-21, FGF-23, s-Klotho, MCP-1, MMP-2, MMP-9, ANGPTL-2 arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamıza alınan hastaların demografik özellikleri karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, bmi ve sigara maruziyeti açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum hasta grubu ve kontrol grubunun birbirine demografik özellikler bakımından benzer olduğunu göstermektedir. Hipertansiyon durumu açısından değerlendirildiğinde ise böbrek nakli grubunun (%70,7) ve kontrol grubuna (%21,8) göre daha fazla hipertansif hasta olduğu gözlenmiştir. Hiperlipidemi böbrek nakli grubunda (%30,7) kontrol grubuna (%3,6) göre yüksek izlenmiştir. Bu durum böbrek nakli hastalarda hipertansiyon ve hiperlipidemi

sıklığının yüksek olduğunu işaret etmektedir (Tablo 9). Böbrek transplantasyonu sürece KBH spektrumu içerisinde yer almaktadır. Bu hastalarda artmış aterosklerotik süreç ve kullanılan immunsupresif ilaçların aterosklerotik açıdan yüksek risk profiline bağlı olarak kardiyovasküler morbidite ve mortalite yüksektir. Böbrek nakli sürecinde kullanılan glukokortikoidler kan basıncı, glisemik kontrol, yağ profili ve kemik metabolizması üzerine olumsuz etkiler göstermektedir. Ayrıca kalsinörin inhibitörleri olan takrolimus ve siklosporin hirsütizm, alopesi, hipertansiyon, nörolojik bozuklular, böbrek hasarı, elektrolit bozukluğu, nakil sonrası diabetes mellitus, hiperlipidemi, tümörler ve anemi yapabilirler. Ek olarak mikofenolat mofetil ve mikofenolat sodyum gastrointestinal problemlere sebebiyet verebilirken, sirolimus ve everolimus gibi mTOR (mamalian target of rapamisin) inhibitörleri hipertansiyon, akciğer ödemi, yara iyileşmesinde gecikme, eklem şikayetleri, ödem ve hipertrigliseridemiye sebep olabilir.

Çalışmamızda WBC, nötrofil, nötrofil/lenfosit oranı ve CRP değerlerinin böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu izlenmiştir (Tablo 10). Bu durum böbrek nakilli hastalarda kontrole göre proinflamatuvar sürecin daha aktif olduğunu olduğu göstermektedir. Bu sonuçlar da kronik böbrek hastalarında geleneksel olmayan KVH risk faktörlerinden inflamasyonun artmış oranda bulunduğunu desteklemektedir. Nötrofil/lenfosit oranı hipertansiyon ve kardiyovasküler mortalitede önemli belirleyici faktör olarak görülmektedir. Diğer çalışmalar nötrofil/lenfosit oranının kardiyovasküler hastalıklarda inflamasyonda arttığını ve prognoz göstergesi olarak kullanabileceğini göstermiştir (109, 110).

Hemoglobin değerleri açısından değerlendirildiğinde ise böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır (Tablo 10). Bu durum böbrek nakli hastalarında sürecin anemi gelişimi üzerindeki etkisini desteklemektedir.

Kemik metabolizmasında etkili olan PTH, 25-OH vitamin D, kalsiyum ve fosfor açısından gruplar değerlendirildiğinde; PTH ve ALP değerleri böbrek nakli grubunda kontrol grubundan daha yüksek, fosfor değerleri ise düşük saptanmıştır. Böbrek nakil sonrası dönemde üremik ortamın ortadan kalkması ile birlikte sekonder hiperparatiroidi bulgularında düzelme olması beklenir, bu düzelme ile birlikte üremik döneme kıyasla PTH ve ALP değerlerinde düşüş görülse bile normal sınırların üzerinde seyredebilir. Yine çalışmamızda olduğu gibi nakil sonrasında sekonder hiperparatiroidinin düzelmesi ile fosfor değerlerinde

düşme olabilir. Kalsiyum ve 25-OH vitamin D düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların glomerüler filtrasyon hızı (GFR) % 20-25 ml/dk' nın altına düşmedikçe serum fosfor dengesini sağlamakta ve normal sınırlarda tuttuğu bilinmektedir. Ancak, ilerleyen böbrek yetmezliği sürecinde serum PTH seviyesindeki artışa rağmen hastaların renal fonksiyonları kötüleştikçe normal fosfor dengesini sağlamak mümkün olamaz ve hiperfosfatemi gelişir (111, 112).

Gruplar açlık kan şekeri (AKŞ), lipid paneli, insülin değerleri açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca T.kolesterol, LDL, insülin, BMI ve bel çevresi değerlerinin kontrol grubunda böbrek nakli grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da yüksek izlenmiştir (Tablo 10). Bu sonuçlar kontrol grubuna alınan kişilerin metabolik sendroma yatkın olduğunu düşündürmüştür. CAVI'nin gruplar bazında değerlendirilmesinde bu durum dikkate alınacaktır.

Birçok çalışmada kardiyovasküler hastalığın prognozunun belirlenmesinde bir belirteç olarak arteriyel sertliğin önemi gösterilmiştir. Aort sertliği, mükümler ve elastik damarlarda plak veya tromboz oluşumundan önce oluşan yapısal değişikliklere dayanır. Bu nedenle kardiyovasküler olayları önlemek için arteriyel sertliği inceleyerek arteriyoskleroz derecesini tespit etmeye çalışmak anlamlıdır (42). CAVI ölçümü arteriyel sertlik varlığını belirlemek amacıyla kullanılan kolay, tekrarlanabilir, invazif olmayan bir yöntemdir. Covic ve arkadaşlarının çalışmasında 41 hemodiyaliz (HD) hastasına arteriyel sertlik ölçümü yapılmış, izlemde 20 hastaya böbrek nakli yapılmış ve bu grupta 3. aydan itibaren arteriyel sertliğin azaldığı, diyalize devam eden grupta ise herhangi bir iyileşme olmadığı gözlemlenmiştir (40).

Çalışmamızda ortalama CAVI değerleri en az iki yıllık böbrek nakilli hasta grubunda yaş ve cinsiyet bakımından benzer olan üremik olmayan kontrol grubundan yüksek saptansa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Üreticinin talimatlarına göre 8.0'dan küçük bir CAVI normal olarak kabul edildi ve 8.0 veya daha fazla bir CAVI, olası şüpheli arteriyoskleroz teşhisi şeklinde yorumlanmıştır. CAVI değeri 8.0 ve üzeri patolojik olarak kabul edilip gruplar değerlendirildiğinde kontrol grubunda 10 ve nakil grubunda 24 olmak üzere toplamda 34 kişinin patolojik CAVI değerine sahip olduğu tespit edilmiştir (Tablo 12). Yani patolojik CAVI değerine sahip kişilerin %70,60'ı nakil grubunda, %29,4'i ise kontrol grubunda olduğu saptanmıştır (0,077). Bu sonuçlara göre böbrek nakli sürecinin bir ölçüde arteriyel sertlik üzerine etkisinin devam ettiğini göstermektedir.

CAVI değeri yüksek olan kişiler böbrek nakli grubunda anlamlılık sınırına yakın yüksek saptanmıştır. Bu durum böbrek nakli ile renal fonksiyon düzelmesi ile endotelial disfonksiyonlarda bir miktar düzelmeler meydana geldiğini düşündürmektedir. Öte yandan böbrek nakli sonrasında sigaranın bırakılması ve üremik ortamın kalkması ve yaşam tarzı değişikliği özellikle beslenme açısından hastaların daha optimal düzeyde bulunmaları da CAVI değerlerinde düzelmeye yarayan önemli faktörler olarak gözükmektedir.

İlerleyen yaş ile birlikte hücreler arası madde elemanları ve düz kas hücreleri artar ve bu durum intimada kalınlaşma olur. Diğer bir görüş ise; yaşlanmanın kendisinin ateroskleroza yol açmasından daha çok kişinin diğer risk faktörleri ile temas süresinin artmasına bağlı olarak ateroskleroz riskini arttırdığıdır (113).

Çalışmamızda tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde CAVI değerlerinin demografik özelliklerden yaş, kan basıncı ve sigara maruziyet süresi ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Takaki ve ark., Okura ve ark. ve Kadota ve ark. CAVI'nin kan basıncıyla korele olduğunu bildirmiştir (114-116). Bu raporlar, kan basıncının kendisi ile arter duvarının sertliği arasındaki gerçek korelasyonu ortaya koymuştur. Klinik veriler CAVI'nin hipertansiyonun nedenlerini ve kan basıncını düşürücü ajanlar mekanizmasını ayırt edebileceğini göstermektedir. Hipertansiyonun nedenleri 3 kategoriye ayrılabilir: 1) Artmış kalp kası kontraksiyonu, 2) Periferik arterin direncinin artması, 3) Dolaşımdaki kan hacminin artması. CAVI'nin ikinci etkiyi yansıtması beklenmektedir; Bu nedenle CAVI'yi izlemek, hipertansiyonun nedenini açıklığa kavuşturmaya veya tanımlamaya katkıda bulunur (42). Bizim çalışmamızda da OAKB ile CAVI ölçümleri arasında hem böbrek nakli grubu hem de kontrol grubu birlikte değerlendirildiğinde anlamlı ve anlamlılık sınırına yakın pozitif korelasyon saptanması bu durumu desteklemektedir. Böbrek nakli grubu içinde yapılan yüksek CAVI (CAVI>8) ve düşük CAVI (CAVI<8) kıyaslanmasında yüksek riskli grupta yaş, SKB ve nabız basıncında anlamlı yükseklik saptanmıştır. Bu nedenle CAVI'nin ölçülmesi ve takip edilmesi ile hipertansiyon patogenezi erken tanısı ve hipertansiyon kontrolü daha iyi değerlendirilebilir.

