

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

**OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK  
HASTALARINDA KALP-AYAK BİLEĞİ VASKÜLER İNDEKSİ  
İLE ÖLÇÜLEN ARTERİYEL SERTLİĞİN İNFLAMATUVAR VE  
ATEROSKLEROTİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. UĞUR DİNÇ**

**DANIŞMAN  
PROF.DR. MEVLÜT ÇERİ**

**DENİZLİ – 2023**

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

**OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK  
HASTALARINDA KALP-AYAK BİLEĞİ VASKÜLER İNDEKSİ  
İLE ÖLÇÜLEN ARTERİYEL SERTLİĞİN İNFLAMATUVAR VE  
ATEROSKLEROTİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. UĞUR DİNÇ**

**DANIŞMAN  
PROF.DR. MEVLÜT ÇERİ**

**Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 15.02.2022 tarih ve 2022TIPF003 nolu kararı ile desteklenmiştir.**

**DENİZLİ – 2023**

## 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. Mevlüt ÇERİ'ye teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm değerli hocalarıma, tez projemin yürütülmesindeki katkılarından dolayı Doç. Dr. Esin AVCI'ya, tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Dr. Mehmet MERT'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca dostluklarını hep yanımda hissettiğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yanımda olan ve bana her zaman güç veren sevgili eşime,

Beni bugünlere getiren, bana olan inançları hiç bitmeyen, her kararımda bana destek olan sevgili aileme sonsuz teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ .....	viii
GRAFİKLER DİZİNİ .....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	x
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.2 GENETİK ÖZELLİKLER .....	5
2.2.1 PKD1 Geni.....	5
2.2.2 PKD2 Geni.....	5
2.2.3 GANAB Geni .....	6
2.3 PATOGENEZ .....	6
2.3.1 Tübül Hücre Hiperplazisi.....	7
2.3.2 Tübül Hücrelerinden Aşırı Sekresyon .....	7
2.3.3 Ekstraselüler matriks (ECM) sentezinde ve salınımında bozukluk.....	7
2.4 TANI .....	8
2.5 KLİNİK BULGULAR .....	9
2.5.1 Renal Bulgular .....	9
2.5.1.1 Hematüri.....	9
2.5.1.2 Üriner Sistem Enfeksiyonu .....	9
2.5.1.3 Konsantrasyon Kusuru .....	10
2.5.1.4 Nefrolitiazis.....	10
2.5.1.5 Proteinüri.....	10
2.5.1.6 Ağrı .....	11
2.5.1.7 Hipertansiyon .....	11
2.5.2 Ekstrarenal Bulgular .....	11

2.5.2.1 Hepatik Kistler .....	11
2.5.2.2 İntrakraniyal Anevrizmalar .....	12
2.5.2.3 Diğer Ekstrarenal Bulgular .....	12
2.6 TEDAVİ .....	13
2.6.1 Hipertansiyon Tedavisi .....	13
2.6.2 Ağrı Tedavisi .....	13
2.6.3 Hematüri Tedavisi.....	14
2.6.4 Nefrolitiazis Tedavisi.....	14
2.6.5 Kist Enfeksiyonu Tedavisi.....	14
2.6.6 İntrakraniyal Anevrizmaların Tedavisi.....	15
2.6.7 Renal Yetmezlik Tedavisi.....	15
3. ATEROSKLEROTİK VE İNFLAMATUVAR PARAMETRELER İle CAVİ ....	17
3.1 FİBROBLAST GROWTH FAKTÖR-23 (FGF-23) .....	17
3.2 KLOTHO.....	17
3.3 MONOCYTE CHEMOATTRACTANT PROTEIN-1 (MCP-1).....	18
3.4 SALUSIN-ALPHA VE SALUSIN BETA.....	19
3.5 ARTERİYEL SERTLİK VE CAVİ .....	21
3.5.1 Cavi ölçümü, formülü ve yorumlanması .....	22
4.GEREÇ VE YÖNTEM .....	24
4.1. LABORATUVAR ANALİZLERİ .....	24
4.2. KULLANILAN YÖNTEMLER .....	25
4.3. KULLANILAN CİHAZLAR.....	25
4.4. KALP-AYAK BİLEĞİ VASKÜLER İNDEKSİ (CAVİ) ÖLÇÜMÜ .....	26
4.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	26
5. BULGULAR.....	27
6.TARTIŞMA .....	38
7. SONUÇLAR.....	48
8.KAYNAKÇA.....	49

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Polikistik Böbrek Hastalığında Patogenez.....	8
Şekil 2. Salusin A ve B'nin ACAT-1 enzimi üzerinden etkileri.....	21
Şekil 3. CAVI denklemi ve ölçme yöntemi .....	23

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> 2021 yılı içinde ilk RRT olarak HD'e başlayan hastaların Son Dönem Böbrek Hastalığı etiyojisine göre dağılımı .....	4
<b>Tablo 2.</b> Modifiye Ravine Kriterleri .....	9
<b>Tablo 3.</b> Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri .....	28
<b>Tablo 4.</b> HT (+) hasta grubunun kullandığı antihipertansif ilaç grubu .....	29
<b>Tablo 5.</b> Hasta ve kontrol grubu arasında kan basıncı dağılımı .....	29
<b>Tablo 6.</b> Tüm gruplar arası laboratuvar parametlerin analizi .....	31
<b>Tablo 7.</b> Tüm gruplar arası inflamasyon ve arteriyel sertlik belirteç analizi .....	33
<b>Tablo 8.</b> Tüm Gruplar arası Cavi ve ABI analizi .....	35
<b>Tablo 9.</b> Hasta grubu ve Kontrol grubu verileri karşılaştırması .....	36
<b>Tablo 10.</b> Tek Değişkenli Regresyon Analizi .....	37
<b>Tablo 11.</b> Çok Değişkenli Regresyon Analizi .....	37

## GRAFİKLER DİZİNİ

<b>Grafik 1.</b> Gruplar arası sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı .....	30
<b>Grafik 2.</b> Gruplar arası CKD-EPI .....	32
<b>Grafik 3.</b> Gruplar arası BUN.....	32
<b>Grafik 4.</b> Gruplar arası CRP.....	32
<b>Grafik 5.</b> Gruplar arası kreatinin .....	32
<b>Grafik 6.</b> Gruplar arası Triglisericid .....	32
<b>Grafik 7.</b> Gruplar arası Pro-BNP.....	34
<b>Grafik 8.</b> Gruplar arası MCP-1 .....	34
<b>Grafik 9.</b> Gruplar arası Salusin A.....	34
<b>Grafik 10.</b> Gruplar arası Salusin B.....	34
<b>Grafik 11.</b> Gruplar arası Homosistein .....	34
<b>Grafik 12.</b> Gruplar arası L-CAVI.....	35
<b>Grafik 13.</b> Gruplar arası R-CAVI.....	35
<b>Grafik 14.</b> Gruplar arası ort-CAVI.....	35



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ODPBH</b>	: Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı
<b>PC1</b>	: Polisistin 1
<b>PC2</b>	: Polisistin 2
<b>ACAT-1</b>	: Açıl-Koa Açıltransferaz 1
<b>FGF-23</b>	: Fibroblast Growth Factor-23
<b>FGFR1</b>	: Fibroblast Growth Factor Reseptörü 1
<b>NPT</b>	: Sodyum-Fosfor Transporter
<b>1,25(OH)D2</b>	: 1-25 Dihidroksi Kolekalsiferol
<b>MCP-1</b>	: Monocyte Chemoattractant Protein-1
<b>Hc</b>	: Homosistein
<b>BNP</b>	: Brain Natriüretic Peptid
<b>KBH</b>	: Kronik Böbrek Hastalığı
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>CAVİ</b>	: Cardio-Ankle Vascular Index
<b>RRT</b>	: karsinoembriyonik antijen
<b>HD</b>	: Hemodiyaliz
<b>SDBY</b>	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
<b>JAK/STAT</b>	: Janus Kinase/Signal Transducer and Activator Transducer
<b>TRPC-1</b>	: Transient Reseptor Potential Channel-1
<b>ECM</b>	: Ekstraselüler Matriks

<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>İYE</b>	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
<b>GFH</b>	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>RAAS</b>	: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
<b>İKA</b>	: İntrakraniyal Anevrizma
<b>ACEİ</b>	: Anjiotensin Converting Enzyme İnhibitör
<b>ARB</b>	: Anjiotensin Reseptör Blokeri
<b>BB</b>	: Beta Bloker
<b>KKB</b>	: Kalsiyum Kanal Blokeri
<b>EGFR</b>	: Epidermal Growth Factor Reseptör
<b>TRPV</b>	: Transient Reseptör Potential Vanilloid
<b>SKB</b>	: Sistolik Kan Basıncı
<b>DKB</b>	: Diyastolik Kan Basıncı
<b>NB</b>	: Nabız Basıncı
<b>OAKB</b>	: Ortalama Arter Kan Basıncı
<b>TOR2A</b>	: Torsin Family 2A
<b>MAPK</b>	: Mitogen-Activated Protein Kinase
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi

## ÖZET

### **Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalarında Kalp-Ayak Bileği Vasküler İndeksi ile Ölçülen Arteriyel Sertliğin İnflamatuvar ve Aterosklerotik Parametreler ile İlişkisi**

Dr. Uğur DİNÇ

#### **GİRİŞ**

Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı, bilateral böbreklerde progresif kist oluşumuyla karakterize kalıtsal bir hastalık olup son dönem böbrek yetmezliğinin sık görülen nedenlerinden biridir. Kronik böbrek hastalarında geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin yanı sıra geleneksel olmayan risk faktörlerinin (inflamasyon, vasküler kalsifikasyon vs) de bulunması daha yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Son zamanlarda kalp-ayak bileği vasküler indeksi (CAVI), kan basıncından bağımsız bir şekilde, arteriyel sertliğin ve kardiyovasküler hastalıkların erken belirleyicisi olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada böbrek fonksiyonları korunmuş hipertansif ve normotansif ODPBH hastalarında CAVI'nin aterosklerotik ve inflamatuvar parametreler ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

#### **GEREÇ VE YÖNTEM**

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Kliniğinde Ekim 2021- Mart 2022 tarihleri arasında takip edilen 57 ODPBH'lı hasta (ortalama yaşı 39,59, %61 kadın) ve 26 sağlıklı gönüllü, tek merkezli prospektif çalışmamıza dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm kişilerin CAVI ölçümü Fukuda Denshi model VS-1500N cihazı ile yapıldı. Tüm hastalarda 12 saatlik açlığı takiben FGF-23, s-Klotho, MCP-1, Salusin A, Salusin B, pro-BNP, homosistein, kreatinin (Cr), magnezyum, Sodyum, Potasyum, Fosfor, ürik asit, LDL, HDL, trigliserid, total kolesterol, glukoz, albümin, PTH, vitamin D ve spot idrar mikroalbumin/Cr oranı çalışıldı. İstatiksel değerlendirmede veriler SPSS Version 28.0, Inc. Chicago, IL, USA programıyla analiz edildi.

## **BULGULAR**

ODPBH'lı hastaların 29'u (%50,8) hipertansif, 28'i normotansif (%49,2) iken 26 katılımcı sağlıklı grupta idi. CAVİ ölçümleri hipertansif ( $8.19 \pm 1.08$ ) ve normotansif ( $7.24 \pm 0.86$ ) ODPBH hastalarında kontrol grubuna ( $6.38 \pm 1.3$ ) göre anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla  $p=0,000$ ;  $p=0,000$ ). FGF-23 ölçümleri ODPBH grubunda ( $365.6 \pm 46.38$ ) kontrol grubuna göre ( $171.04 \pm 4.85$ ) anlamlı yüksek saptandı ( $p=0,033$ ). MCP-1 ölçümleri ODPBH grubunda ( $290.46 \pm 39.97$ ) kontrol grubuna göre ( $99.95 \pm 3.61$ ) anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p=0,026$ ). Salusin A, ODPBH grubunda ( $562.61 \pm 84.14$ ) kontrol grubuna göre ( $201.19 \pm 9.73$ ) anlamlı yüksek tespit edildi ( $p=0,002$ ). Salusin B düzeyleri ODPBH grubunda ( $415.12 \pm 58.85$ ) kontrol grubuna göre ( $182.28 \pm 8.68$ ) anlamlı yüksek saptandı ( $p=0,011$ ). Pro-BNP ölçümleri ODPBH grubunda ( $78.51 \pm 10.06$ ) kontrol grubuna göre ( $46.1 \pm 8.23$ ) anlamlı yüksek tespit edildi ( $p=0,026$ ). Homosistein düzeyleri ODPBH grubunda ( $16.45 \pm 1.37$ ) kontrol grubuna göre ( $12.81 \pm 0.54$ ) anlamlı yüksek saptandı ( $p=0,030$ ).

Yüksek CAVİ skoru ( $\geq 8.0$ ) olan hastalarda yaş, ortalama kan basıncı, CKD-EPI, BUN, kreatinin, PTH, Pro-BNP, MCP-1, FGF-23 ve Salusin B ölçümleri düşük CAVİ skoru ( $< 8.0$ ) olan hastalara göre anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla  $p=0,026$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,003$ ,  $p=0,006$ ,  $p=0,032$ ,  $p=0,057$ ,  $p=0,005$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,007$ ,  $p=0,016$ ).

## **SONUÇ**

Erken evre normotansif ve hipertansif ODPBH hastalarında CAVİ'nin yüksek olduğu tespit edilmekle birlikte özellikle MCP-1, diyastolik kan basıncı, CKD-EPI ve magnezyumun CAVİ yüksekliğini öngörmeye belirteç olarak kullanılabilmesi de gösterilmiştir. Ancak bu konuda çok merkezli ve daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** ODPBH, CAVİ, Arteriyel sertlik, MCP-1

## ABSTRACT

### **Association of Arterial Stiffness Measured by Heart-Ankle Vascular Index with Inflammatory and Atherosclerotic Parameters in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients**

Dr. Uğur DİNÇ

#### **Introduction**

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease is an inherited disease characterized by progressive cyst formation in bilateral kidneys and is one of the common causes of end-stage renal disease. The presence of non-traditional risk factors (inflammation, vascular calcification, etc.) in addition to traditional cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease leads to higher cardiovascular morbidity and mortality. Recently, the cardio-ankle vascular index (CAVI) has been used as an early predictor of arterial stiffness and cardiovascular disease, independent of blood pressure. In this study, it was aimed to examine the relationship of CAVI with atherosclerotic and inflammatory parameters in hypertensive and normotensive ADPKD patients with preserved renal function.

#### **Methods**

57 patients with ADPKD (mean age 39.59 years, 61% females) and 26 healthy volunteers followed up in Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Nephrology Clinic between October 2021 and March 2022 were included in our single-center prospective study. The CAVI measurement of all subjects included in the study was made with the Fukuda Denshi model VS-1500N device. Following a 12-hour fasting in all patients, FGF-23, s-Klotho, MCP-1, Salusin A, Salusin B, pro-BNP, homocysteine, creatinine (Cr), magnesium, Sodium, Potassium, Phosphorus, uric acid, LDL, HDL, triglyceride, total cholesterol, glucose, albumin, PTH, vitamin D and spot urine microalbumin/Cr ratio were studied. For statistical evaluation, data are provided by SPSS Version 28.0, Inc. Analyzed by the Chicago, IL, USA program.

## **Findings**

While 29 (50.8%) of the patients with ADPKD were hypertensive, 28 (49.2%) were normotensive, 26 participants were in the healthy group. CAVI measurements were found to be significantly higher in hypertensive ( $8.19\pm 1.08$ ) and normotensive ( $7.24\pm 0.86$ ) ADPKD patients compared to the control group ( $6.38\pm 1.3$ ), respectively ( $p=0.000$ ;  $p=0.000$ ). FGF-23 measurements were significantly higher in the ADPKD group ( $365.6\pm 46.38$ ) compared to the control group ( $171.04\pm 4.85$ ) ( $p=0.033$ ). MCP-1 measurements were found to be significantly higher in the ADPKD group ( $290.46\pm 39.97$ ) compared to the control group ( $99.95\pm 3.61$ ) ( $p=0.026$ ). Salusin A was significantly higher in the ADPKD group ( $562.61\pm 84.14$ ) compared to the control group ( $201.19\pm 9.73$ ) ( $p=0.002$ ). Salusin B levels were found to be significantly higher in the ADPKD group ( $415.12\pm 58.85$ ) compared to the control group ( $182.28\pm 8.68$ ) ( $p=0.011$ ). Pro-BNP measurements were significantly higher in the ADPKD group ( $78.51\pm 10.06$ ) compared to the control group ( $46.1\pm 8.23$ ) ( $p=0.026$ ). Homocysteine levels were found to be significantly higher in the ADPKD group ( $16.45\pm 1.37$ ) compared to the control group ( $12.81\pm 0.54$ ) ( $p=0.030$ ).

Age, mean blood pressure, CKD-EPI, BUN, creatinine, PTH, Pro-BNP, MCP-1, FGF-23, and Salusin B measurements in patients with a high CAVI score ( $\geq 8.0$ ) were compared to patients with a low CAVI score ( $< 8.0$ ) significantly higher ( $p=0.026$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.003$ ,  $p=0.006$ ,  $p=0.032$ ,  $p=0.057$ ,  $p=0.005$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.007$ ,  $p=0.016$ , respectively).

## **Results**

Although CAVI has been found to be high in early-stage normotensive and hypertensive ADPKD patients, it has also been shown that MCP-1, diastolic blood pressure, CKD-EPI and magnesium can be used as markers to predict high CAVI. However, there is a need for multicenter and larger series studies on this subject.

**Keywords:** ADPKD, CAVI, Arterial Stiffness, MCP-1

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH), böbreklerin en sık görülen kalıtsal kistik hastalığı olup Polikistin 1 (PC1) ve polikistin 2 (PC2) genindeki mutasyonlar hastalığın gelişiminde rol oynamaktadır (1,2). ODPBH olan hastalarda en sık ölüm nedeni hastalığın ileri evrelerinde bozulan böbrek fonksiyonları ile birlikte gelişen endotel disfonksiyonu ve aterosklerozun neden olduğu kardiyovasküler hastalıklardır. Bu nedenle, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve erken tedavisi için ateroskleroz ile endotel disfonksiyonunun mekanizmalarını belirlemek ve belirlenen bu durumun tedavisi önemlidir (3,4).

Salusinler (Salusin-A ve Salusin-B) insanlarda vasküler sistem, merkezi sinir sistemi ve böbreklerde sentezlenen sırasıyla 28 ve 20 aminoasitten oluşan vazoaktif biyopeptitlerdir. Yapılan çalışmalarda serum salusin seviyesinin obezite, metabolik sendrom, hiperlipidemi, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz gibi çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Salusin A'nın endojen açıl-koA açıltransferaz 1'i (ACAT1) inhibe edip antiaterojenik, salusin B'nin ise vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve makrofaj köpük hücre oluşumuna neden olarak proaterojenik, mitojenik ve proinflamatuvar etkili olduğu saptanmıştır (5).

Fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23) FGF ailesinin yakın zamanda keşfedilen bir üyesi olup hiperfosfatemiye yanıt olarak osteoblastik hücreler tarafından salgılanır ve etkisini Fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR1)-Klotho kompleksine bağlanarak gösterir (6). Proksimal renal tübüllerde NPT2a ve NPT2c ekspresyonunu azaltarak renal fosfat geri emilimini inhibe eder. Ayrıca, 1- $\alpha$ -hidroksilazı azaltarak ve 24-hidroksilazı artırarak dolaşımdaki 1,25 dihidroksikolekalsiferol (1,25(OH)<sub>2</sub>D) seviyelerini de azaltır (7). Yüksekliğinin fosfat hemostazındaki rolü dışında mortalite ve kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Yapılan klinik çalışmalarda da FGF-23 seviyesi ile endotel disfonksiyonu, ateroskleroz ve arteriyel sertlik arasında ilişki bulunması kardiyovasküler riskte artış olabileceğini göstermektedir (8).

Monocyte Chemoattractant Protein-1 (kemokin [C-C motifi] ligandı 2 olarak da bilinir), dolaşımdaki monositlerin ve makrofajların pro-inflamatuvar aktivatörü olan bir

kemokindir (9). ODPBH hastalarında polikistin-1 eksikliğinde veya polikistin-1 yıkılmasından sonra serum seviyelerinin arttığı ve yüksek MCP-1 seviyesi ile hastalığın şiddeti arasında ilişki olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir. (10-18). Ayrıca aterosklerotik plak yapılarında MCP-1 seviyelerinin arttığı gösterilmiş olup kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde de rolü olabileceği düşünülmektedir (19,20).

Homosistein (Hc) metiyoninden oluşan esansiyel bir amino asit olup içerdiği sülfhidril grubu nedeniyle doğrudan endotel hücre toksisitesine neden olabilir (21). Vasküler hastalığa ve/veya tromboza nasıl neden olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte hiperhomosisteinemi koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, venöz ve arteriyel tromboz için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Yüksek homosistein seviyesinin endotel fonksiyonunu bozduğu ve buna bağlı olarak vasküler hücrelerde sitokin ve kemokin düzensizliği geliştirdiği ve bu düzensizliğin de aterosklerotik sürece katkıda bulunduğu da düşünülmektedir (22).

İnsan Brain Natriuretic Peptid (BNP), esas olarak sol ventriküldeki miyositlerde yüksek basınç veya ventrikül içi hacim genişlemesi ile gerilen miyositlere yanıt olarak 134 amino asitli preproBNP olarak sentezlenmektedir. Sinyal peptidin ayrılmasıyla 108 amino asitlik pro-BNP'yi oluşturur. Pro-BNP kana sekresyonu sonrasında aktif BNP ve inaktif NT-ProBNP olarak ikiye ayrılır (23). BNP'nin natriüretik, diüretik, vazodilatatör ve antimitojenik etkileri bulunmaktadır. Antimitojenik etkilerinden dolayı ateroskleroz ve hipertansiyon gibi damar duvarını etkileyen patolojilerde proliferasyonu modüle edici etkisi olduğuna inanılmaktadır. (24).

Arteriyel sertlik obezite, diyabet, kronik böbrek hastalığı(KBH), sigara ve dislipidemi gibi çeşitli patolojik durumlarda yaşla birlikte artmaktadır (25). Artan arteriyel sertlik, izole sistolik hipertansiyona, özellikle de nabız basıncının artmasına neden olarak koroner perfüzyon basıncını azaltır ve sol ventrikül ard yükünü artırarak sol ventrikülün yeniden şekillenmesine (remodelling) ve işlev bozukluğuna yol açabilmektedir (26). Cardio-ankle Vasküler İndeksi (CAVI), çıkan aortun orijininin ayak bileğine kadar arteriyel sertliğin bir göstergesidir (27). CAVI ilkesi beta sertlik parametresine dayanmaktadır. Sertlik parametresi  $\beta$ , arter çapının bir kesitte nabızla değişmesinden elde edilen iki boyutlu bir tekniktir. Bu nedenle, arteriyel sertlik



ölçümü sırasındaki kan basıncının teorik olarak bunun üzerinde hiçbir etkisi yoktur. CAVI'nin sol ventrikül hipertrofisi, koroner arter hastalığı ve iskemik inme gibi hedef organ hasarı ile ilişkili olduğu çeşitli klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca diyabet, obezite ve çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda daha yüksek CAVI ile daha yüksek kardiyovasküler olay oranları arasında bir ilişki olduğu da bildirilmiştir.(28,29).

ODPBH hastalarında ilerleyen dönemlerde böbrek fonksiyonlarının bozulmasıyla birlikte endotel disfonksiyonu ve aterosklerotik sürecin artmış arteriyel sertlikle ilişkili olduğu bilinmektedir. Ancak günümüzde böbrek fonksiyonu korunmuş erken dönem ODPBH hastalarında arteriyel sertlik ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi gösteren az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızda böbrek fonksiyonu korunmuş erken dönem ODPBH hastalarında arteriyel sertliği gösteren CAVI ile endotel disfonksiyonu ve aterosklerotik proinflamatuvar parametrelerden olan Salusin A, Salusin B, FGF-23, s-klotho ve MCP-1 seviyeleri arasındaki ilişkinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. EPİDEMİYOLOJİ

ODPBH, böbreğin en sık görülen Mendelian kalıtım gösteren kistik hastalığı olup Amerika Birleşik Devletleri ve dünya çapında böbrek yetmezliğinin dördüncü önde gelen nedenidir. 2021 yılı Türk Nefroloji Derneği verileri hemodiyalize başlanan hastaların dağılımının ülkemizde de dünya ile benzer olduğunu göstermektedir (Tablo 1) (34). İnsidansının 1/500 ile 1/1000 arasında değiştiği gözlemlenmiştir (30,31). Hastaların yaklaşık %70'i böbrek yetmezliğine ilerlemekte ve ortalama 58 yaşında renal replasman tedavisine ihtiyaç duymaktadır (32,33).

**Tablo 1.** 2021 yılı içinde ilk RRT olarak HD'e başlayan hastaların Son Dönem Böbrek Hastalığı etiyolojisine göre dağılımı (34)

	n	%
<b>Diyabetes Mellitus (DM)</b>	2048	35.54
Tip 1 DM	338	5.87
Tip2 DM	1710	29.67
<b>Hipertansiyon (HT)</b>	1968	34.15
<b>Glomerulonefrit</b>	191	3.31
<b>Polikistik Böbrek Hastalıkları</b>	159	2.76
<b>Renal Vasküler Hastalık</b>	61	1.06
<b>Amiloidoz</b>	48	0.83
<b>Obstrüktif Nefropati</b>	47	0.82
<b>Tübülointersitisyel Nefrit</b>	42	0.73
<b>Diğer</b>	456	7.91
<b>Etiyolojisi Bilinmeyen</b>	743	12.89
<b>Toplam</b>	5763	100.00

## 2.2 GENETİK ÖZELLİKLER

ODPBH, sırasıyla polisistin-1(PC1) ve polisistin-2(PC2) proteinlerini kodlayan *PKD1* veya *PKD2* genlerindeki bir mutasyondan kaynaklanmaktadır. *PKD1*, 16. kromozomda yer alır ve mutant formu ODPBH vakalarının yaklaşık %85'inden sorumluyken *PKD2*, 4. kromozom üzerinde bulunur ve mutant formu vakaların yaklaşık %15'inden sorumludur. Ancak hastaların yaklaşık %1'inde ise mutasyon saptanmamaktadır (35). Son zamanlarda, *PKD1* ve *PKD2* mutasyonları için negatif olan ODPBH hastalarında üçüncü bir ODPBH geni olan GANAB bildirilmiştir. GANAB mutasyonu, toplam ODPBH'nin yaklaşık %0,3'ünü oluşturur ve daha hafif bir hastalık seyri ile ilişkilidir. Endoplazmik retikulumda (ER) fonksiyonel bir holoenzim oluşturan glukozidaz II'yi (alfa alt birimi) kodlar. İşlev bozukluğu, PC1'in normal olgunlaşmasını ve lokalizasyonunu bozar (36). Ayrıca atipik seyirli ODPBH hastalarında PC1'in uygun bir şekilde taşınmasında görev alan şaperon proteinini kodlayan DNAJB11 geni de tanımlanmıştır (37).