Sigara içen kişilerde Kubozono ve ark. CAVI'nin yüksek olduğunu bildirmiştir (117). Serbest radikal üretimine yol açan sigara üremik hastalarda zaten yüksek olan lipid peroksidasyonunda artışa sebep olur. Epidemiyolojik veriler eski sigara içicilerinde geri

dönüşsüz aterosklerotik değişikliklerin de olduğunu bildirmektedir (118). Bizim çalışmamızda CAVI değerleri ile sigara maruziyet süresi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Aterosklerotik inflamatuvar parametrelerin A-FABP, MCP-1, FGF-21, FGF-23, s-Klotho, MMP-2, MMP-9 ve ANGPTL-2 nakil hastalarındaki arteriyel sertliğin klinik bulguları ve eşlik eden komorbid durumlar arasında ilişki saptanması durumunda prognoz öngörücü bir belirteç olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir. Çalışmamızda A-FABP, MCP-1, FGF-21, MMP-9 parametreleri böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek ve FGF-23 ise anlamlı düşük saptanmıştır.

Artmış serum FGF-21 düzeylerinin çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisi bildirilmiştir (83, 119). FIELD (*The Fenofibrate Intervention and Event Lowering Diabetes*) çalışması, FGF-21 in kardiyovasküler hastalığı erken tanımda kullanılacak biyomarker olduğunu belirtmiştir (19). Bununla birlikte, başka çalışmalarda FGF-21, lipid profili ve aterosklerotik hastalık arasındaki ilişki çelişkili sonuçlar göstermiştir (120, 121). Çalışmamızda FGF-21 in GFR ile negatif korelasyonunu tespit ettik. Bu durum kronik böbrek hastalığının kardiyovasküler hastalık açısından risk olduğunu tekrar desteklemiştir.

A-FABP olgun adipositlerin ve makrofajların sitoplazmasında bulunur ve metabolik yanıtlarda ve inflamatuvar süreçlerde rol oynar (7, 8). Dolaşımdaki FABP4 seviyelerinin yükselmesinin obezite, insülin direnci, diyabet, hipertansiyon, kardiyak disfonksiyon, ateroskleroz ve kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (122). Kronik böbrek hastalığı yanı sıra böbrek nakli hastalarında hastalığın her aşamasında periferik ve santral arter sertliği saptanmıştır. Arteriyel sertliğin kardiyovasküler prognoz üzerindeki etkisi yaygın olarak kabul edilmekle birlikte nakil sonrasında arteriyel sertliğin mekanizması ve remodeling biomarkerların kullanımları halen tartışmalıdır (123). Son dönem böbrek yetmezliği olan ve diyalize giden japon hastalarında yapılan retrospektif bir çalışmada serum A-FABP düzeyinin normalden 20 kat daha yüksek olduğunu ve yüksek riskli aterosklerotik durumlara sahip hastalarda yeni bir kardiyovasküler mortalite belirleyicisi olduğu düşünülmüştür (122). Yüksek serum A-FABP seviyeleri sadece yüksek CAVI değerlerine neden olan damarlardaki aterosklerotik değişime değil, aynı zamanda kardiyovasküler riski arttıran vasküler plaklardaki makrofajların inflamatuvar aktivitesine de yansiyabilir (123).

Çalışmamızda A-FABP, böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Ayrıca tüm kohortta GFR ile negatif korelasyon göstermektedir. Sonuçların daha önceki çalışmalar ile uyumlu olduğu izlenmiştir ve düşük böbrek fonksiyonu olanlarda artan A-FABP'nin ateroskleroza arttıran bir faktör olduğunu düşündürmektedir.

MCP-1 aterosklerotik lezyonların başlaması ve gelişimi açısından kritik bir role sahiptir. Ateroskleroz süreci esnasında intimada bulunan monositlerde ve makrofajlarda LDL birikim göstermektedir. Lipidlerin bu hücreler içinde birikmesi sonucu aterosklerotik lezyonların oluşmasına ve aterosklerotik lezyonların genişlemesine sebep olur (89). Birçok çalışma aterosklerozun inflamatuvar bir hastalık olduğunu göstermektedir. Monosit-kemoatraktan protein-1 (MCP-1) inflamatuvar sitokinlerin etkisi ile endotel hücrelerinden salınarak aterosklerozun erken döneminde monositleri damar duvarına göç ettirerek inflamatuvar reaksiyonları aktive ettiği ve kardiyovasküler hastalık ve renal hasar patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (21). MCP-1 ile metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı varlığı arasında bir ilişki olduğunu gösteren veriler artış göstermektedir (124, 125). Serum MCP-1'in unstabil koroner sendromlu bireylerde 10 ay içinde artmış miyokard infarktüsü veya ölüm riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (124). De Lemos ve arkadaşları, MCP-1'in ateroskleroz için geleneksel risk faktörleri ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (126). Hoogeveen ve arkadaşları ise serum MCP-1 konsantrasyonlarının ateroskleroz riskinde belirgin olarak artma ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (127).

Çalışmamızda MCP-1 böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Aldığımız kontrol grubunun bmi ve lipid profilinin daha yüksek olması nedeni ile metabolik sendroma yatkınlığı mevcuttu. Ancak çalışmamız sonucunda böbrek nakli grubunda anlamlı yüksek saptanan MCP-1 in GFR ile negatif korelasyonu renal hasarın ateroskleroz ve inflamasyon açısından etkisini bir kez daha vurgulamaktadır.

FGF-23, KBH' de artan ve kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu düşünülen belirteçdir. Lutsley ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 11639 katılımcı izlenmiş ve bu katılımcılar uzun süreli takip edilmiş. Normal böbrek fonksiyonlarına sahip hastalarda da yükselmiş serum FGF-23 düzeylerinin KAH, kalp yetmezliği ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu saptanmış (128). Xiao ve arkadaşları tarafından yapılan bir metaanaliz, 14 prospektif kohort çalışması alınarak genel popülasyonda, erken evre KBH, ileri evre KBH, HD, DM, KAH ve stabil nakil hastalarında yapılmış. FGF-23 yüksekliğinin KVH'ta %21,

kardiyovasküler mortalitede %24, tüm nedenlere bağlı ölümden %34, iskemik SVO'da %15 ve kalp yetmezliği riskinde %30 artışa neden olduğu izlenmiştir (129). Böbrek naklinden sonra gelişen KVH'nin nedeni ile ilgili de çalışmalar yapılmıştır. Nakil ile birlikte üremik durum, trombosit aktivitesi ve endotelial disfonksiyonun düzelmesi ve mikroi inflamasyonun azalması ile birlikte kardiyovasküler olaylarda azalma beklenir (130-132). Çalışmamızda da FGF-23 ün böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre düşük saptanması nakil ile birlikte üreminin azalması, endotelial disfonksiyonda düzelme ve mikroi inflamasyonun azalması ile birlikte nakil sonrası gelişen arteriyel sertliğin azalması ile ilişkili olabilir. Bu durumun KBH hastaları ve böbrek nakli hastalarında daha ayrıntılı değerlendirilmesi bu konu açısından daha aydınlatıcı olacaktır. Ayrıca FGF-23 ün diğer KVH risk faktörleri de göz önünde bulundurularak değerlendirilmesi önerilir.

Klotho geni, yaşlanma baskılayıcı gen olarak bilinmekle birlikte bu gen trans membran bir proteini kodlar. Klotho geninden kodlanan trans membran proteinin dış kısmı kanla temas eder ve dolaşıma katılır. Vasoprotektif bir hormon olarak işlev yapar. Klotho düzeylerinin düşmesi aterosklerotik hastalıklarla ilişkili olduğu bulunmuştur (67). Klotho, endotelde nitrik oksit üretiminde (133, 134), endotel bütünlüğünün korunması ve permeabilitesinin düzenlenmesinde rol oynar (135).