### 2.2.1 PKD1 Geni

PKD1 geni, kromozom 16'nın 16p13.3 bölgesinde bulunmaktadır. 46 ekzondan oluşan bir gen olan PKD1, 4302 amino asit ve 11 transmembran segment içeren 460 kDa polisistin-1 proteinini kodlamaktadır. Polikistin-1 proteini, tübüler epitel hücrelerinde primer silia ile birlikte membranın adhezyon, desmozom ve hücre bağlantı bölgelerinde lokalizedir (38). Çalışmalar, hücre zarlarında protein-protein, hücre-hücre veya hücre-matriks ilişkilerinde polisistin-1 proteininin yapışmadaki rolünü desteklemektedir (39,40). Bu nedenle proteinin eksikliği ve/veya yapısal bozukluğu hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimlerini bozarak anormal hücre farklılaşmasına ve fenotipik değişikliklere yol açmaktadır (41).

### 2.2.2 PKD2 Geni

PKD2 geni, 4. kromozomda yer alan (4q21) 968 aminoasitten oluşan polisistin-2 proteinini kodlayan gendir. Polisistin-2 proteini kalsiyum kanallarına yapısal benzerliği nedeniyle doğrudan, diğer kalsiyum kanalları üzerindeki etkisi nedeniyle dolaylı olarak hücre içi kalsiyum salınımını kontrol eder ve hücre içi sinyal iletiminde görev almaktadır (42). PKD2 geninde mutasyon olan hastalar PKD1 geninde

mutasyon olan hastalara göre daha ılımlı seyirlidir ve daha az kist oluşumuyla ilişkilidir (43).

### **2.2.3 GANAB Geni**

ODPBH hastalarının yaklaşık %0.3'ünü oluşturan GANAB geni 11. kromozomda (11q12.3) yer almaktadır ve ekstrarenal bulgular özellikle de karaciğer kistleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (44). GANAB geninde mutasyon saptanan ODPBH hastaları PKD1 ve PKD2 geninde mutasyon olan hastalara göre daha ılımlı seyir göstermektedir (2).

### **2.3 PATOGENEZ**

ODPBH patogenezinin temelinde PKD1 ve 2 genleri tarafından kodlanan polisistin 1 ve 2 proteinlerinin eksikliği yer almaktadır. Polisistin 1 ve 2, epitel hücrelerinin morfolojisini birlikte düzenlemektedirler. Polisistin-1, hücre dışı N-terminal bölgesi , 11 transmembran bölgesi ve bir hücre içi c-terminal bölgesi olan kompleks yapıda bir proteindir. Polisistin-2 ise non-selektif bir Ca-kanal bağımlı katyon kanalı olarak işlev görmektedir. Polisistin 1 ve 2 proteinlerinin mutasyon ve/veya eksikliği sonrasında birbirleriyle olan etkileşimleri bozulmakta ve hastalığında temel özelliği olan her iki böbrekte progresif bir şekilde artan ve SDBY'e yol açabilen kistler oluşmaktadır.

Hastalığa neden olan genin bütün hücrelerde bulunmasına rağmen kist gelişiminin nefronların sadece %1-2'sinde görülmesi patogeneizde ikinci vuruş hipotezini desteklemektedir. Bu hipoteze göre kistlerin gelişebilmesi için her iki allelin de etkilenmesi gerekmektedir. Somatik bir mutasyon olmadığı sürece her hücrede anormal PKD1 geni bulunsada diğer allelde normal PKD1 geni bulunması ve yeterli polisistin 1 sentezini sağlaması nedeniyle kist oluşumu olmamaktadır. Fakat somatik bir mutasyon gelişimiyle diğer alleldeki gende de bozukluk olması sonucu patolojik değişiklikler ortaya çıkmaktadır.

ODPBH'da kist gelişiminde tübül hücre hiperplazisi, tübül hücrelerinden aşırı sekresyon ve ekstraselüler matriks sentez ve salgınımında bozukluk olmak üzere özellikle üç mekanizma üzerinde durulmaktadır.

### **2.3.1 Tübül Hücre Hiperplazisi**

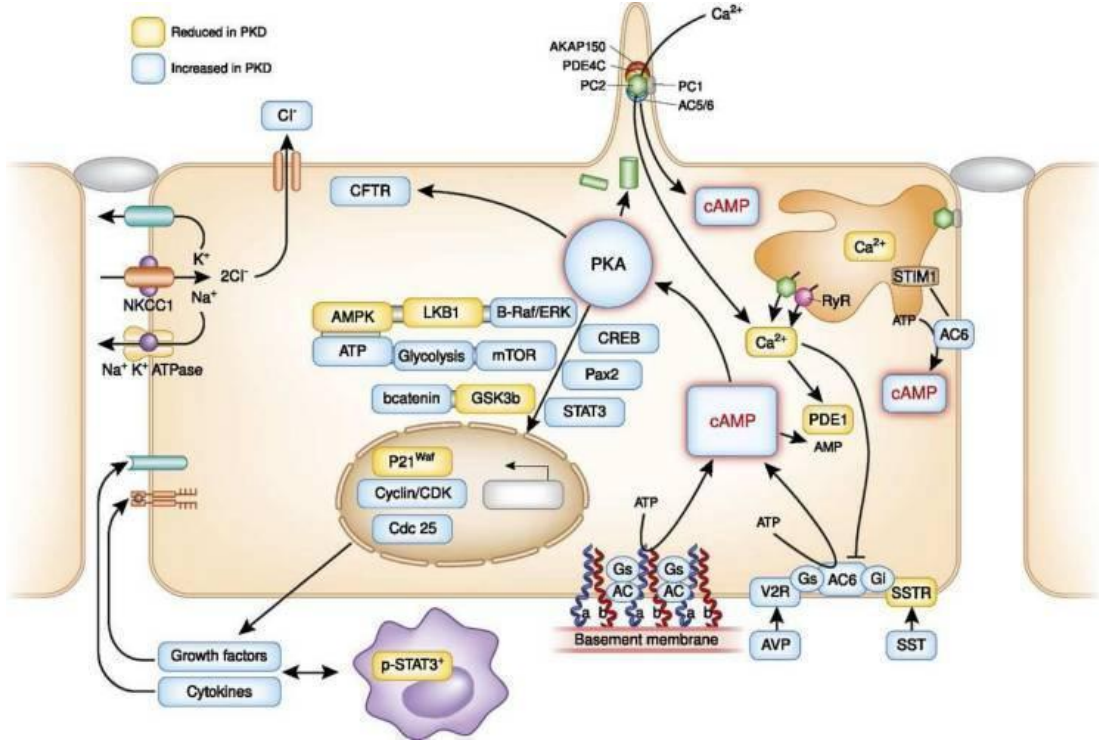
ODPBH patogenezinde hücre proliferasyonunda artış ve apoptozisin rol oynadığı gösterilmiştir. Kist duvarında hücre proliferasyonunda artışa sebep olan c-myc, c-fos, c-jun ve c-ras gibi protoonkogenlerin ekspresyonunda artış, bcl-2 gibi anti-apoptotik genlerin ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır. Ayrıca transforming growth factor alfa ve epidermal growth factor gibi büyüme faktörlerinin de tubulus epitel hücrelerinde arttığı gösterilmiştir. Bunların kist gelişimine katkısı olduğu düşünülmektedir (Şekil 1) (45,46).

### **2.3.2 Tübül Hücrelerinden Aşırı Sekresyon**

Polisistin 1 proteini, polisistin 2 ile etkileşir ve hücre içi bazı yolları (G protein, Wnt (Wingless int-1) ve JAK/STAT (Janus Kinase/Signal Transducer and Activator Transducer) aktive eder. Aktivasyon sonucunda endoplazmik retikulum içindeki polikistin 2 transient receptor potential channel (TRPC) 1 ile etkileşerek hücre içi kalsiyum salınımına neden olmaktadır. Bu proteinlerin eksikliğinde ve /veya fonksiyon kaybında hücre içi kalsiyum dengesi bozulmakta ve c-AMP seviyeleri artış göstermektedir. Artan c-AMP sonucunda sıvı sekresyonu ve hücre proliferasyonunda artış meydana gelmektedir. Ayrıca kistik fibrozis geninin de kist içine Cl pompası aracılığıyla sıvı sekresyonunu artırması da kistogenezden sorumlu tutulmaktadır (Şekil 1) (45,46).

### **2.3.3 Ekstraselüler matriks (ECM) sentezinde ve salınımında bozukluk**

Yapılan bazı çalışmalarda normalde tübül bazal membranında bulunan laminin ve tip 4 kollajen gibi bağ dokusu elemanlarının kist duvarında arttığı gösterilmiştir. Ayrıca artan fibroblast aktivitesine sekonder ekstraselüler matriks sentezinde artış ve kist duvarında kalınlaşma olmaktadır. ECM'deki bu bozuklukların kalp kapak hastalıkları, kolon divertikülleri ve herni gibi ekstrarenal bulgu oluşumunda rolü olabileceği düşünülmektedir.



Şekil 1. Polikistik böbrek hastalığında patogenez (45,46)

## 2.4 TANI

ODPBH, klinik olarak şüpheli vakalarda ve/veya aile öyküsü olan hastalarda görüntüleme ile kanıtlanmış böbrek kistlerine dayanarak konulmaktadır. Ayrıca farklı endikasyonlarla insidental olarak saptanan böbrek ve diğer organlardaki kistler de hastalığın tanısı için yardımcı olabilmektedir. Görüntüleme yöntemlerinden abdominal ultrasonografi (USG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) tercih edilmektedir. Non-invaziv, ulaşımının kolay, radyasyon veya kontrast madde gerektirmemesi ve düşük maliyetli olması nedeniyle USG en çok tercih edilen görüntüleme yöntemidir. USG ile karar verilemeyen durumlarda, duyarlılığı daha yüksek olan MRG ve BT tercih edilebilir(47). Yaş ilerledikçe böbreklerde basit kist insidansının artış göstermesi hastalığın tanısında zorluğa neden olmaktadır. Bu nedenle dünyada çoğu merkez tarafından kabul gören modifiye Ravine kriterleri dikkate alınmaktadır. Bu kriterlere göre, aile hikayesi pozitif olan 30 yaşının altındaki bir hastada, tek veya her iki böbrekte 2 veya daha fazla

kistin görülmesi ile ODPBH tanısı konur. 30 ile 59 yaş arasında her iki böbrekte en az iki kistin görülmesi, 60 yaşın üzerinde ise her iki böbrekte en az dört ve/veya daha fazla kistin görülmesi ODPBH tanısı için yeterlidir (Tablo-2) (48).

**Tablo.2** Modifiye Ravine Kriterleri (48)

- 15-29 yaş arası kişilerde en az bir böbrekte iki veya daha fazla kist,
- 30-59 yaş arası kişilerde her bir böbrekte en az iki adet kist,
- 60 yaş ve üstünde ise her bir böbrekte en az dört adet kist

## **2.5 KLİNİK BULGULAR**

ODPBH, kalıtsal bir hastalık olup semptomlar yaşa, cinsiyete, PKD1 veya PKD2 genindeki mutasyona göre renal ve ekstrarenal bulgular ile seyreden multisistemik bir hastalıktır (49). Semptomların başlangıç yaşı PKD1 gen mutasyonu için ortalama 42, PKD2 için ortalama 56 yaş olup PKD1 mutasyonu olanlar PKD2 mutasyonu olanlara göre daha ağır seyir göstermektedir (30).

### **2.5.1 Renal Bulgular**

#### **2.5.1.1 Hematüri**

ODPBH'nin seyri sırasında hastaların yaklaşık olarak %35 ila 50'sinde makroskopik ya da mikroskopik hematüri görülmektedir. Çoğunlukla renal fonksiyon kaybından önce görülmekle birlikte bazı hastalarda hastalığın başlangıç semptomu olarak da görülebilir (50). Ağır egzersiz, idrar yolu enfeksiyonu ve kist rüptürü gibi predispozan bir faktör sıklıkla eşlik eder. Erken yaşta olması ve sık hematüri ataklarının görülmesi SDBY'ne doğru hızlı progresyon ile ilişkilidir. Hematüri uygun hidrasyon ve yatak istirahati ile sıklıkla birkaç gün içinde gerilemektedir (51).

#### **2.5.1.2 Üriner Sistem Enfeksiyonu**

ODPBH olan hastaların yaklaşık yüzde 30 ila 50'sinde idrar yolu enfeksiyonu (İYE) görülmektedir (52). Basit sistit, enfekte kist ve akut piyelonefrit en sık görülen üriner sistem enfeksiyonlarıdır. Genel popülasyon ile benzer olarak etken gram negatif

bakteriler olup kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülmektedir (53). Akut piyelonefritin klinik bulguları ateş ve yan ağrısına ek olarak genellikle bulantı ve kusmayı içermektedir (54).

### **2.5.1.3 Konsantrasyon Kusuru**

İdrar konsantrasyon yeteneğindeki azalma ODPBH'nın en erken belirtilerinden biri olduğundan sıklıkla polidipsi, poliüri ve noktüri semptomları görülmektedir. Başlangıçta hafiftir fakat artan yaş ve azalan böbrek fonksiyonu ile kötüleşmektedir. Renal konsantrasyon defekti, yaştan bağımsız kistlerin neden olduğu anatomik deformitelerin şiddeti ve glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ile yakından ilişkilidir (55). Konsantrasyon defekti, polidipsi veya poliüri öyküsü ortaya çıkmadıkça klinik olarak belirgin olmayabilir. Altta yatan neden tam olarak bilinmemekle birlikte tübüler yapı ve tübül hücre fonksiyonun bozulması ile erken tübülointerstisyel hastalıktan kaynaklandığı düşünülmektedir (56).

### **2.5.1.4 Nefrolitiazis**

Nefrolitiazis, hastaların %20-35'inde görülmekte olup genellikle kalsiyum oksalat ve/veya ürik asit taşlarından oluşmaktadır. Düşük üriner pH, düşük sitrat konsantrasyonu ve azalmış amonyak atılımı ile birlikte artmış üriner staz ve metabolik faktörlerin bu hastalarda nefrolitiazis sıklığında artışa neden olduğu düşünülmektedir. Kist duvarında ve parankimde oluşan kalsifikasyonlar renal taş hastalığı tanısında karışıklığı neden olabilmektedir. Nefrolitiazisin önlenmesi ve tedavisi genel popülasyonla benzerdir (57).

### **2.5.1.5 Proteinüri**

ODPBH hastalarının yaklaşık olarak %25'inde bulunmakla birlikte genellikle 1 gram/gün altındadır. Proteinüri varlığı ve derecesi hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğundan prognostik değere sahiptir. ODPBH'da nefrotik sendrom nadiren bildirilmiştir ve genellikle üst üste binmiş bir glomerüler hastalığın varlığını göstermektedir (33).



### **2.5.1.6 Ağrı**

Ağrı, en sık görülen semptomlardan birisi olup sıklıkla yan ağrısı ve karın ağrısı olarak prezente olmaktadır (58). Ağrı akut veya kronik olabilir. Akut ağrı genellikle kist enfeksiyonu, kist rüptürü ve taşlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Kronik ağrıya ise özellikle kist büyümesine bağlı çevre dokulara bası ve böbrek kapsülünün gerilmesi sebep olmaktadır (59).

### **2.5.1.7 Hipertansiyon**

Hipertansiyon, en sık görülen bulgu olmakla birlikte belirgin bir GFH düşüşü olmadan vakaların yaklaşık %50-70'inde görülür ve ortalama başlangıç yaşı 30'dur. Kan basıncı yüksekliği renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu, sempatik aktivite artışı ve primer vasküler disfonksiyon gibi çeşitli nedenlere bağlanmıştır. Kist büyümesinin intrarenal vasküler yapıya basısı sonucu RAAS aktivasyonu kan basıncı artışında en önemli faktör olarak düşünülmektedir.

Hipertansiyon tanısı genellikle geç konulmaktadır bu nedenle yetişkinlerde evde kan basıncı takibi mutlaka önerilmelidir. Kan basıncı kontrolünün böbrek fonksiyon kaybına bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılmasında önemli olduğu bilinmektedir. Bu nedenle yaşam tarzı değişikliği ve uygun tıbbi tedavi ile kan basıncı kontrolü sağlanmalıdır. Hedef kan basıncı <140/90 mmHg olmakla beraber; sol ventrikül hipertrofisi, intrakraniyal anevrizma, diyabet veya proteinürisi olan hastalarda bireyselleştirilmeli ve <130/80 mmHg altı hedef alınmalıdır (60).

## **2.5.2 Ekstrarenal Bulgular**

ODPBH multisistemik bir hastalık olup morbidite ve mortalite üzerine etkileri olan çeşitli ekstrarenal bulgularla seyretmektedir.

### **2.5.2.1 Hepatik Kistler**

Karaciğer kistleri, ODPBH'nin en sık görülen ekstrarenal bulgusu olup 30'lu yaşlarda hastaların yaklaşık %80'inde karaciğer kisti saptanmaktadır. Kist sayısı yaşla birlikte artar. Kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülmektedir ve nedeni olarak da çoğul gebelik ve östrojen tedavisi suçlanmaktadır. Kistlerin boyutu ve/veya sayısı artsa da genellikle asemptomatik seyretmekte ve karaciğer fonksiyonunda bir bozulma

olmamaktadır. Yaygın ve büyük kistleri olan hastalarda ise kist basısına bağlı karın ağrısı ve distansiyon, sırt ağrısı, erken tokluk hissi, reflü ve nefes darlığı gibi semptomlar görülmektedir. Kistler enfeksiyon, rüptür ve kanama ile komplike olabilir. Hastaların ilk değerlendirmesinde karaciğer mutlaka görüntülemeye dahil edilmelidir. Şiddetli polikistik karaciğer hastalığı olan kadınlara östrojen içeren ekzojen hormonlardan ve oral kontraseptiflerden kaçınmaları önerilmelidir (61).

### **2.5.2.2 İntrakraniyal Anevrizmalar**

İntrakraniyal anevrizma (İKA), hastalığın en ciddi ekstrarenal bulgusu olup ailesel anevrizma öyküsü olan hastalarda yaklaşık %16, olmayanlar da ise %8 oranında görülmektedir. Genellikle asemptomatik seyretmektedir. Ancak basıya bağlı nöbet ve rüptüre bağlı intrakraniyal veya subaraknoid kanamaya neden olabilmektedir. İKA rüptüründeki ortalama yaş 40 olup genel popülasyona göre daha düşüktür. Artmış boyut(>1 cm), posterior lokalizasyon ve ailede İKA öyküsü rüptür için potansiyel riskleri oluşturmaktadır (62-64).

### **2.5.2.3 Diğer Ekstrarenal Bulgular**

Karaciğer dışında diğer organlardaki kistleri (seminal vezikül %40, pankreas % 10, araknoid membran % 8, spinal meningeal % 2) ve bağ dokusu anormalliklerini (mitral kapak prolapsusu, abdominal herni ve kolonda divertiküler hastalık) kapsamaktadır. Nadiren semptomatiktirler ve rutin taramaya gerek yoktur (65). Erkeklerin %40'ında görülen seminal vezikül kistleri sperm motilitesini bozarak nadiren infertiliteye neden olmaktadır (66). Pankreas kistleri vakaların yaklaşık %10'unda görülür ve genellikle asemptomatik seyretmektedir. Etkilenen bireylerin %8'inde bulunan araknoid membran kistleri, genellikle asemptomatiktir, ancak subdural hematoma riskini artırabilir (67). Spinal meningeal divertikül sıklığı artmıştır ve hastalarda beyin omurilik sıvısı sızıntısına sekonder intrakraniyal hipotansiyon görülebilmektedir (68).

ODPBH'da kalp kapak anomalileri de sık görülmekte olup hastaların yaklaşık %31'inde mitral yetmezlik, %26'sında mitral kapak prolapsusu, %15'inde triküspit yetmezliği ve %6'sında aort yetmezliği saptanmıştır. Bu lezyonlar zamanla ilerlese de

nadiren kapak replasmanı gerektirmektedir. Muayene bulgusu yada semptom olmadıkça ekokardiyografi ile tarama önerilmemektedir. Ayrıca hastalarda muhtemelen parietal perikardın artan kompliyansına bağlı olarak perikardiyal efüzyon sıklığı artmıştır fakat genellikle iyi tolere edilmektedir (69). Son zamanlarda yapılan çalışmalar da hastaların idiyopatik dilate ve hipertrofik obstrükte kardiyomyopati ile sol ventrikül non-kompaksiyonuna yatkın olabileceğini düşündürmektedir (70).

ODPBH hastalarında normal popülasyonla karşılaştırıldığında kolonik divertikül sıklığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak yapılan çalışmalarda ODPBH'na bağlı SDBY gelişen hastalarda divertikülozis ve divertikülit gibi komplikasyonlarının görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir. Hastalarda karın içi basınç artışına bağlı umbilikal ve inguinal herni sıklığında da artış saptanmıştır (33).

## **2.6 TEDAVİ**

ODPBH'da hipertansiyonun kontrol altına alınması, hematürinin engellenmesi, ağrının kontrol edilmesi gibi hastalığa bağlı semptomları kontrol etmek ve komplikasyonları önlemek tedavinin temel amacını oluşturmaktadır.

### **2.6.1 Hipertansiyon Tedavisi**

Hipertansiyon, ODPBH'nda kardiyovasküler morbidite, mortalite ve SDBY riski ile güçlü bir şekilde ilişkili olup kan basıncı kontrolü hastalığın ilerlemesini ve kardiyovasküler olayları azaltmaktadır (71). Normal popülasyonla benzer şekilde diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri hipertansif ODPBH hastaları için birinci basamak tedavi olmalıdır. Tüm hastalara diyetle tuz kısıtlaması <6 g/gün, kafein alımından kaçınma, sigarayı bırakma ve yeterli sıvı alımının (3 L/gün) sürdürülmesi önerilmelidir. Yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak renal kan akımını arttırması ve sol ventrikül hipertrofisini azaltıcı etkileri nedeniyle öncelikle Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) olmak üzere medikal tedavi sıklıkla gerekmektedir (72,73).

### **2.6.2 Ağrı Tedavisi**

Ağrı sık görülen bir komplikasyon olup hastaların en az %60'ını etkilemektedir. Akut ağrı genellikle kist içi kanama, enfeksiyon veya nefrolitiazis ile ilişkilidir. Kronik

ağrı ise genellikle kistlerin genişlemesine sekonder olarak organ kapsülünün gerilmesiyle ortaya çıkmaktadır. Kronik ağrı tedavisinde ilk tercih asetaminofen olup taş, tümör gibi kontrol edilemeyen ağrı durumlarında narkotik analjezikler, trisiklik antidepresanlar ve sinir blokajları da tedavide kullanılabilir. Tedaviye dirençli ağrı ve tekrarlayan enfeksiyon ataklarında nefrektomi de nadiren tercih edilebilmektedir (74).

### **2.6.3 Hematüri Tedavisi**

Hematüri hastaların yaklaşık %35-50'sinde görülmekte olup genellikle gross hematüri kist içi kanama veya enfeksiyon, nefrolitiazis ve malignite ile ilişkili olabilir. Konservatif yönetim ile çoğu kanama 2-7 gün içinde spontan düzelmektedir. Semptomlar >1 hafta boyunca devam ederse veya ilk atak 50 yaşından sonra ortaya çıkarsa maligniteyi dışlamak için ek araştırma yapılmalıdır. Selektif arteriyel embolizasyon veya nefrektomi hayatı tehdit eden kanamalarda nadiren gerekli olabilmektedir (75).

### **2.6.4 Nefrolitiazis Tedavisi**

Nefrolitiazis hastaların yaklaşık %25'inde görülmektedir. Düşük üriner pH, düşük sitrat konsantrasyonu ve azalmış amonyak atılımı ile birlikte artmış üriner staz ve metabolik faktörlerin bu hastalarda nefrolitiazis sıklığında artışa neden olduğu bilinmektedir. Sıklıkla kalsiyum oksalat ve ürik asit taşları görülmektedir. Hastalarda nefrolitiazisin medikal tedavisi genel popülasyondakine benzer olup hidrasyon tedavinin temelini oluşturmaktadır (57,76).

### **2.6.5 Kist Enfeksiyonu Tedavisi**

Hastalarda karın veya yan ağrısı, hassasiyet, ateş, eritrosit sedimantasyon hızı ve CRP yüksekliği olması durumunda kist enfeksiyonundan şüphelenilmelidir (77). Kist enfeksiyonlarının tedavisinde, siprofloksasin veya diğer kinolonlar gibi iyi kist penetrasyonuna sahip oral antibiyotikler kullanılmalı ve toplam antibiyotik tedavisi süresi en az 4 hafta olmalıdır. Tedaviye dirençli ateş olması durumunda müdahale gerektirebilecek komplikasyonları (perinefrik apse, pyonefroz veya idrar yolu tıkanıklığı gibi) dışlamak için mutlaka radyolojik görüntüleme yapılmalıdır. Antibiyotik tedavisine dirençli kist enfeksiyonları genellikle 5 cm'den büyüktür,

perkütan veya cerrahi drenaja ihtiyaç duyulabilmektedir (78). Nefrektomi nadiren gerekli olup drenaj ve / veya antibiyotik tedavisine dirençli perinefrik apse ve amfizemöz piyelonefrit vakalarında düşünülebilir (79).

### **2.6.6 İntrakraniyal Anevrizmaların Tedavisi**

İntrakraniyal anevrizmalar, ODPBH hastalarının yaklaşık %8'inde tespit edilir ve genel popülasyona göre yaklaşık beş kat daha yüksek oranda saptanmaktadır. İKA'ların rüptürü, yaklaşık %50'ye varan bir mortalite ile ilişkilidir ve genellikle ani başlayan şiddetli bir baş ağrısı olarak ortaya çıkar (80). Artmış boyut, posterior lokalizasyon, ailede İKA öyküsü ve subaraknoid kanama öyküsü rüptür için potansiyel riskleri oluşturmaktadır. Rüptüre olmamış İKA'ların yönetimi genel popülasyon ile benzer olup boyutu <5 mm olan İKA sıklıkla takip edilirken >10 mm olanlarda cerrahi tedavi gerekmektedir. Tedavide genellikle mikrocerrahi endovasküler coil yöntemi tercih edilmektedir (62).