Hem Klotho hem de FGFR, paratiroid bezlerinde de salınır ve FGF-23'ün PTH sekresyonunu düzenleyebileceğini düşündürmektedir. Bu durumu desteklemek için, in vitro elde edilen veriler FGF-23'ün PTH mRNA transkripsiyonunu ve protein salınımını doz bağımlı bir şekilde azalttığını düşündürür (136). Normal Klotho ve FGFR ekspresyonunun bulunduğu fizyolojik ortamlarda FGF-23, PTH üretimini azaltır, paratiroid kalsiyum-uyarı reseptörünün ve D vitamini reseptörünün ekspresyonunu artırarak hücre proliferasyonunu azaltır (137). Çalışmamızda tüm kohortta yaptığımız analizde FGF-23 ile PTH ile negatif korelasyon saptadık. Bu durum önceki çalışmaları desteklemektedir.

Çalışmamızda tüm kohortta klotho ve ortalama cavi değerleri negatif korelasyon göstermektedir. Düşük klotho seviyeleri arteriyel sertlik gibi vasküler disfonksiyonla ilişkilidir. Serum Klotho'nun ateroskleroz ve endotel disfonksiyonuna karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu düşünülmüştür. Klotho seviyesini korumak veya yükseltmek için terapötik yaklaşımların KBH ve böbrek nakli hastalarında faydalı olup olmayacağı ile ilgili çalışmalar yapılabilir.

Fizyolojik ve patolojik vasküler remodelling, matriks metalloproteinazlarına olan ilgiyi açıklayan, ekstrasellüler matriksin bozulmasını ve yeniden düzenlenmesini gerektirir. MMP-2 ve MMP-9'nin aktiviteleri KBH, diyabet ve koroner arter hastalığının ilerlemesi ile ilgili yakından ilişkilidir (138). MMP-2 ve MMP-9'un bazal membran hasar spektrumu boyunca akut ve kronik böbrek hasarına, tübüler atrofiye, fibrozise ve doğrudan böbrek yetmezliğine karıştığı gösterilmiştir (139, 140).

MMP'lerin de nakledilen böbreğin hasarında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Kronik antikor aracılı reddi olan hastalarda MMP'ler artar ve MMP'lerin fibrotik böbrek hastalıklarındaki rolü nedeniyle, nakledilen böbreğin kronik allogreft nefropatisi için olası bir ortak yol olduğu öne sürülmüştür (141). MMP'lar aynı zamanda koroner arter hastalığının progresyonunda rolü olan ECM sentez ve yıkımı arasındaki dengenin bozulmasında yer alan proteolitik enzimlerdir. Wu ve ark. (142) MMP-9 düzeylerinin KAH grubunda kontrol grubuna göre arttığını gösterdiler ve Tan ve ark. (143) karotid ateroskleroz ciddiyeti ile serum MMP-9 düzeylerinin arttığını bildirdiler.

Koroner arter hastalarında biyobelirteç olarak düşünülmekte olan MMP-2 ve MMP-9 düzeyleri çalışmamızda böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre sırasıyla anlamlılık sınırına yakın ve anlamlı yüksek saptanmıştır. MMP-2 ve MMP-9 düzeylerinin nakil hastalarında tespiti ateroskleroz gelişimi açısından ve greft rejeksiyonları açısından erken tanıda yardımcı olabilir.

Anjiyopietin benzeri bir aileye ait sekrete edilmiş bir glikoprotein olan ANGPTL2, yeni bir proinflamatuvar mediatördür. Endotel hücrelerinde otokrin / parakrin yolu ile endotel disfonksiyonunu, aterosklerozu ve enflamasyonu başlatır. Genel popülasyonda, yüksek ANGPTL2 seviyeleri düşük böbrek fonksiyonu ve artan KVH riski ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte anlamlı farklılık saptanmamıştır. Nakil öncesi ve nakil sonrası yapılan bir çalışma etkinlik açısından daha yol gösterici olabileceği düşünülmüştür.

Stevinkel ve ark. (2000) tarafından ilk olarak ortaya atılan MIA sendromunu, SDBY hastalarında serum proinflamatuvar düzeylerindeki artış ve bu hastalarda sıklıkla görülen malnütrisyon ve ateroskleroz arasındaki ilişki oluşturmaktadır (144, 145). Renal replasman tedavisi, renal bakım ve diyaliz tedavisi ile ilgili gelişmeler bu hastalarda yaşam beklentisini artıran etkili ve iyi tolere edilen yöntemler olarak bilinmektedir (146).

Tedavilerdeki gelişme ve iyileşmeye rağmen SDBY hastalarındaki mortalite göstergelerinin ve mortalitenin yüksek olması MIA sendromunun bileşenleri ile ilişkilendirilmiştir (147, 148). Wang H. ve Mitch E. tarafından KBH'da kas kaybının mekanizmalarının yer aldığı bir çalışmada KBH hastalarındaki tedavi sürecinin bir parçası olarak protein alımının azaltılması, kronik inflamatuvar sürece bağlı malnutrisyon, hemodiyalize bağlı protein üretiminin azalması, üremiye bağlı hücrel protein yıkımı, proteaz aktivasyonu, proinflamatuvar sitokin etkisi ile kas yıkımı ve metabolik asidoz potansiyel mekanizmalar olarak suçlanmıştır (149). Çalışmamızda aterosklerotik inflamatuvar parametrelerden A-FABP, FGF-21, Klotho, ANGPTL-2, MMP-2, MMP-9 ve MCP-1 ile bmi ve fosfor değerlerinin negatif korelasyonunu saptadık. Ayrıca FGF-23, FGF-21, Klotho, ANGPTL-2, MMP-2, MMP-9 ve MCP-1 ile LDL kolesterol değerlerinin negatif korelasyonunu saptadık. Bu durum KBH'da mevcut olan kronik proinflamatuvar ve aterosklerotik süreçten kaynaklanan malnütrisyonun inflamasyon sürecini artırıcı etkisine işaret edebilir.

Günümüzde en seçkin renal replasman tedavi yöntemi böbrek naklidir. Sağkalım avantajının önemli bir nedeni uzun dönemde kardiyovasküler hastalık progresyonunda yavaşlama ve mortalitenin azalmasıdır (150). Bununla birlikte renal transplant alıcılarında yıllık kardiyovasküler ölüm riski halen genel popülasyondan 50 kat fazladır (151).

Çalışmamızda arteriyel sertliğin bir ölçüsü olan kardiy-ayak bileği vasküler indeksi (CAVI)'nin yapısal kalp hastalığı olmayan böbrek nakli ve kontrol grubundaki bireylerde sol ventrikül (LV) fonksiyonu ve yapısının ilişkisini değerlendirdik.

Genel popülasyonda, SDBY ve böbrek nakli hastalarında çeşitli non-invaziv yöntemlerle değerlendirilen arterial sertlik ölçümlerinin sol ventrikül hipertrofisi (SVH), endotel disfonksiyonu (ED) gibi KV hastalık bulguları ile ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir (152-155). Ancak böbrek nakli hastalarında LV fonksiyonu ve CAVI ilişkisinin araştırıldığı bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızın sonuçları dikkat çekicidir.

Kronik böbrek yetmezliğinde kardiyak değişiklik erken dönemde başlamaktadır. İlk yıllardan itibaren sol ventrikülün hem volümünde hem de kitlesinde değişiklikler başlamaktadır (156). Bu sol ventrikül geometrisinde değişiklik kronik böbrek yetmezliği sürecinde normal sol ventrikül volümünün eşlik ettiği konsantrik sol ventrikül hipertrofisinden dilate sol ventrikül ile seyreden eksantrik sol ventrikül hipertrofisine doğru

ilerlemektedir. Bu sürecin sonunda da sistolik disfonksiyonun eşlik ettiği ciddi sol ventrikül dilatasyonu gelişmektedir (156).

Çalışmamızda böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre LV mass indeksi, RWT ve LV end sistolik volüm indeksi parametrelerini anlamlı yüksek saptadık. Bu durum böbrek nakli hastalarında üremik ortam kısmen düzelmiş olsa da KBH spektrumunda kardiyak disfonksiyon sürecinin devam ettiğini ve bununla birlikte kardiyovasküler risklerin de devam ettiğini göstermektedir.

Ekokardiyografik olarak sol ventrikül ölçümleri kadar atriyal ölçümler de kardiyak fonksiyon hakkında bilgi vermektedir. Hastanın artmış volüm yükü ile birlikte erken dönemde diyastolik disfonksiyonu hakkında bilgi verir (157). Çalışmamızda LA hacmi ve LAVI parametreleri böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Sol atriyum volümü hem diyastolik disfonksiyon hem de sistolik disfonksiyon ile yakın ilişkilidir. Sol atriyum volümünde artış aynı zamanda bazı riskleri de beraberinde getirmektedir. Bunlar arasında özellikle atriyal fibrilasyon ve bunun dışında sol atriyum volümünde artışa bağlı gelişebilecek kan akımında staza yatkınlık ve bunun sonucunda da trombüs ve emboli riskinde artış görülmektedir. Bu mortalite ve morbidite riskinde artışa neden olmaktadır ve transplantasyon sonrasında da risk teşkil eder. Bu nedenle kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda sol atriyum volümünün önemi dikkate alınmalıdır.