### **2.6.7 Renal Yetmezlik Tedavisi**

ODPBH hastalarının yaklaşık %70'i SDBY'ne ulaşmaktadır. Yapılan araştırmalar kist büyümesi ve böbrek boyutunun böbrek yetmezliği gelişimi ile yakın ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle tedavide temel olarak kist içine sıvı ve c-AMP sekresyonunun azaltılması ile kist büyümesinin engellenmesi amaçlanmıştır. Somatostatin, sirolimus, everolimus, EGFR tirozin kinaz inhibitörleri, paklitaksel, MAPK inhibitörleri gibi birçok ilaç tedavide denenmiştir ve yeni tedaviler üzerine çalışmalar halen devam etmektedir. Son zamanlarda yeni tedavi ajanlarından vazopressin 2 inhibitörü tolvaptan, ODPBH'nın tedavisinde FDA onayı almış olup ülkemizde ve dünyada kullanılmaktadır. Çalışmalar hücre içi cAMP seviyelerini azaltarak kist oluşumunu ve büyümesini engellediğini, sıvı sekresyonunu azalttığını ve böbrek progresyonu üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir(kaynak?).

ODPBH'na bağlı SDBY gelişen hastalarda renal replasman tedavisi olarak periton diyalizi, hemodiyaliz ve böbrek nakli yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda ODPBH'da periton diyalizinin hemodiyalize göre sağkalım oranı yüksek görülse de büyük

miktarda periton diyalizati barındırma zorluğu ve karın duvarı fitiği riskinin artması nedeniyle periton diyalizinin daha az kullanımına yol açmaktadır. Böbrek nakli ise seçilecek optimal renal replasman tedavi yöntemidir ve ODPBH hastalarında sonuçlar genel SDBY popülasyonundan daha iyidir (81-85).

### **3. ATEROSKLEROTİK VE İNFLAMATUVAR PARAMETRELER İle CAVİ**

#### **3.1 FİBROBLAST GROWTH FAKTÖR-23 (FGF-23)**

FGF-23, fosfor reabsorbsiyonunu ve böbrekte D vitamini sentezini azaltan kemik kökenli bir fosfatondur. İlk olarak fare beyinde ventrolateral talamik nükleusta tespit edilmiştir. FGF ailesinin FGF-19 subgrubunda yer almakta ve 251 aminoasitten oluşmaktadır. Başlıca osteoblast ve osteositler tarafından üretilmekle beraber tükrük bezi, kas, beyin, karaciğer ve kalp olmak üzere birçok dokudan salgılanır (86-88). FGF ailesinin diğer üyelerinden farklı olarak heparan sülfata afinitesi düşük olduğundan ekstrasellüler matrikse bağlanmadan sistemik dolaşıma katılır. Bu nedenle otokrin ve parakrin etkilere ek olarak endokrin etkileri de bulunmaktadır. Ayrıca FGF-23 reseptörlerine bağlanmak için kofaktör olarak alfa klotho proteinine ihtiyaç duymaktadır (89).

FGF-23, vücutta fosfor ve D vitamini dengesinde önemli bir rol oynamaktadır. FGF-23 artışıyla böbrek proksimal tübül hücrelerinde fosfor geri emiliminden sorumlu NaPi-2a ve NaPi-2c kotransporter ekspresyonu azalır ve böylece fosfat geri emilimi azalarak üriner atılımı artar. Ayrıca böbrekte 1-alfa hidroksilaz enzimini baskılayarak D vitamini sentezini ve salınımını da azaltır (90,91).

Serum FGF23 düzeyi, KBH'nın erken evrelerinde pozitif fosfor dengesine sekonder olarak yükselmektedir (92). Yapılan klinik çalışmalarda yüksek serum FGF23 düzeyinin vasküler kalsifikasyon, arteriyel sertlik, ateroskleroz, sol ventrikül hipertrofisi ve disfonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (93).

#### **3.2 KLOTHO**

Klotho geni 13. kromozomun büyük kolunda yer alır ve ilk defa 1997 yılında farelerde yaşlanma baskılayıcı gen olarak bulunmuştur. Başlıca böbrek distal tübül ve koroid pleksus olmak üzere osteosit, osteoblast, paratiroid ve endotel hücrelerinde de eksprese edilmektedir (89).

Alfa klotho, 130 kDa ve 1014 aminoasitten oluşan bir transmembran proteini olup sitoplazma ve hücre zarı dış membranında olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Membrana bağlı ve solubl olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Membrana bağlı formu başlıca böbrek tübül hücrelerinde eksprese edilmekte ve FGFR ile kompleks oluşturarak FGF-23 için ko-reseptör görevi görmektedir. FGF-23 ile alfa klotho kompleksi proksimal tübüllerde ko-transport sistemi (NaPi-2a ve NaPi-2c) yoluyla serum fosfor seviyesini düzenlemektedir. Ayrıca FGF-23 ile birlikte 1-alfa hidroksilaz gen ekspresyonunu baskılayarak 1,25(OH)2D3 sentezini de azaltır. Tam tersine 1,25(OH)2D3 ise böbrekteki alfa klotho ekspresyonunu arttırmaktadır (95).

Alfa klothonun membran yüzeyindeki parçası metalloproteazlar tarafından parçalanarak dolaşıma salınmakta bu da alfa klothonun vücut sıvılarında bulunan solubl formunu oluşturmaktadır (94). Solubl klotho proksimal tübüldeki NaPi-2a proteininin aktivitesinde azalmaya yol açarak ve tübül hücreleri ile dudoenum epitelinde eksprese edilen transient receptor potential vanilloid (TRPV)5 ve TRPV6 kalsiyum kanallarının oligosakkarit zincirlerini enzimatik yolla modifiye ederek FGF-23'ten bağımsız fosfat reabsorbsiyonunu azaltıcı etki göstermektedir (86,89,97-99).

Klinik çalışmalar alfa klothonun vasküler sistem üzerinde protektif etkileri olduğunu göstermiştir. Son dönemlerde klotho eksikliğinin vasküler kalsifikasyon, arteriyel sertlik, ateroskleroz, endotel disfonksiyonu ve yaşlanmada hızlanma ile ilişkili olduğu fare modellerinde yapılan çalışmalarda saptanmıştır. Normal böbrek fonksiyonu veya kronik böbrek hastalığı olan hastalarda eksikliğinde endotel disfonksiyonu ve koroner arter hastalığı şiddeti ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (100).

### **3.3 MONOCYTE CHEMOATTRACTANT PROTEIN-1 (MCP-1)**

Kemokinler, kimyasal bir uyarana yanıt olarak spesifik reseptörlerine bağlanıp enflamasyon ve homeostazda görevli hücre gruplarının kemotaksisini uyaran 8-14 kDa'lık küçük moleküler ağırlığa sahip sitokinlerdir. Kemokin ailesi, iki ana alt grubu (CXC ve CC) ve iki küçük alt grubu (CX3C ve C) olan dört aileye ayrılır (101). Bu



sınıflandırma genel olarak N-terminus ucu yakınındaki sistein amino asitlerinin varlığına dayanmaktadır.

Monosit kemoattractant protein-1, N-terminusa yakın yapışık sisteinlere sahip CC kemokin ailesinin üyesidir. MCP, en az dört üyeden oluşan bir aileye aittir (MCP-1, -2, -3 ve -4). MCP-1, 17. Kromozom üzerinde bulunur ve 76 amino asitten oluşmaktadır (102). MCP-1 başlıca monosit ve makrofajlar olmak üzere oksidatif stres, sitokinler veya büyüme faktörleri ile uyarı sonrasında çeşitli hücre tipleri tarafından üretilmektedir. Bu hücreler periferik dolaşımda ve dokularda immün yanıt için önemlidir (103).

MCP-1'in dolaşımdaki monositlerin subendotelial yapılara transmigrasyonu ve süperoksit üretimi, sitokin sekresyonu ve adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırması gibi etkileri bulunmaktadır. Nitrik oksitin bozulmuş biyoyararlanımı sonucunda endotel disfonksiyonu gelişmekte ve MCP-1 ekspresyonu artmaktadır. Artan MCP-1 seviyeleri monositlerin subendotelial bölgeye migrasyonunu ve hasar bölgesine lökosit, trombosit gibi hücrelerin adhezyonunu arttırmaktadır (105). Böylece endotel disfonksiyonu sonrasında hasar bölgesinde aterojenik ve trombojenik olaylar gelişmektedir (106). Yapılan klinik çalışmalarda da aterosklerotik plak yapılarında MCP-1 düzeylerinin yükseldiği ve ateroskleroza sekonder artmış arteriyel sertlik ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (107).

### **3.4 SALUSIN-ALPHA VE SALUSIN BETA**

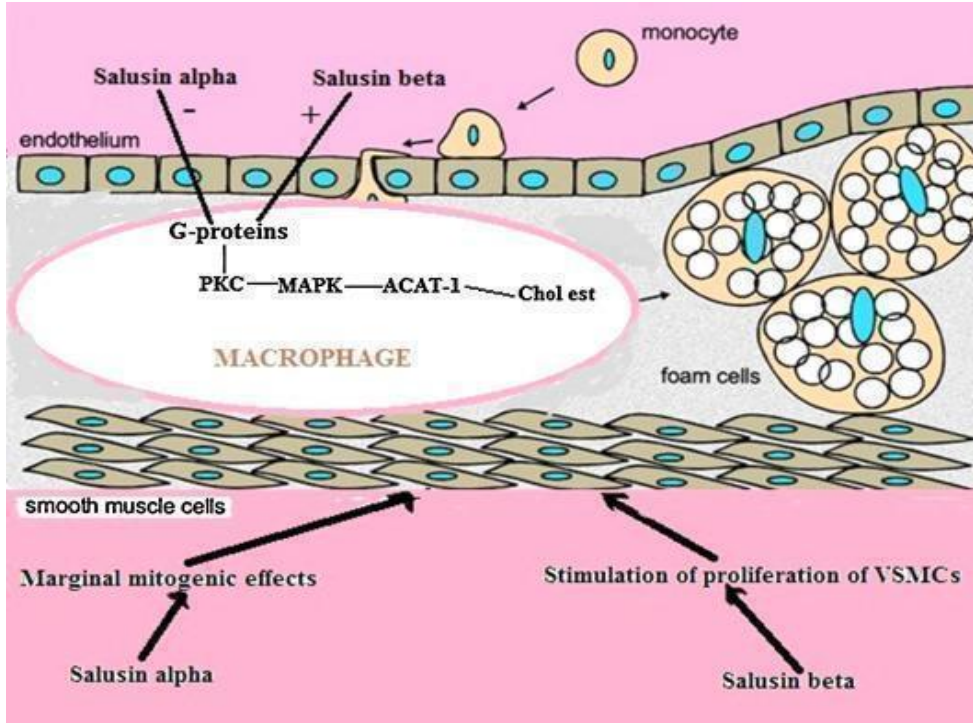
Salusin A ve B ilk kez 2003 yılında Torsin Family 2A (TOR2A) geninin C-terminal ucunda preprosalusin öncüsünden üretilen vazoaktif biyopeptitlerdir. Preprosalusin olarak adlandırılan bu öncül molekül, 242-amino asit kalıntısına sahiptir ve N-terminal 26 amino asit sinyal peptidinin çıkarılmasından sonra 216 amino asit içeren prosalusine dönüşmektedir. Prosalusin C-terminal ucunda proteolitik enzimlerle ayrılmasıyla 28 aminositten oluşan salusin-A ve 20 aminoasitten oluşan salusin-B sentezlenmektedir (108). Salusinlerin muhtemelen kendi hücre yüzeyindeki

reseptörlere bağlanarak etki gösterdiği düşünülse de günümüzde spesifik reseptörleri henüz tanımlanmamıştır (109).

Salusinler ince bağırsak, adrenal medulla, merkezi sinir sistemi, kalp, adrenal korteks, vasküler düz kas ve endotel hücreleri gibi birçok farklı doku ve organda sentezlenmektedir. Nedeni tam bilinmemekle birlikte salusin B, salusin A'ya göre plazma ve idrarda 2-10 kat daha fazla saptanmaktadır (5,109).

Yapılan çalışmalarda salusinlerin endotel, vasküler düz kas hücresi ve makrofajlarla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Makrofaj köpük hücre oluşumu ve vasküler düz kas hücre proliferasyonu gibi inflamatuvar mekanizmalarda rol oynayarak ateroskleroz patogenezinde rolü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca salusin B'nin vasküler hücre adezyon molekülü-1, MCP1, interlökin-1 $\beta$  ekspresyonunu uyararak monositlerin endotel hücrelerine adezyonunu arttırdığı saptanmıştır (5,110).

Salusinlerin ACAT-1 enzimi üzerindeki etkileriyle kolesterol ester birikimi ve köpük hücre oluşumunda rolleri bulunmaktadır (Şekil 2). Salusin A ACAT-1 enzimini baskılayarak kolesterol ester birikimi ve köpük hücre oluşumunu azaltmakta, Salusin-B ise ACAT-1 ekspresyonunu uyararak kolesterol ester birikimini arttırmakta ve köpük hücre oluşumuna neden olmaktadır. Bu nedenle Salusin A anti-aterojenik iken salusin B proaterojenik olarak etki göstermektedir. İkisi arasındaki denge aterosklerozis oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Salusin A düzeylerinin koroner arter hastalığı, akut koroner sendrom ve stabil anjina pektorisli hastalarda sağlıklı hasta grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır (111).



Şekil 2. Salusin A ve B'nin ACAT-1 enzimi üzerinden etkileri (111)

### 3.5 ARTERİYEL SERTLİK VE CAVI

Günümüzde aterosklerozun asemptomatik erken dönemde tespiti ve ateroskleroza bağlı kardiyak morbidite ve mortalitenin azaltılması en önemli tedavi hedefleri arasında yer almaktadır. Arter duvar kalınlaşması ve duvar sertliğinin kardiyovasküler hastalık gelişiminde önemli rolü olduğu bilinmektedir. Son 20 yılda yürütülen klinik çalışmalar da artan aort sertliğinin daha yüksek ölüm riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (112,113).