Sol ventrikül kitle artışı ile birlikte miyokardiyal fibrozis gelişmektedir. Sol ventrikülde artan basınç ve volüm yükü sonrası ventrikül kitlesinde artış, ve sonrasında gelişen miyokardiyal fibrozis sonucunda diyastolik disfonksiyon görülmektedir. Kronik böbrek yetmezliğinde diyastolik disfonksiyon normal popülasyona göre daha fazla görülmektedir (158). Foley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RRT başlangıcındaki hastaların %74'ünde SVH, %32'sinde SV dilatasyonu, %15'inde de SV sistolik fonksiyon bozukluğu gözlenmiştir (3). Yapılan ekokardiyografik bir çalışmada 100 HD hastasında diyastolik disfonksiyon özellikleri incelenmiştir. Hastaların %86'sında diyastolik disfonksiyon tespit edilmiştir. Diyastolik disfonksiyonu olan hastaların %52'sinin anormal relaksasyon paternli, %21'nin psödo-normal paternli ve %13'ünün de restriktif paternli olduğu belirlenmiştir (159). Çalışmamızda E/e' parametresinin değerlerini böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptadık. Nakil ile birlikte üreminin düzeltilmesi, sıvı yükünün azaltılması ve av fistülün kapatılması ile sistolik fonksiyonlarda

düzelme ve sol ventriküler hipertrofi ve dilatasyonda gerileme beklense de halen sağlıklı popülasyona göre daha yüksek riskin devam ettiğini işaret etmektedir.

Arteriyel strain ve arteriyel çap değişimi ile ölçülen aortik sertliğin stroke ile kardiyovasküler mortalite ve normotansif hastalarda ileride hipertansiyon gelişiminin prediktörü olabileceği konusunda literatürde çalışmalar mevcuttur (160, 161). Sigara, HT, DM, fiziksel inaktivite gibi geleneksel KVH risk faktörlerine, immüsupresif ilaçlar ve NODAT (New Onset Diabetes) gibi transplant ilişkili risk faktörlerinin de eklenmesiyle böbrek naklinin kardiyovasküler sistem üzerindeki olumlu etkisi azalır (162-164). Çalışmamızda arteriyel strain parametresinin değerlerini böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılık sınırına yakın düşük saptadık. Bu durum nakil sonrasında kardiyovasküler risklerin devam ettiğini göstermekle birlikte transplant sonrası endotelial iyileşme açısından düşündürücüdür.

Çalışmamızda gruplar arasında ejeksiyon fraksiyonları (LV EF) na baktığımızda daha önceden bilinen kardiyak disfonksiyonu olanlar çalışmaya dahil edilmediğinden dolayı her iki grupta EF ortalamaları düşük bulunmamıştır.

Çalışmamızda tüm kohortta CAVI nin LV mass indeksi, LV end sistolik volüm indeksi ve E/e' parametreleri ile anlamlı pozitif korelasyonunu saptadık. Gruplar ayrı olarak ele alındığında kontrol grubunda CAVI ile LV mass indeksi, RWT ve E/e' nin anlamlı pozitif korele iken, nakil grubunda CAVI ile LV mass indeksi, RWT, LA hacmi, LAVI ve E/e' anlamlı pozitif korele saptandı. Ayrıca böbrek nakli grubunu yüksek ve düşük CAVI skoru olarak grupladığımızda yüksek CAVI skoru grubunda LV mass indeksi, RWT, LA hacmi ve LAVI, E/e' parametrelerinde pozitif korelasyon, arteriyel strain parametresinde ise negatif korelasyon saptadık. Elde ettiğimiz sonuçlar artmış CAVI'nin arteriyel sertlik ve diyastolik disfonksiyon ile korelasyonunu desteklemektedir. Bu da nakil sonrası üremide anlamlı düzelmeye rağmen devam eden aterosklerotik sürecin halen kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından risk taşıdığını göstermektedir. Kronik böbrek yetmezliği ve böbrek nakli hasta sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Bu hasta popülasyonunda hem mortalite hem de morbiditede en önemli sebep kardiyovasküler olaylardır. Bu nedenle kardiyak disfonksiyonun daha kolay yöntemlerle ve erken dönemde saptanabilmesi istenen bir sonuçtur. Elde ettiğimiz sonuçlar, ekokardiyografik ölçülen diyastolik disfonksiyon ile CAVI ile ölçülen arteriyel sertlik arasındaki ilişkiye dikkat çekmektedir. Yüksek CAVI değerleri olan hastaların

diyastolik disfonksiyon açısından ileri ekokardiyografik incelemelerinin yapılması önerilir. Ayrıca arteriyel sertlik için göstergeler ve tedavi yöntemleri oluşturmak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Arteriyel sertlik yaşla ve yüksek kan basıncı varlığında artar (165). Ayrıca Montanaro ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ise böbrek transplantasyonu alıcılarında sol ventriküler hipertrofi prevalansı 2 yıllık takip sonrasında %78'den %44'e gerilemiş ve bu gerileme ile en önemli korelasyonun 24 saat ayaktan kan basıncı değerlendirmesi olduğu ortaya konmuştur (166). Çalışmamızda tüm kohortta ve hem böbrek nakli grubunda hem de kontrol grubunda LV mass indeksi ile E/e' nin yaş ve SKB ile birlikte pozitif korelasyon gösterdiğini, arteriyel strain in yine tüm kohortta ve her iki grupta yaş ile negatif korelasyon gösterdiğini tespit ettik. Bu durum transplantasyon sonrasında kan basıncı kontrolünün arteriyel sertlik üzerine olumlu etkiye sahip olacağını desteklemektedir.

LV diyastolik disfonksiyonu ile arteriyel sertlik arasında bir ilişki olduğu, özellikle metabolik sendrom gibi subklinik kardiyovasküler hastalıkları bulunan hastalarda bildirilmiştir.(167-173). Arteriyel strain parametresinin kontrol grubunda BMI ile negatif korelasyonunu ve E/e' parametresi ile pozitif korelasyonunu saptadık. Ayrıca kontrol grubunda LV mass indeksi ve E/e' parametrelerinin AKŞ değeri ile pozitif korelasyonu, böbrek nakli grubunda LV end sistolik volüm indeksi parametresi ile LDL kolesterol değeri ile pozitif korelasyonu izlenmiştir. Bu bulgular metabolik sendromun diyastolik disfonksiyon üzerindeki etkisini aydınlatmaya yardımcı olabilir.

Çalışmamızda tüm gruplar bazında yapılan bağımsız risk faktörleri olan yaş, CKD-EPI GFR, E/e', klotho, OAKB, sigara maruziyeti, CRP ve LV mass indeksi parametrelerinin ele alındığı çoklu doğrusal regresyon analizlerinde yüksek E/e' ve düşük klotho parametrelerinin CAVI'yi belirleyen bağımsız değişkenler olduğu saptanmıştır. (Tablo 22). Böbrek nakli grubu ve kontrol grubunda ayrı ele alınarak yapılan çoklu doğrusal regresyon analizlerinde böbrek nakli grubunda yine yüksek E/e' ve düşük klotho parametrelerinin CAVI'yi belirleyen bağımsız değişkenler olduğu saptanmıştır.

Düşük klotho düzeylerinin aterosklerotik hastalıklarla ilişkili olduğu saptanmıştır (67). Bizim çalışmamızda da düşük klotho parametresi CAVI nin bağımsız prediktörü olarak tespit edilmiş olması dikkat çekicidir.

Yine tüm kohortta yapılan analizde yaş, CKD-EPI GFR, E/e', klotho, OAKB, CRP ve LV mass indeksi parametrelerinin ele alındığı çoklu doğrusal regresyon analizlerinde yaş, CKD-EPI-GFR ve LV mass indeksi parametrelerinin CAVI'yi belirleyen bağımsız değişkenler olduğu saptanmıştır.(Tablo 24). Gruplar ayrı değerlendirildiğinde böbrek nakli grubunda yaş, LV mass indeksi parametrelerinin CAVI yi belirleyen bağımsız değişkenler olduğu, düşük klotho değerinin ise sınırdan anlamlı bağımsız değişken olduğu saptanmıştır. (p=0,067). Kontrol grubunda ise yaş, CKD-EPI-GFR ve CRP parametrelerinin CAVI'yi belirleyen bağımsız değişkenler olduğu saptanmıştır.

Bu çalışma böbrek nakli sonrası hastalarda CAVI ile belirlenen arteriyel sertlik ve kardiyak diyastolik disfonksiyonun böbrek nakli sonrasında da devam ettiğini göstermektedir. Bu nedenle, başarılı bir böbrek transplantasyonundan sonra bile, yakın kardiyovasküler sistem takibi ve risk faktörlerinin kontrolü önerilmektedir. Böbrek nakli sonrasında renal fonksiyonun optimal düzeyde korunmaya çalışılması özellikle kan basıncının sıkı regülasyonu, sigara kullanımının terk edilmesi ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrolü yanı sıra s-klotho düzeyini yükseltmeye yönelik potansiyel girişimler bu hastalarda artmış kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltmaya yardımcı olabilir.