Arteriyel sertlik yaş, obezite, DM, HT, sigara ve dislipidemi gibi çeşitli patolojik durumlarda artmaktadır (25). Artan arteriyel sertlik sonucunda damar duvar elastikiyetinin azalmasına bağlı olarak sistolik kan basıncı (SKB) ve nabız basıncı (NB) artarken diyastolik kan basıncı (DKB) azalmaktadır (26,114). SKB'nin artması sol ventrikül iş gücü ve oksijen ihtiyacını artırarak ventrikül hipertrofisine ve büyük damarlarda ateroskleroz gelişimine sebep olurken DKB'nin azalması ise koroner perfüzyonu bozarak miyokard iskemisine yol açmaktadır. Artan nabız basıncı ile vasküler direnci düşük olan böbrek ve beyin gibi organlarda da hasar oluşmaktadır.

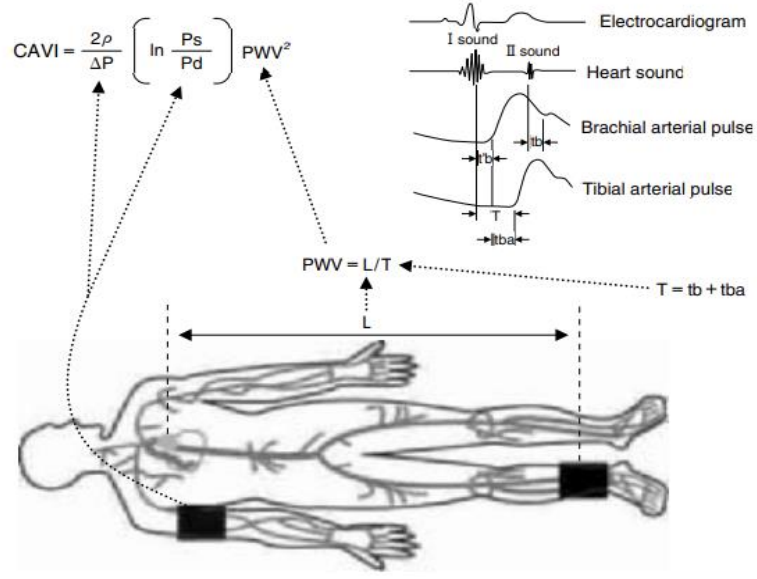
Arteriyel sertliği değerlendirmek için günümüzde nabız dalga hızı (PWV, Pulse Wave Velocity), augmentasyon indeksi, sertlik parametresi  $\beta$  ve carotid-femoral PWV (cfPWV) belirteçleri kullanılmaktadır. Bunlardan en sık kullanılan belirteç cfPWV'dir. Ancak bu belirteç nabız dalgasını belirlerken karotis ve femoral bölge arasındaki mesafenin yanlış ölçümü ve kan basıncından etkilenmesi nedeniyle yol gösterici olmayabilir (115-124). Bu nedenle 1980 yılında arteriyel sertlik parametresi için Hayashi ve arkadaşları tarafından bir hesaplama geliştirilmiştir:  $\beta = \ln(Ps/Pd) \cdot D/\Delta D$  ( $Ps$  sistolik kan basıncı,  $Pd$  diyastolik kan basıncı,  $D$  arter çapı ve  $\Delta D$  kan basıncına göre arteriyel çaptaki değişiklik). Buna göre  $\beta$  sertlik parametresi, arterin çapını genişletmek için gereken kan basıncını gösterir ve bu değer kan basıncına bağlı değildir (1). CAVİ ise ölçüm esnasında kan basıncından etkilenmemesi ve arteriyel sertlik indeksi elde edilmesi için  $\beta$  sertlik parametresi kullanılarak üretilmiştir (27).

### 3.5.1 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 gerekmektedir. 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.

İlk olarak Hayashi ve ark. tarafından önerilen sertlik parametresinden ( $\beta$ ) türetilmiştir. CAVİ şu şekilde hesaplanır,  $CAVI = a[(2\rho/\Delta P) \times \ln(Ps/Pd) \times PWV^2] + b$  ( $Ps$  sistolik kan basıncını,  $Pd$  diyastolik kan basıncını,  $PWV$  nabız dalga hızını (aortanın kökünden ayak bileğine kadar),  $\Delta P$  nabız basıncını ( $Ps-Pd$ ),  $\rho$  kan viskozitesini belirtir,  $a$  ve  $b$  ise sabittir) (Şekil3) (125).



**Şekil 3.** CAVI denklemi ve ölçme yöntemi. Kalpten ayak bileğine PWV, aorta kökeninden ayak bileğine kadar olan uzunluğu ölçerek ve  $T=tb+tba$  değerini hesaplayarak elde edilir. Kan basıncı brakial arterden ölçülür.  $P_s$ = sistolik kan basıncı;  $P_d$ =diyastolik kan basıncı;  $\Delta P$ = nabız basıncı,  $P_s-P_d$ ;  $\rho$ =kan yoğunluğu;  $L$ = aorta kökeninden ayak bileğine kadar olan uzunluk;  $T$ =nabız dalgasının aort kapagından ayak bileğine doğru yayılması için geçen süre;  $tba$ =brakiyal nabız dalgasının yükselişi ile ayak bileği nabız dalgasının yükselmesi arasındaki süre;  $tb$ =aort kapak kapanma sesi ile brakial nabız dalgası çentiği arasındaki süre (27)

Sertlik parametresinin  $\beta$  denklemi, modifiye Bramwell-Hill'in denklemi tarafından elde edilebilecek  $D / \Delta D$  değerlerini içerir:  $PWV^2 = \Delta P / \rho \times V / \Delta V$  ( $\Delta P$  nabız basıncı,  $V$  kan damar volümü,  $\Delta V$  ise 'V' deki değişim ve  $\rho$  kan viskozitesi) (126).

Üreticinin talimatlarına göre, 8.0'ın altındaki bir CAVI'nin normal olması kabul edilirken, 9.0 veya daha yüksek bir değer ise şüpheli arterioskleroz tanısına yönlendirmektedir. 8.0-9.0'ın arasındaki değerler de borderline olarak kabul edilmektedir (127).

Aort ve femoral arterdeki kan basıncının belirgin bir şekilde değiştiği femoral arteriyel arteriyosklerozis obliterans gibi durumlarda CAVI değeri uygunsuz bulunmaktadır. Ayrıca, ayakta duran konumda CAVI'yi ölçmek doğru değildir (1)

## 4.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı'nda, etik kurul onayı 19.10.2021 tarih ve 19 sayılı kurul kararı ile alınmasını takiben 18 yaş üzerinde böbrek fonksiyonları korunmuş (GFH> 60ml/dk) 57 ODPBH hastası ve bilinen ek hastalığı olmayan 26 sağlıklı kişi alındı. ODPBH grubu Nefroloji Bilim Dalı polikliniğinde takibi yapılan hastalardan alınırken kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından benzer 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 HT, hiperlipidemi, KOAH, periferik arter hastalığı (PAH) ve kardiyak hastalıklar yönünden (MI hikayesi, KKY, aort ve koroner arter hastalığına yönelik dökümanite edilmiş hastalıklar ve geçirmiş olduğu operasyonlar) sorgulandı. Sigara alışkanlığı olup olmadığı kaydedildi. Aterosklerotik kalp ve periferik damar hastalığı, DM, kronik karaciğer hastalığı, akut böbrek yetmezliği, romatizmal hastalığı, kontrast madde maruziyet hikayesi (son bir ay içinde), malignite, aktif enfeksiyon ve hemodinamik instabilitesi olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hipertansif hastaların hastalık süreleri sorgulandı ve kaydedildi. Ayrıca antihipertansif ilaç kullanan hastalarının kullandığı tüm ilaçlar ayrıntılı olarak kaydedildi.

Tüm hastaların muayene bulguları ayrıntılı olarak kaydedildi. Çalışmaya katılan tüm bireylerin en az on beş dakika oturur pozisyonda ve istirahat sonrasında kan basınçları ölçüldü. Kilo, boy ve bel çevreleri ölçülerek kilo(kg)/boy(m)<sup>2</sup> formülüyle vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı.

### 4.1. LABORATUVAR ANALİZLERİ

Çalışmaya alınan tüm deneklerin 12 saatlik açlık sonrası sabah 8'de kan ve idrarları alındı. FGF-23, Klotho, MCP-1, Salusin-alpha ve Salusin-beta 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 ELISA Kit (cat no.201-12-0060 (range:10-1500 pg/ml)) , klotho için Human Soluble Alpha-Klotho

ELISA Kit (cat no.201-12-2782 (range:0,1-20 ng/ml)) , MCP-1 için Human MCP-1 ELISA Kit (cat no.201-12-0125 (range:4-1000 ng/L)) , Salusin-alpha için Human Salusin-alpha ELISA Kit (cat no.201-12-1269 (range:7,5-2000 pg/ml)) , Salusin-beta için Human Salusin-beta ELISA Kit (cat no.201-12-1273 (range:10-3000 pg/ml)) kullanıldı. Diğer laboratuvar analizleri standart yöntemler ile çalışıldı.

#### **4.2. KULLANILAN 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) CRP; immünoturbidimetrik yöntemle,
- e) Sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve klor; iyon selektif elektrod yöntemiyle,
- f) PTH; immunradyometrik (IRMA) yöntemiyle
- g) 25-OH D vitamini; elektrokemilüminesans immünoassay (ECLIA) yöntemiyle
- h) Homosistein ; kemilüminesans immünoassay (ICL) yöntemiyle
- i) Pro-BNP; immun assay yöntemiyle çalışıldı.

#### **4.3. KULLANILAN CİHAZLAR**

- 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) CAVİ, Fukuda Denshi model VS-1500N cihazı ile ölçüldü.

#### **4.4. KALP-AYAK BİLEĞİ VASKÜLER İNDEKSİ (CAVI) ÖLÇÜMÜ**

Çalışmaya alınan tüm kişilerin CAVI ölçümü Fukuda Denshi model VS-1500N cihazı ile yapıldı. Supin pozisyonu alması sağlanan 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 sfıgmomanometre 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. 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.

#### **4.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER**

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde ANOVA ( Tukey test ), bağımsız örneklem t test, Kruskal-wallis, Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Etki düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile araştırıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.



## 5. BULGULAR

Tüm ODPBH'lar alındığında % 61'i (n=35) kadın ,% 39'u (n=22) ise erkekti. Hipertansiyonu olan grubun %51,7'si (n=15) kadın, %48.3'ü (n=14) erkek iken normotansif grubun ise %71.4'ü (n=20) kadın, %28.6'sı (n=8) erkekti. Sağlıklı kontrol grubun % 57,7'si (n=15) kadın, %42,3'ü (n=11) erkek idi (Tablo 3).

Hipertansif ODPBH olan grubun yaşları 24 ile 60 arasında değişmekte iken ortalama yaş ise  $41.1 \pm 9.7$  idi. Normotansif ODPBH'lı grubun yaşları 20 ile 60 arasında değişirken ortalama yaş  $38,0 \pm 10,00$  idi. Sağlıklı kontrol grubunda ise yaş 24 ile 62 arasında değişirken yaş ortalaması  $39,9 \pm 8,3$  olarak saptandı. Hipertansif ODPBH'lı grubun yaş ortalaması normotansif ODPBH'lı gruptan yüksekti, diğer grupların kendi aralarındaki yaş ortalamalarında anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 3).

ODPBH'ların % 50,8'i (n=29) hipertansif iken %49,2'si (n=28) normotansifti (Tablo 3)

Hipertansif ODPBH'lı hastaların 4'ü (%13,8), normotansif ODPBH'lı hastaların 5'i (% 17,9) sigara kullanmaktaydı (Tablo 3).

Kontrol grubu, HT olan ve HT olmayan gruplar arasında hastaların boy, kilo, BMI, yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Benzer şekilde tüm gruplar arasında sigara kullanım adeti ve sigara kullanım oranı açısından anlamlı farklılık görülmedi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 3).

HT olan grupta antihipertansif ilaç kullanım oranı kontrol grubu ve HT olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0.05$ ) . Kontrol grubu ve HT olmayan grup arasında ilaç kullanım oranı anlamlı farklılık bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 3).

**Tablo-3 Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri**

		Kontrol Grubu		HT (-)		HT(+)		p
Yaş		39.9	± 8.3	38.0	± 10.0	41.1	± 9.7	0.453
Cinsiyet	Kadın	15	57.7%	20	71.4%	15	51.7%	0.299
	Erkek	11	42.3%	8	28.6%	14	48.3%	
Boy		165.3	± 9.4	167.1	± 8.2	164.9	± 10.6	0.558
Kilo		75.1	± 17.7	69.1	± 10.8	73.6	± 18.6	0.486
BMI		27.2	± 4.6	24.8	± 3.4	26.8	± 4.8	0.078
Sigara Kullanımı (Paket/Yıl)				7.2	± 6.9	12.1	± 7.1	0.328
Sigara Kullanımı	Yok	26	100%	23	82.1%	25	86.2%	0.089
	Var	0	0.0%	5	17.9%	4	13.8%	
İlaç Kullanımı	Yok	26	100%	27	96.4%	6	20.7%	<b>0.000</b>
	Var	0	0.0%	1	3.6%	23	79.3%	

<sup>A</sup> ANOVA / <sup>K</sup> Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / <sup>X<sup>2</sup></sup> Ki-kare test

ODPBH'ların % 50,8'inde (n=29) HT mevcut olup 24'ü antihipertansif ilaç kullanmaktaydı, 5'i herhangi bir ilaç kullanmıyordu. Kullanılan ilaçların %58'i tek başına ACEİ ve ARB grubu, %25,3'ü diğer antihipertansiflerle kombine olarak ACEİ ve ARB, %42'si ACEİ ve ARB dışında antihipertansifleri içermekteydi. (Tablo 4)

**Tablo-4 HT (+) hasta grubunun kullandığı antihipertansif ilaç grubu**

	Min-Mak	Medya	n	%
<b><i>Kullanılan İlaç</i></b>				
ACEİ			8	33
ARB			6	25
KKB			6	25
ARB+Diüretik			4	17
BB			4	17
ACEİ+KKB			2	8.3

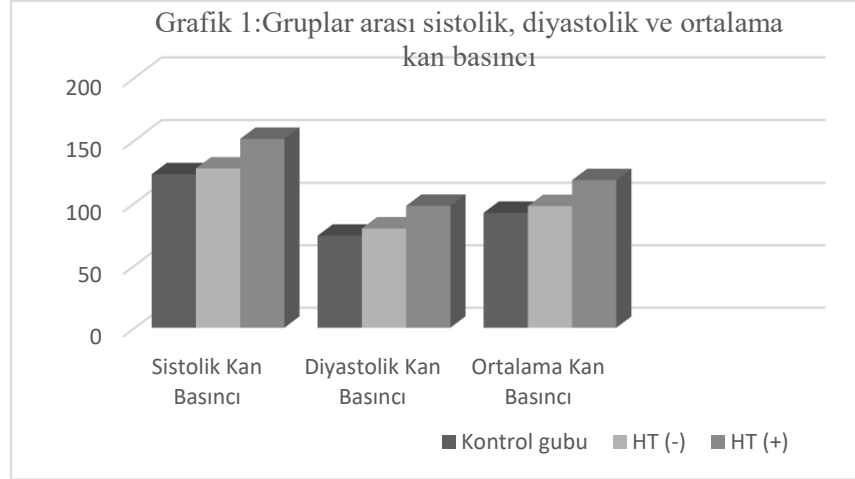
**ACEİ:** Anjiyotensin Converting Enzyme İnhibitör **ARB:**Anjiyotensin Reseptör Blokeri **KKB:** Kalsiyum Kanal Blokeri **BB:**Beta Bloker

HT olan grupta SKB, DKB, ortalama arter kan basıncı (OAKB) kontrol grubu ve HT olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p = 0.000$ ). Kontrol grubu ve HT olmayan grup arasında sistolik kan basıncı anlamlı farklılık göstermedi ( $p > 0.05$ ). HT olmayan grupta DKB ve OAKB kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p = 0.000$ ). (Tablo 5)

**Tablo-5 Hasta ve kontrol grubu arasında kan basıncı dağılımı**

	Kontrol Grubu	HT (-)	HT(+)	p
Sistolik Kan Basıncı	122.8 ± 10.6	127.4 ± 10.0	151.0 ± 15.3	<b>0.000</b>
Diyastolik Kan Basıncı	73.7 ± 7.2	79.5 ± 11.0	97.6 ± 13.4	<b>0.000</b>
Ortalama Kan Basıncı	92.0 ± 7.4	97.4 ± 10.6	118.1 ± 15.9	<b>0.000</b>

<sup>A</sup> ANOVA / <sup>K</sup> Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)



HT olan grupta **CKD-EPI** değeri kontrol grubu ve HT olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü ( $p < 0.002$ ). Kontrol grubu ve HT olmayan grup arasında **CKD-EPI** değeri anlamlı farklılık göstermedi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 6).

HT olan grupta **BUN** ve **kreatinin** değeri kontrol grubu ve HT olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla  $p=0.001$  ve  $p=0.002$ ). Kontrol grubu ve HT olmayan grup arasında **BUN** ve **kreatinin** anlamlı farklılık göstermedi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 6).

Kontrol grubu, HT olan ve HT olmayan gruplar arasında **Spot İdrar, Prot/Kreatin, LDL, HDL, Total Kolesterol** değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 6).

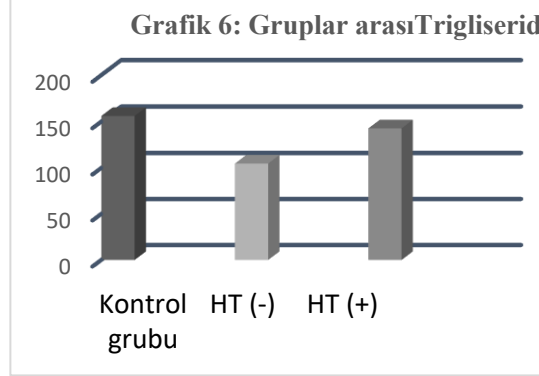
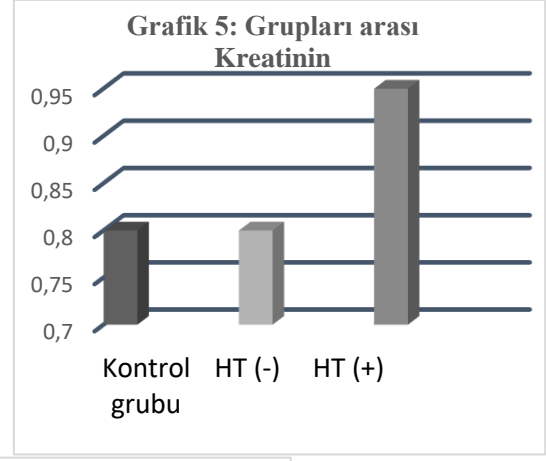
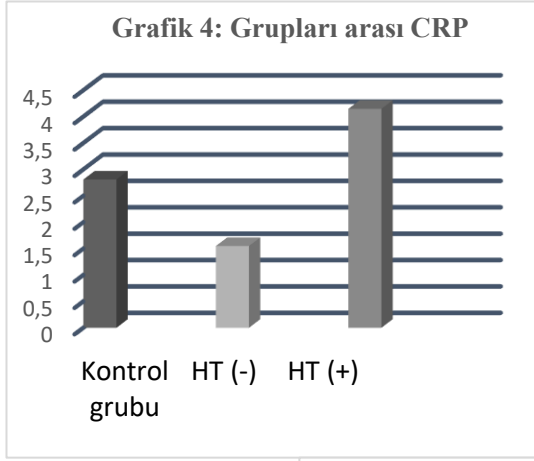
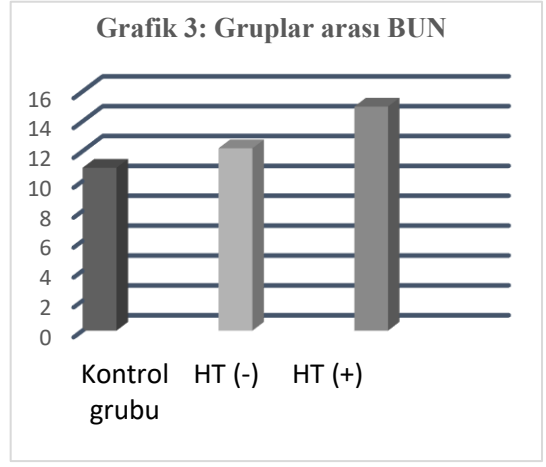
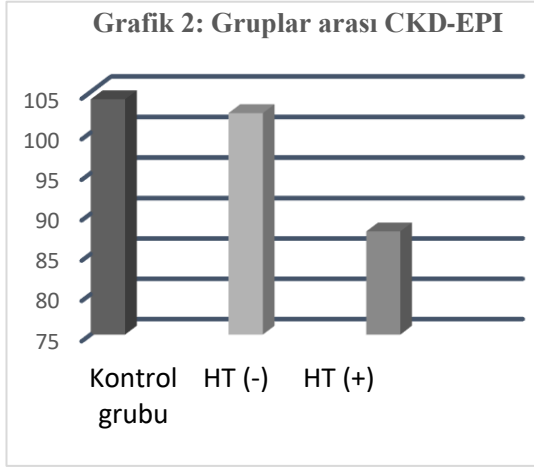
Kontrol grubu ve HT olan hasta grubunda **CRP** HT olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p= 0.012$ ). Kontrol grubu ve HT olan grup arasında **CRP** anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermedi (Tablo 6).

Kontrol grubunda **trigliserid** değeri HT olan ve HT olmayan gruplardan anlamlı farklılık göstermedi ( $p > 0.05$ ). HT olan grupta ise **trigliserid** değeri HT olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0.05$ ). Benzer şekilde Kontrol grubu, HT olan ve HT olmayan grup arasında **AKŞ, D-Vitamini, PTH, Kalsiyum, Magnezyum, Fosfor, Ürik Asit** değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 6).

**Tablo-6 Tüm gruplar arası laboratuvar parametrelerin analizi**

	Kontrol Grubu	HT (-)	HT(+)	p
CKD-Epİ	104.1 ± 15.0	102.4 ± 19.6	87.8 ± 19.4	<b>0.002</b>
Bun	10.9 ± 2.5	12.2 ± 3.0	15.0 ± 4.8	<b>0.001</b>
Kreatinin	0.80 ± 0.18	0.80 ± 0.15	0.95 ± 0.22	<b>0.002</b>
Spot İdrar Prot/Kreatin	0.11 ± 0.07	0.13 ± 0.09	0.17 ± 0.14	0.171
CRP	2.81 ± 2.98	1.55 ± 1.61	4.15 ± 4.98	<b>0.012</b>
LDL	105.7 ± 31.0	95.0 ± 36.7	110.4 ± 35.9	0.238
Trigliserid	156.1 ± 124.3	104.8 ± 61.5	142.7 ± 61.8	<b>0.031</b>
HDL	46.7 ± 13.4	57.0 ± 13.9	53.7 ± 19.3	0.058
Total Kolesterol	183.7 ± 27.0	177.1 ± 44.4	192.7 ± 35.9	0.277
AKŞ	95.7 ± 9.0	92.0 ± 14.0	103.2 ± 38.9	0.064
D-Vitamini	19.7 ± 9.4	21.4 ± 8.3	20.6 ± 10.0	0.790
PTH	53.1 ± 21.2	60.1 ± 27.9	77.3 ± 48.3	0.057
Kalsiyum	9.23 ± 0.26	9.51 ± 0.44	9.40 ± 0.35	0.054
Magnezyum	1.97 ± 0.12	1.98 ± 0.12	1.99 ± 0.15	0.875
Fosfor	3.50 ± 0.46	3.57 ± 0.48	3.32 ± 0.54	0.145
Ürik Asit	4.63 ± 1.06	4.64 ± 1.24	5.30 ± 1.51	0.171

<sup>A</sup> ANOVA (Tukey test) / <sup>K</sup> Kruskal-wallis



HT olan grupta **PRO-BNP** kontrol grubu ve HT olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p=0.003$ ). Kontrol grubu ve HT olmayan grup arasında ise **PRO-BNP** anlamlı farklılık göstermedi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 7).

HT olan grupta **homosistein** kontrol grubu ve HT olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0.006$ ). Kontrol grubu ve HT olmayan grup arasında ise **homosistein** düzeyi benzerdi ( $p > 0.05$ ). (Tablo 7)

Kontrol grubu, HT olan ve HT olmayan gruplar arasında *FGF-23*, *Klotho*, *Salusin A/B* düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p > 0.05$ ). (Tablo 7)