6. SONUÇ

1. CAVI değeri 8.0 ve üzeri patolojik olarak kabul edilip değerlendirme yapıldığında patolojik CAVI değerine sahip kişilerin %70,60'ının böbrek nakli grubunda, %29,40'ının ise kontrol grubunda olduğu saptandı.
2. Nötrofil/lenfosit oranı böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı.
3. A-FABP, MMP 9, MCP-1, FGF-21 düzeyleri böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. FGF-23 düzeyleri kontrol grubunda böbrek nakli grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. ANGPTL-2 ve s-Klotho düzeylerinde ise gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Tüm kohort analizinde A-FABP, ANGPTL-2, MMP 9, MMP 2, MCP-1, FGF-21 ve s-Klotho ile bmi arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı.
4. LV mass indeksi, RWT, LV end sistolik volüm indeksi, LA hacmi, LAVI, ve E/e' ölçümleri böbrek nakli grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı.
5. Tüm kohort analizinde CAVI değerlerinin demografik özelliklerden yaş, SKB, DKB, OAKB, nabız basıncı, CRP ve sigara maruziyet süresi ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği saptandı. Tüm kohort analizinde CAVI değerlerinin ekokardiyografik parametrelerden LV mass indeksi, LV end sistolik volüm indeksi ve E/e' ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği saptandı. Tüm kohort analizinde CAVI değerlerinin s-Klotho ile sınırda anlamlı negatif korelasyon gösterdiği saptandı. Böbrek nakli grubunda CAVI değerleri ile yaş, SKB, DKB, OAKB, nabız basıncı, LV mass indeksi, RWT, LV end sistolik volüm, LA hacmi, LAVI ve E/e'nin anlamlı pozitif korelasyonu saptandı. Kontrol grubunda CAVI değerleri ile yaş, DKB, OAKB, sigara maruziyeti, CRP, PTH, LV mass indeksi, RWT ve E/e' nin anlamlı pozitif korelasyonu saptanırken, s-Klotho ile sınırda anlamlı pozitif korelasyon ve Arteriyel strain ile sınırda anlamlı negatif korelasyon saptandı.
6. Yüksek CAVI skoru (≥ 8) olan böbrek nakli hastalarında demografik özelliklere göre yaş, SKB ve nabız basıncı ölçümleri düşük CAVI skoru (< 8) olan böbrek nakli hastalarına göre anlamlı yüksek saptandı. Yüksek CAVI skoru (≥ 8) olan böbrek nakli hastalarında eko ölçümlerinden LV mass, LV mass indeksi, RWT, LA hacmi, LAVI ve E/e' açısından düşük CAVI skoru (< 8) olan böbrek nakli hastalarına göre anlamlı yüksek saptandı. Arteriyel strain ölçümleri ise yüksek CAVI skoru olan böbrek nakli

hastalarında düşük CAVI skoru olan böbrek nakli hastalarına göre anlamlı düşük saptandı.

7. Tüm kohort analizinde LV mass indeksi, LV end sistolik volüm indeksi, Arteriyel strain ve E/e' ölçümlerinde yaş ile anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Tüm kohort analizinde LV mass indeksi ve E/e' ölçümleri ile SKB, DKB, OAKB ve üre değerleri arasında anlamlı korelasyon saptandı. Tüm kohort analizinde sigara maruziyeti ile Arteriyel strain ölçümleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanırken, sigara maruziyeti ile E/e' ölçümleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Hem böbrek nakli grubunda hem de kontrol grubunda LV mass indeksi ve E/e' ölçümleri ile CAVI ve SKB arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Kontrol grubunda Arteriyel strain ölçümleri ile bmi, sigara maruziyeti ve SKB arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı.
8. Tüm kohortta yapılan çoklu doğrusal regresyon analizlerinde yaş, CKD-EPI GFR, E/e', s-Klotho, OAKB, sigara maruziyeti, CRP ve LV mass indeksi bir model olarak değerlendirildiğinde; yüksek E/e' ve düşük s-Klotho CAVI'yi belirleyici olarak saptandı.
9. Tüm kohortta yapılan çoklu doğrusal regresyon analizlerinde yaş, CKD-EPI GFR, E/e', s-Klotho, OAKB, CRP ve LV mass indeksi bir model olarak değerlendirildiğinde; yaş, CKD-EPI GFR ve LV mass indeksi CAVI'yi belirleyici olarak saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. Sarnak M, Coronado B, Greene T, Wang S, Kusek J, Beck G, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clinical Nephrology*. 2002;57(5):327-35.
2. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *The Lancet*. 2000;356(9224):147-52.
3. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney International*. 1995;47(1):186-92.
4. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Brzozowska-Kiszka M, Styczkiewicz K, Styczkiewicz M, et al. Ascending aortic, but not brachial blood pressure-derived indices are related to coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2004;176(1):151-5.
5. Dursun, B., Dursun, E., Suleymanlar, G., Ozben, B., Capraz, I., Apaydin, A., & Ozben, T. (2008). Carotid artery intima-media thickness correlates with oxidative stress in chronic haemodialysis patients with accelerated atherosclerosis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23(5), 1697-1703.
6. Sun C-K. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as an indicator of arterial stiffness. *Integrated Blood Pressure Control*. 2013;6:27.
7. Makowski L, Hotamisligil GkS. Fatty acid binding proteins—the evolutionary crossroads of inflammatory and metabolic responses. *The Journal of Nutrition*. 2004;134(9):2464-8.
8. Krušinová E, Pelikánová T. Fatty acid binding proteins in adipose tissue: a promising link between metabolic syndrome and atherosclerosis? *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2008;82:127-34.
9. Yeung D, Xu A, Cheung C, Wat N, Yau M, Fong C, et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein levels were independently associated with carotid atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2007;27(8):1796-802.
10. Desjardins M-P, Thorin-Trescases N, Sidibé A, Fortier C, De Serres SA, Larivière R, et al. Levels of angiotensin-like-2 are positively associated with aortic stiffness and mortality after kidney transplantation. *American Journal of Hypertension*. 2017;30(4):409-16.

11. Renzaho AM, Halliday JA, Nowson C. Vitamin D, obesity, and obesity-related chronic disease among ethnic minorities: a systematic review. *Nutrition*. 2011;27(9):868-79.
12. Borst MH, Vervloet MG, ter Wee PM, Navis G. Cross talk between the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;22(9):1603-9.
13. Moe SM, Chen NX. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;19(2):213-6.
14. Levin A, Bakris G, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams L, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney International*. 2007;71(1):31-8.
15. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, Hasegawa H, Takeuchi Y, Fujita T, et al. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *The Journal of Clinical Investigation*. 2004;113(4):561-8.
16. Memon F, El-Abbadi M, Nakatani T, Taguchi T, Lanske B, Razzaque MS. Does Fgf23–klotho activity influence vascular and soft tissue calcification through regulating mineral ion metabolism? *Kidney International*. 2008;74(5):566-70.
17. Imura A, Tsuji Y, Murata M, Maeda R, Kubota K, Iwano A, et al. α -Klotho as a regulator of calcium homeostasis. *Science*. 2007;316(5831):1615-8.
18. Kharitonov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *The Journal of Clinical Investigation*. 2005;115(6):1627-35.
19. Ong K-L, Januszewski AS, O'Connell R, Jenkins AJ, Xu A, Sullivan DR, et al. The relationship of fibroblast growth factor 21 with cardiovascular outcome events in the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes study. *Diabetologia*. 2015;58(3):464-73.
20. Eltzschig HK, Collard CD. Vascular ischaemia and reperfusion injury. *British Medical Bulletin*. 2004;70(1):71-86.
21. Deo R, Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Neto JdPM, Morrow DA, et al. Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1, traditional cardiovascular risk factors, and subclinical atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(9):1812-8.

22. Tumor Z, Shimizu H, Enomoto A, Miyazaki H, Niwa T. Indoxyl sulfate upregulates expression of ICAM-1 and MCP-1 by oxidative stress-induced NF- κ B activation. *American Journal of Nephrology*. 2010;31(5):435-41.
23. Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease'. *Kidney International*. 2013;84(3):622-3.
24. YENİÇERİOĞLU Y. Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Nephrology-Special Topics*. 2008;1(2):1-5.
25. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey—the CREDIT study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;26(6):1862-71.
26. Eknoyan G, Levin NW. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
27. Dantes R, Mu Y, Belflower R, Aragon D, Dumyati G, Harrison LH, et al. National burden of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections, United States, 2011. *JAMA Internal Medicine*. 2013;173(21):1970-8.
28. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2015. TC Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu. İstanbul: Türk Nefroloji Derneği; 2016.
29. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Berkoben M, Heyka R, Kaufman A, et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney International*. 2004;65(6):2380-9.
30. London GM, Drüeke TB. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney International*. 1997;51(6):1678-95.
31. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2003;23(4):554-66.
32. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2005;25(5):932-43.
33. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 1998;32(5):S112-S9.

34. Giachelli CM. Vascular calcification mechanisms. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004;15(12):2959-64.
35. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003;18(9):1731-40.
36. Guérin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2000;15(7):1014-21.
37. Passauer J, Büssemaker E, Lassig G, Gross P. Kidney transplantation improves endothelium-dependent vasodilation in patients with endstage renal disease. *Transplantation*. 2003;75(11):1907-10.
38. Parfrey PS, Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Murray DC, Barre PE, et al. Impact of renal transplantation on uremic cardiomyopathy. *Transplantation*. 1995;60(9):908-14.
39. Carrero JJ, Stenvinkel P. Persistent inflammation as a catalyst for other risk factors in chronic kidney disease: a hypothesis proposal. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4(Supplement 1):S49-S55.
40. Covic A, Goldsmith D, Gusbeth-Tatomir P, Buhaescu I, Covic M. Successful renal transplantation decreases aortic stiffness and increases vascular reactivity in dialysis patients. *Transplantation*. 2003;76(11):1573-7.
41. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2006;13(2):101-7.
42. Shirai K, Hiruta N, Song M, Kurosu T, Suzuki J, Tomaru T, et al. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2011;1105300383-.
43. Kubota Y, Maebuchi D, Takei M, Inui Y, Sudo Y, Ikegami Y, et al. Cardio-Ankle Vascular Index is a predictor of cardiovascular events. *Artery Research*. 2011;5(3):91-6.
44. Asmar R. Arterial stiffness and pulse wave velocity. *Clinical Applications*. 1999:57-88.
45. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp M, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke. *Circulation*. 2006;113(5):657-63.

46. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *American Journal of Hypertension*. 2002;15(5):426-44.
47. Koizumi M, Shimizu H, Shimomura K, Oh S, Tomita Y, Kudo T, et al. Relationship between hyperinsulinemia and pulse wave velocity in moderately hyperglycemic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2003;62(1):17-21.
48. Ter Avest E, Holewijn S, Bredie SJ, Van Tits LJ, Stalenhoef AF, De Graaf J. Pulse wave velocity in familial combined hyperlipidemia. *American Journal of Hypertension*. 2007;20(3):263-9.
49. Tanaka H, Munakata M, Kawano Y, Ohishi M, Shoji T, Sugawara J, et al. Comparison between carotid-femoral and brachial-ankle pulse wave velocity as measures of arterial stiffness. *Journal of Hypertension*. 2009;27(10):2022-7.
50. Lemogoum D, Flores G, Van den Abeele W, Ciarka A, Leeman M, Degaute JP, et al. Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of arterial stiffness during beta-adrenergic stimulation. *Journal of Hypertension*. 2004;22(3):511-7.
51. Hayashi K, Handa H, Nagasawa S, Okumura A, Moritake K. Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries. *Journal of Biomechanics*. 1980;13(2):175-84.
52. Kawasaki T, Sasayama S, Yagi S-I, Asakawa T, Hirai T. Non-invasive assessment of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries. *Cardiovascular Research*. 1987;21(9):678-87.
53. Nye E. The effect of blood pressure alteration on the pulse wave velocity. *British Heart journal*. 1964;26(2):261.
54. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank J, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *Journal of Hypertension*. 2012;30(3):445-8.
55. Hasegawa M. Fundamental research on human aortic pulse wave velocity. *Jikei Medical Journal*. 1970;85:742-60.
56. Hasegawa M, Arai C. Clinical estimation of vascular elastic function and practical application. *Connective Tissue*. 1995;27:149-57.
57. Kotani K, Miyamoto M, Taniguchi N. Clinical significance of the cardio-ankle vascular index (CAVI) in hypertension. *Current Hypertension Reviews*. 2010;6(4):251-3.

58. Bramwell JC, Hill AV. The velocity of pulse wave in man. *Proceedings of the Royal Society of London Series B, Containing Papers of a Biological Character*. 1922;93(652):298-306.
59. Izuhara M, Shioji K, Kadota S, Baba O, Takeuchi Y, Uegaito T, et al. Relationship of cardio-ankle vascular index (CAVI) to carotid and coronary arteriosclerosis. *Circulation Journal*. 2008;0809160082-.
60. Ichihara A, Yamashita N, Takemitsu T, Kaneshiro Y, Sakoda M, Kurauchi-Mito A, et al. Cardio-ankle vascular index and ankle pulse wave velocity as a marker of arterial fibrosis in kidney failure treated by hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2008;52(5):947-55.
61. Riminucci M, Collins MT, Fedarko NS, Cherman N, Corsi A, White KE, et al. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *The Journal of Clinical Investigation*. 2003;112(5):683-92.
62. Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiological Reviews*. 2012;92(1):131-55.
63. Bai X-Y, Miao D, Goltzman D, Karaplis AC. The autosomal dominant hypophosphatemic rickets R176Q mutation in fibroblast growth factor 23 resists proteolytic cleavage and enhances in vivo biological potency. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(11):9843-9.
64. Larsson T, Marsell R, Schipani E, Ohlsson C, Ljunggren Os, Tenenhouse HS, et al. Transgenic mice expressing fibroblast growth factor 23 under the control of the $\alpha 1$ (I) collagen promoter exhibit growth retardation, osteomalacia, and disturbed phosphate homeostasis. *Endocrinology*. 2004;145(7):3087-94.
65. Shimada T, Urakawa I, Yamazaki Y, Hasegawa H, Hino R, Yoneya T, et al. FGF-23 transgenic mice demonstrate hypophosphatemic rickets with reduced expression of sodium phosphate cotransporter type IIa. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2004;314(2):409-14.
66. Bai X, Miao D, Li J, Goltzman D, Karaplis AC. Transgenic mice overexpressing human fibroblast growth factor 23 (R176Q) delineate a putative role for parathyroid hormone in renal phosphate wasting disorders. *Endocrinology*. 2004;145(11):5269-79.
67. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. 1997;390(6655):45.

68. Tsujikawa H, Kurotaki Y, Fujimori T, Fukuda K, Nabeshima Y-I. Klotho, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system. *Molecular Endocrinology*. 2003;17(12):2393-403.
69. Hu MC, Shi M, Zhang J, Quiñones H, Griffith C, Kuro-o M, et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;22(1):124-36.
70. Kirkpantur A, Balci M, Gurbuz OA, Afsar B, Canbakan B, Akdemir R, et al. Serum fibroblast growth factor-23 (FGF-23) levels are independently associated with left ventricular mass and myocardial performance index in maintenance haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;26(4):1346-54.
71. Evenepoel P, Meijers BK, de Jonge H, Naesens M, Bammens B, Claes K, et al. Recovery of hyperphosphatemia and renal phosphorus wasting one year after successful renal transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3(6):1829-36.
72. Bhan I, Shah A, Holmes J, Isakova T, Gutierrez O, Burnett S-A, et al. Post-transplant hypophosphatemia: tertiary ‘hyper-phosphatemia’? *Kidney International*. 2006;70(8):1486-94.
73. Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M, Itoh N. Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression*. 2000;1492(1):203-6.
74. Iglesias P, Selgas R, Romero S, Diez JJ. Biological role, clinical significance, and therapeutic possibilities of the recently discovered metabolic hormone fibroblastic growth factor 21. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(3):301-9.
75. Ito S, Kinoshita S, Shiraishi N, Nakagawa S, Sekine S, Fujimori T, et al. Molecular cloning and expression analyses of mouse β klotho, which encodes a novel Klotho family protein. *Mechanisms of Development*. 2000;98(1-2):115-9.
76. Ogawa Y, Kurosu H, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, Goetz R, et al. β Klotho is required for metabolic activity of fibroblast growth factor 21. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(18):7432-7.
77. Suzuki M, Uehara Y, Motomura-Matsuzaka K, Oki J, Koyama Y, Kimura M, et al. β Klotho is required for fibroblast growth factor (FGF) 21 signaling through FGF receptor (FGFR) 1c and FGFR3c. *Molecular Endocrinology*. 2008;22(4):1006-14.

78. Badman MK, Pissios P, Kennedy AR, Koukos G, Flier JS, Maratos-Flier E. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPAR α and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. *Cell Metabolism*. 2007;5(6):426-37.
79. Hondares E, Rosell M, Gonzalez FJ, Giralt M, Iglesias R, Villarroya F. Hepatic FGF21 expression is induced at birth via PPAR α in response to milk intake and contributes to thermogenic activation of neonatal brown fat. *Cell Metabolism*. 2010;11(3):206-12.
80. Kliewer SA, Mangelsdorf DJ. Fibroblast growth factor 21: from pharmacology to physiology. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;91(1):254S-7S.
81. Chen W-W, Li L, Yang G-Y, Li K, Qi X-Y, Zhu W, et al. Circulating FGF-21 levels in normal subjects and in newly diagnose patients with Type 2 diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2008;116(01):65-8.
82. Li L, Yang G, Ning H, Yang M, Liu H, Chen W. Plasma FGF-21 levels in type 2 diabetic patients with ketosis. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2008;82(2):209-13.
83. Zhang X, Yeung DC, Karpisek M, Stejskal D, Zhou Z-G, Liu F, et al. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. *Diabetes*. 2008;57(5):1246-53.
84. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2009;29(6):313-26.
85. Van Coillie E, Van Damme J, Opdenakker G. The MCP/eotaxin subfamily of CC chemokines. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 1999;10(1):61-86.
86. Aukrust PI, Ueland T, Müller F, Andreassen AK, Nordøy I, Aas H, et al. Elevated circulating levels of CC chemokines in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1998;97(12):1136-43.
87. Conti P, Pang X, Boucher W, Letourneau R, Reale M, Barbacane RC, et al. Impact of Rantes and MCP-1 chemokines on in vivo basophilic cell recruitment in rat skin injection model and their role in modifying the protein and mRNA levels for histidine decarboxylase. *Blood*. 1997;89(11):4120-7.
88. Tiong AY, Brieger D. Inflammation and coronary artery disease. *American Heart Journal*. 2005;150(1):11-8.
89. Harrington JR. The role of MCP-1 in atherosclerosis. *Stem Cells*. 2000;18(1):65-6.
90. Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2008;7(6):489.

91. Haunerland NH, Spener F. Fatty acid-binding proteins—insights from genetic manipulations. *Progress in Lipid Research*. 2004;43(4):328-49.
92. Tuğlu B, Uysal S. Yağ asidi bağlayıcı proteinler. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2011; 9(1); 31-38.
93. Bourlier V, Bouloumié A. Role of macrophage tissue infiltration in obesity and insulin resistance. *Diabetes & Metabolism*. 2009;35(4):251-60.
94. Xu A, Wang Y, Xu JY, Stejskal D, Tam S, Zhang J, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome. *Clinical Chemistry*. 2006;52(3):405-13.
95. Tso AW, Xu A, Sham PC, Wat NM, Wang Y, Fong CH, et al. Serum Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein as a New Biomarker Predicting the Development of Type 2 Diabetes: A 10-year prospective study in a Chinese cohort. *Diabetes Care*. 2007; 30(10): 2667-72.
96. Mittal B, Mishra A, Srivastava A, Kumar S, Garg N. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease. *Advances in clinical chemistry*. Elsevier; 2014; 64: 1-72.
97. O'Toole TE, Zheng Y-T, Hellmann J, Conklin DJ, Barski O, Bhatnagar A. Acrolein activates matrix metalloproteinases by increasing reactive oxygen species in macrophages. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2009;236(2):194-201.
98. Nagase H. Substrate specificity of MMPs. *Matrix metalloproteinase inhibitors in cancer therapy*: Springer; 2001. p. 39-66.
99. Kerkelä E, Saarialho-Kere U. Matrix metalloproteinases in tumor progression: focus on basal and squamous cell skin cancer. *Experimental Dermatology*. 2003;12(2):109-25.
100. Liang HPH, Xu J, Xue M, Jackson CJ. Matrix metalloproteinases in bone development and pathology: current knowledge and potential clinical utility. *Metalloproteinases Med*. 2016;3:93-102.
101. Liu J, Khalil RA. Matrix metalloproteinase inhibitors as investigational and therapeutic tools in unrestrained tissue remodeling and pathological disorders. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*: Elsevier. 2017; 148: 355-420.
102. Mandal M, Mandal A, Das S, Chakraborti T, Chakraborti S. Clinical implications of matrix metalloproteinases. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2003;252(1-2):305-29.
103. Farhat N, Thorin-Trescases N, Mamarbachi M, Villeneuve L, Yu C, Martel C, et al. Angiopoietin-like 2 promotes atherogenesis in mice. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(3):190-201.

104. Yu C, Luo X, Farhat N, Daneault C, Duquette N, Martel C, et al. Lack of Angiopoietin-Like-2 Expression Limits the Metabolic Stress Induced by a High-Fat Diet and Maintains Endothelial Function in Mice. *Journal of the American Heart Association*. 2014; 3(4): 1000-1024.
105. Horio E, Kadomatsu T, Miyata K, Arai Y, Hosokawa K, Doi Y, et al. Role of Endothelial Cell-Derived Angptl2 in vascular inflammation leading to endothelial dysfunction and atherosclerosis progression. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2014;34(4):790-800.
106. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *European Journal of Echocardiography*. 2009;10(2):165-93.
107. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Journal of Echocardiography*. 2016;17(12):1321-60.
108. Chade AR, Lerman A, Lerman LO. Kidney in early atherosclerosis. *Hypertension*. 2005;45(6):1042-9.
109. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *The American Journal of Cardiology*. 2006;97(7):993-6.
110. Okyay GU, İnal S, Öneç K, Er RE, Paşaoğlu Ö, Paşaoğlu H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in patients with chronic kidney disease. *Renal Failure*. 2013;35(1):29-36.
111. Miller PD, Lerma EV. Renal bone diseases. *The Bone and Mineral Manual*: Elsevier; 2005: 127-37.
112. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manuel A, et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure—an evolving disorder. *Kidney International*. 1993;43(2):436-42.
113. Zimarino M, Cappelletti L, Venarucci V, Gallina S, Scarpignato M, Acciai N, et al. Age-dependence of risk factors for carotid stenosis: an observational study among candidates for coronary arteriography. *Atherosclerosis*. 2001;159(1):165-73.

114. Takaki A, Ogawa H, Wakeyama T, Iwami T, Kimura M, Uchinoumi H, et al., editors. Cardio ankle vascular index is a new non-invasive method to estimate arterial stiffness. Annual Scientific Meeting of Japanese Circulation Society, 2005;69: 502-526.
115. Okura T, Watanabe S, Kurata M, Manabe S, Koresawa M, Irita J, et al. Relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. Hypertension Research. 2007;30(4):335.
116. Kadota K, Takamura N, Aoyagi K, Yamasaki H, Nakazato M, Maeda T, et al. Availability of cardio-ankle vascular index (CAVI) as a screening tool for atherosclerosis. Circulation Journal. 2008;72(2):304-8.
117. Kubozono T, Miyata M, Ueyama K, Nagaki A, Otsuji Y, Kusano K, et al. Clinical significance and reproducibility of new arterial distensibility index. Circulation Journal. 2007;71(1):89-94.
118. Coresh J, Longenecker JC, Young H, Klag M. Epidemiology of cardiovascular risk factors in chronic renal disease. Journal of the American Society of Nephrology: JASN. 1998;9(12 Suppl):S24-30.
119. Li H, Bao Y, Xu A, Pan X, Lu J, Wu H, et al. Serum fibroblast growth factor 21 is associated with adverse lipid profiles and γ -glutamyltransferase but not insulin sensitivity in Chinese subjects. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009;94(6):2151-6.
120. An S-Y, Lee MS, Yi S-A, Ha ES, Han SJ, Kim HJ, et al. Serum fibroblast growth factor 21 was elevated in subjects with type 2 diabetes mellitus and was associated with the presence of carotid artery plaques. Diabetes Research and Clinical Practice. 2012;96(2):196-203.
121. Lee Y, Lim S, Hong ES, Kim JH, Moon MK, Chun EJ, et al. Serum FGF 21 concentration is associated with hypertriglyceridaemia, hyperinsulinaemia and pericardial fat accumulation, independently of obesity, but not with current coronary artery status. Clinical Endocrinology. 2014;80(1):57-64.
122. Furuhashi M, Saitoh S, Shimamoto K, Miura T. Fatty acid-binding protein 4 (FABP4): pathophysiological insights and potent clinical biomarker of metabolic and cardiovascular diseases. Clinical Medicine Insights: Cardiology. 2014;8:CMC. S17067.
123. Chen Y-C, Hsu B-G, Lee C-J, Ho C-C, Ho G-J, Lee M-C. Serum adipocyte fatty acid-binding protein level is associated with arterial stiffness quantified with cardio-ankle

- vascular index in kidney transplant patients. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2018;22(1):188-95.
124. Zakynthinos E, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *Journal of Cardiology*. 2009;53(3):317-33.
 125. Mirhafez SR, Pasdar A, Avan A, Esmaily H, Moezzi A, Mohebati M, et al. Cytokine and growth factor profiling in patients with the metabolic syndrome. *British Journal of Nutrition*. 2015;113(12):1911-9.
 126. De Lemos JA, Morrow DA, Sabatine MS, Murphy SA, Gibson CM, Antman EM, et al. Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;107(5):690-5.
 127. Hoogeveen RC, Morrison A, Boerwinkle E, Miles JS, Rhodes CE, Sharrett AR, et al. Plasma MCP-1 level and risk for peripheral arterial disease and incident coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities study. *Atherosclerosis*. 2005;183(2):301-7.
 128. Lutsey PL, Alonso A, Selvin E, Pankow JS, Michos ED, Agarwal SK, et al. Fibroblast growth factor-23 and incident coronary heart disease, heart failure, and cardiovascular mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(3):e000936.
 129. Xiao Y, Luo X, Huang W, Zhang J, Peng C. Fibroblast growth factor 23 and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of prospective cohort studies. *International Journal of Cardiology*. 2014;174(3):824-8.
 130. Da Silva CD, Brunini TM, Reis PF, Moss MB, Santos SF, Roberts NB, et al. Effects of nutritional status on the L-arginine-nitric oxide pathway in platelets from hemodialysis patients. *Kidney International*. 2005;68(5):2173-9.
 131. Brunini T, da Silva CD, Siqueira MA, Moss MB, Santos SF, Mendes-Ribeiro AC. Uremia, atherothrombosis and malnutrition: the role of L-arginine-nitric oxide pathway. *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Cardiovascular & Hematological Disorders)*. 2006;6(2):131-8.
 132. Diaz-Buxo JA, Woods HF. Protecting the endothelium: a new focus for management of chronic kidney disease. *Hemodialysis International*. 2006;10(1):42-8.
 133. Nagai R, Saito Y, Ohyama Y, Aizawa H, Suga T, Nakamura T, et al. Endothelial dysfunction in the klotho mouse and downregulation of klotho gene expression in

- various animal models of vascular and metabolic diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*. 2000;57(5):738-46.
134. Saito Y, Yamagishi T, Nakamura T, Ohyama Y, Aizawa H, Suga T, et al. Klotho protein protects against endothelial dysfunction. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1998;248(2):324-9.
 135. Kusaba T, Okigaki M, Matui A, Murakami M, Ishikawa K, Kimura T, et al. Klotho is associated with VEGF receptor-2 and the transient receptor potential canonical-1 Ca²⁺ channel to maintain endothelial integrity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(45):19308-13.
 136. Krajisnik T, Björklund P, Marsell R, Ljunggren O, Akerström G, Jonsson KB, et al. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1 α -hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol*. 2007;195(1):125-31.
 137. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *The Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(12):4003-8.
 138. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circulation Research*. 2002;90(3):251-62.
 139. Zhao H, Dong Y, Tian X, Tan TK, Liu Z, Zhao Y, et al. Matrix metalloproteinases contribute to kidney fibrosis in chronic kidney diseases. *World Journal of Nephrology*. 2013;2(3):84.
 140. Han W, Waikar S, Johnson A, Betensky R, Dent C, Devarajan P, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney International*. 2008;73(7):863-9.
 141. Yan Q, Sui W, Wang B, Zou H, Zou G, Luo H. Expression of MMP-2 and TIMP-1 in renal tissue of patients with chronic active antibody-mediated renal graft rejection. *Diagnostic Pathology*. 2012;7(1):141.
 142. Wu H-d, Bai X, Chen D-m, Cao H-y, Qin L. Association of genetic polymorphisms in matrix Metalloproteinase-9 and coronary artery disease in the chinese han population: A case-control study. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2013;17(9):707-12.
 143. Tan C, Liu Y, Li W, Deng F, Liu X, Wang X, et al. Associations of matrix metalloproteinase-9 and monocyte chemoattractant protein-1 concentrations with

- carotid atherosclerosis, based on measurements of plaque and intima-media thickness. *Atherosclerosis*. 2014;232(1):199-203.
144. 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). *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2000;15(7):953-60.
145. Heaf J. High transport and malnutrition-inflammation-atherosclerosis (MIA) syndrome. *Peritoneal Dialysis International*. 2003;23(2):109-10.
146. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome—the heart of the matter. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002;17(suppl_11):28-31.
147. Zyga S, Christopoulou G, Malliarou M. Malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome in patients with end-stage renal disease. *Journal of Renal Care*. 2011;37(1):12-5.
148. Pecoits-Filho R, Nordfors L, Lindholm B, Hoff CM, Schalling M, Stenvinkel P. Genetic approaches in the clinical investigation of complex disorders: malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) as a prototype. *Kidney International*. 2003;63:S162-S7.
149. Wang XH, Mitch WE. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2014;10(9):504.
150. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *American Journal of Transplantation*. 2004;4(10):1662-8.
151. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation*. 2006;82(5):603-11.
152. Cohn JN, Duprez DA, Grandits GA. Arterial elasticity as part of a comprehensive assessment of cardiovascular risk and drug treatment. *Hypertension*. 2005;46(1):217-20.
153. DeLoach SS, Townsend RR. Vascular stiffness: its measurement and significance for epidemiologic and outcome studies. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3(1):184-92.
154. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Arterial stiffness in renal patients: an update. *American Journal of Kidney Diseases*. 2005;45(6):965-77.

155. Yildiz A, Fazlioglu M, Ersoy A, Gullulu M, Gullulu S, Yurtkuran M, editors. Arterial elasticity measurement in renal transplant recipients. *Transplantation Proceedings*: Elsevier. 2007; 39(5): 1455-1457.
156. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2000;11(5):912-6.
157. Tripepi G, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi R, Malatino L, Zoccali C. Left atrial volume in end-stage renal disease: a prospective cohort study. *Journal of Hypertension*. 2006;24(6):1173-80.
158. Clarkson R, Brenner M. *The Kidney (Türkçesi)*. 2007. Bölüm.28:489-504.
159. Ben AK, Ghodhbane L, Tlili R, Annabi N. Doppler echocardiographic study of left ventricular diastolic function in hemodialysis patients. *Archives Des Maladies du Coeur Et Des Vaisseaux*. 2005;98(1):31-8.
160. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, Kourouklis C, Toutouzas P. Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. *European Heart Journal*. 1990;11(11):990-6.
161. Yoon HJ, Kim KH, Lee SH, Yim YR, Lee KJ, Park KH, et al. Differences of aortic stiffness and aortic intima-media thickness according to the type of initial presentation in patients with ischemic stroke. *Journal of Cardiovascular Ultrasound*. 2013;21(1):12-7.
162. Morris ST, McMurray JJ, Rodger RSC, Farmer R, Jardine AG. Endothelial dysfunction in renal transplant recipients maintained on cyclosporine. *Kidney International*. 2000;57(3):1100-6.
163. Małyszko J, Małyszko J, Takada A, Myśliwiec M. Effects of immunosuppressive drugs on platelet aggregation in vitro. *Annals of Transplantation*. 2002;7(1):55-68.
164. Marchetti P. New-onset diabetes after transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2004;23(5):194-201.
165. Kullo IJ, Malik AR. Arterial ultrasonography and tonometry as adjuncts to cardiovascular risk stratification. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(13):1413-26.
166. Montanaro D, Gropuzzo M, Tulissi P, Vallone C, Boscutti G, Mioni R, et al., editors. Effects of successful renal transplantation on left ventricular mass. *Transplantation Proceedings*; 2005: Elsevier.

167. Satoh N, Shimatsu A, Kato Y, Araki R, Koyama K, Okajima T, et al. Evaluation of the cardio-ankle vascular index, a new indicator of arterial stiffness independent of blood pressure, in obesity and metabolic syndrome. *Hypertension Research*. 2008;31(10):1921.
168. Sakane K, Miyoshi T, Doi M, Hirohata S, Kaji Y, Kamikawa S, et al. Association of new arterial stiffness parameter, the cardio-ankle vascular index, with left ventricular diastolic function. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2008;15(5):261-8.
169. Masugata H, Senda S, Goda F, Yamagami A, Okuyama H, Kohno T, et al. Tissue Doppler echocardiography for predicting arterial stiffness assessed by cardio-ankle vascular index. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2009;217(2):139-46.
170. Mizuguchi Y, Oishi Y, Tanaka H, Miyoshi H, Ishimoto T, Nagase N, et al. Arterial stiffness is associated with left ventricular diastolic function in patients with cardiovascular risk factors: early detection with the use of cardio-ankle vascular index and ultrasonic strain imaging. *Journal of Cardiac Failure*. 2007;13(9):744-51.
171. Abhayaratna WP, Barnes ME, O'Rourke MF, Gersh BJ, Seward JB, Miyasaka Y, et al. Relation of arterial stiffness to left ventricular diastolic function and cardiovascular risk prediction in patients \geq 65 years of age. *The American Journal of Cardiology*. 2006;98(10):1387-92.
172. Eren M, Gorgulu S, Uslu N, Celik S, Dagdeviren B, Tezel T. Relation between aortic stiffness and left ventricular diastolic function in patients with hypertension, diabetes, or both. *Heart*. 2004;90(1):37-43.
173. Kim G, Kim J-H, Moon K-W, Yoo K-D, Kim C-M, Moon D, et al. The relationships between the arterial stiffness index measured at the radial artery and left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic high risk patients without atherosclerotic cardiovascular disease. *International Heart Journal*. 2016:15-225.