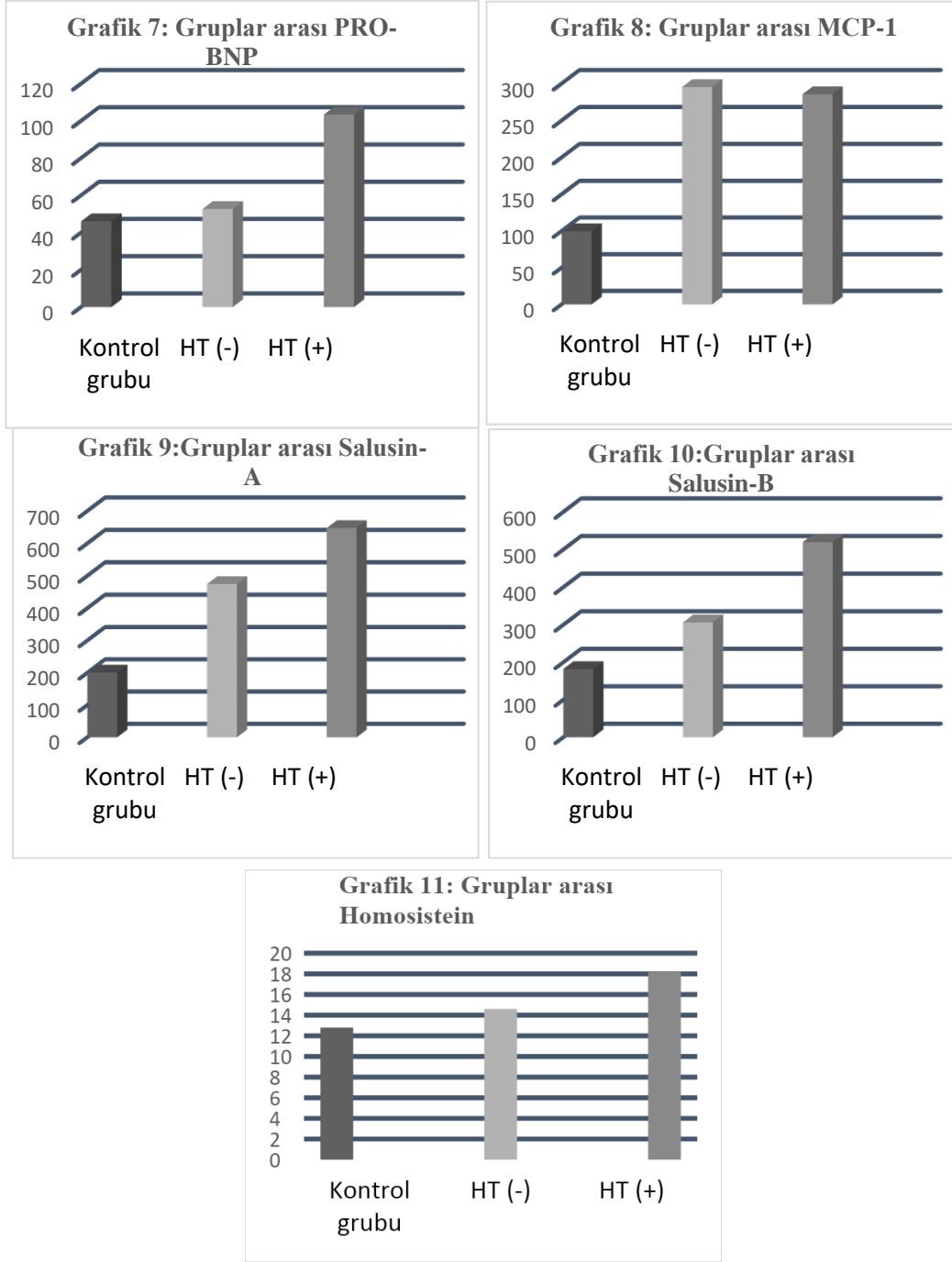
HT olan ve HT olmayan grupta *MCP-1* kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p=0.035$ ). (Tablo 7)

HT olan grupta *Salusin-A* ve *Salusin-B* düzeyleri HT olmayan ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p < 0.05$ ) (Tablo 7).

**Tablo-7 Tüm gruplar arası inflamasyon ve arteriyel sertlik belirteç analizi**

	Kontrol Grubu	HT (-)	HT(+)	p
PRO-BNP	46.1 ± 42.0	52.7 ± 46.2	103.4 ± 90.3	<b>0.003</b>
Homosistein	12.8 ± 2.8	14.6 ± 6.4	18.2 ± 13.0	<b>0.006</b>
FGF-23	171 ± 4.8	331.6 ± 49.7	398.5 ± 77.9	0.093
Klotho	1.64 ± 0.05	2.9 ± 0.57	3.25 ± 0.53	0.136
MCP-1	99.95 ± 3.61	295.4 ± 55.2	285.7 ± 58.7	<b>0.035</b>
Salusin-A	201.2 ± 9.8	474.7 ± 115.6	647.6 ± 122	<b>0.000</b>
Salusin-B	182.3 ± 8.7	306.7 ± 54.4	519.8 ± 100	<b>0.003</b>
Salusin A/B	1.18 ± 0.09	1.38 ± 0.1	1.41 ± 0.13	0.234

<sup>K</sup> Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)



HT olan grupta ***R-CAVİ***, ***L-CAVİ***, ***Ort-CAVİ*** kontrol grubu ve HT olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0.05$ ). Ayrıca HT olmayan grupta da ***R-CAVİ***, ***L-CAVİ***, ***Ort-CAVİ*** kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0.05$ ) (Tablo 8).

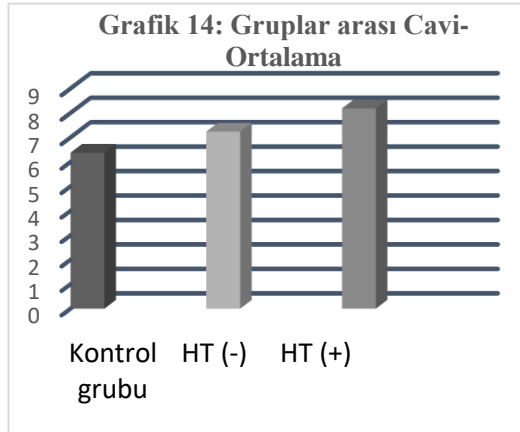
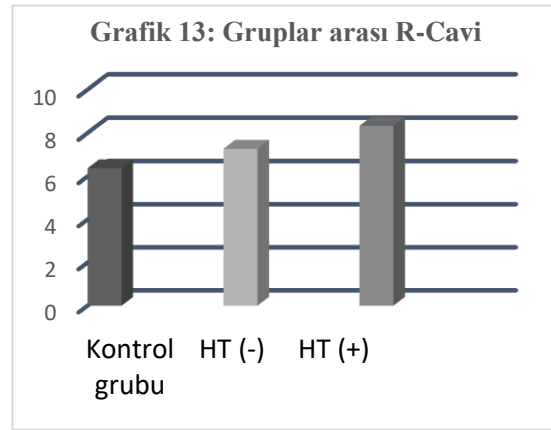
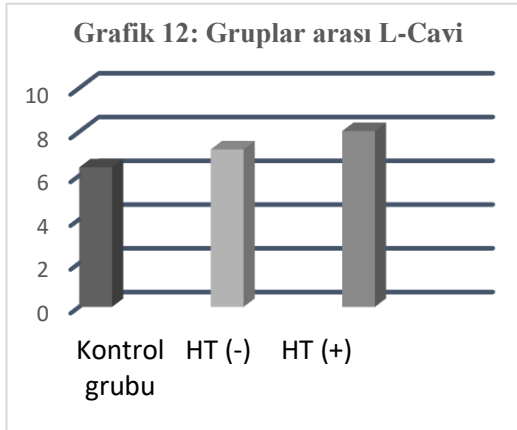
Kontrol grubu, HT olan ve HT olmayan gruplar arasında ***R-ABI***, ***L-ABI***, ***ABI-Ortalama*** değerleri anlamlı farklılık göstermedi ( $p > 0.05$ ). (Tablo 8)



**Tablo-8 Tüm Gruplar arası Cavi ve ABI analizi**

	Kontrol Grubu	HT (-)	HT(+)	p
R-Cavi	6.38 ± 1.34	7.28 ± 0.93	8.34 ± 1.23	<b>0.000</b>
L-Cavi	6.38 ± 1.28	7.20 ± 0.85	8.04 ± 1.13	<b>0.000</b>
Cavi-Ortalama	6.38 ± 1.30	7.24 ± 0.86	8.19 ± 1.08	<b>0.000</b>
R-ABI	1.07 ± 0.11	1.05 ± 0.11	1.07 ± 0.08	0.839
L-ABI	1.09 ± 0.11	1.08 ± 0.08	1.07 ± 0.09	0.874
ABI-Ortalama	1.08 ± 0.10	1.07 ± 0.09	1.07 ± 0.08	0.885

<sup>A</sup> ANOVA (Tukey test)



Tüm hastalar ele alındığında ODPBH olan grupta **HDL, Kalsiyum, Pro-BNP, Homosistein, FGF-23, MCP-1, Salusin-A, Salusin-B, R-Cavi, L-Cavi ve Ort-Cavi** değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p < 0.05$ ). (Tablo 9)

**Tablo.9** Hasta grubu ve Kontrol grubu verileri karşılaştırması

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
AKŞ	97.7 ± 3.94	95.65 ± 1.76	0.139
LDL	102.88 ± 4.88	105.73 ± 6.08	0.732
Trigliserid	124.09 ± 8.48	156.08 ± 24.38	0.687
HDL	55.32 ± 2.22	46.69 ± 2.63	<b>0.015</b>
T. Kol.	185.05 ± 5.39	183.69 ± 5.29	0.858
D-Vit	21.02 ± 1.21	19.7 ± 1.84	0.545
PTH	68.82 ± 5.33	53.09 ± 4.16	0.064
Kalsiyum	9.45 ± 0.05	9.23 ± 0.05	<b>0.012</b>
Magnezyum	1.98 ± 0.02	1.97 ± 0.02	0.694
Fosfor	3.44 ± 0.07	3.5 ± 0.09	0.633
CRP	2.87 ± 0.52	2.81 ± 0.58	0.523
Ürik Asit	4.98 ± 0.19	4.63 ± 0.21	0.266
Pro-BNP	78.51 ± 10.06	46.1 ± 8.23	0.026
Homosistein	16.45 ± 1.37	12.81 ± 0.54	0.030
FGF-23	365.65 ± 46.38	171.04 ± 4.85	0.033
Klotho	3.08 ± 0.39	1.64 ± 0.05	0.118
MCP-1	290.46 ± 39.97	99.95 ± 3.61	0.026
Salusin-A	562.61 ± 84.14	201.19 ± 9.73	0.002
Salusin-B	415.12 ± 58.85	182.28 ± 8.68	0.011
Salusin A/B	1.39 ± 0.08	1.18 ± 0.09	0.088
R-Cavi	7.82 ± 0.16	6.38 ± 0.26	0.000
L-Cavi	7.62 ± 0.14	6.38 ± 0.25	0.000
Cavi-Ort	7.72 ± 0.14	6.38 ± 0.26	0.000
R-ABI	1.06 ± 0.01	1.07 ± 0.02	0.401
L-ABI	1.08 ± 0.01	1.09 ± 0.02	0.246
ABI-Ort	1.07 ± 0.01	1.08 ± 0.02	0.214

<sup>A</sup> ANOVA (Tukey test) / <sup>K</sup> Kruskal-wallis

Tek değişkenli modelde CAVİ 8.0 m altında ve üstünde olan grubu öngörmede yaş, ortalama kan basıncı, CKD-EPI, BUN, kreatin, PTH, PRO-BNP, Homosistein, MCP-1, FGF-23 ve Salusin B değerlerinin anlamlı etkinliği tespit edildi (p< 0.05) (Tablo 10).

**Tablo-10 Tek Değişkenli Regresyon Analizi**

Değişkenler	p	t	Standardize beta	Güven Aralıkları	
				Alt Limit	Üst limit
FGF-23	0,007	2,772	0,294	0,000	0,002
Yaş	0,026	2,265	0,244	0,004	0,064
TA Ort	0,000	4,488	0,446	0,020	0,051
CKD-EPI	0,003	-3,076	-0,323	-0,036	-0,008
BUN	0,006	2,849	0,302	0,030	0,169
KREATİNİN	0,032	2,185	0,236	0,139	2,960
PTH	0,057	1,929	0,210	0,000	0,015
PRO-BNP	0,005	2,873	0,304	0,002	0,010
HOMOSİSTEİN	0,677	0,418	0,046	-0,026	0,039
MCP-1	0,000	4,339	0,434	0,001	0,003
SALUSIN-B	0,016	2,449	0,263	0,000	0,002

Çok değişkenli modelde ise CAVİ 8.0 ın altında ve üstünde olan grubu öngörmede diyastolik basınç, CKD-EPI ve MCP-1 değerinin *anlamlı-bağımsız* etkinliği gözlemlendi ( $p<0.05$ ) (Tablo 11).

**Tablo-11 Çok Değişkenli Regresyon Analizi**

Değişkenler	p	t	Standardize beta	Güven Aralıkları	
				Alt Limit	Üst limit
TA diyastolik	0,000	4,284	0,369	0,017	0,047
CKD-EPI	0,005	-2,888	-0,247	-0,028	-0,005
MCP-1	0,000	5,179	0,429	0,001	0,003

## 6. TARTIŞMA

Çalışmamızda erken evre hipertansif ve normotansif ODPBH hastalarında CAVI kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Yaş, ortalama kan basıncı, PTH, Pro-BNP, homosistein, MCP-1, FGF-23 ve Salusin B ile CAVI pozitif korele iken CKD-EPI ile negatif korelasyon tespit edilmiştir. Bununla birlikte CAVI 8.0'in altı ve üstü olarak alındığında diyastolik kan basıncı, CKD-EPI ve MCP-1 CAVI yüksekliğini öngörmeye kullanılabilecek belirteçler olarak tespit edilmiştir.

ODPBH, günümüzde kronik böbrek hastalığı ve SDBY gelişiminde en önemli nedenlerden birisidir (128). ODPBH olanlar da dahil kronik böbrek hastalığı olan hastalarda geleneksel olmayan (oksidatif stres, inflamasyon, vasküler kalsifikasyon) ve geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin (hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi vs) bulunması daha yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Bu nedenle ODPBH ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda geleneksel ve geleneksel olmayan kardiyovasküler risk faktörlerinin erken saptanması ve kontrol altına alınması, yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskinin önlenmesi açısından önemlidir (129). Böbrek fonksiyonları korunmuş hipertansif ve normotansif ODPBH hastaları ile sağlıklı gönüllüler arasında gerçekleştirilen bu çalışmada kardiyovasküler hastalığın erken belirleyicisi CAVI'nin aterosklerotik ve inflamatuvar parametreler ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza alınan hastaların demografik özellikleri karşılaştırıldığında kontrol grubu, HT olan ve HT olmayan gruplar arasında boy, kilo, BMI, yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Benzer şekilde kontrol grubu, HT olan ve HT olmayan gruplar arasında sigara kullanım oranında da anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu durum hasta grubu ve kontrol grubunun birbirine demografik özellikler bakımından benzer olduğunu göstermektedir.

İlerleyen yaş ile birlikte hücreler arası madde ile düz kas hücreleri artmakta ve bu durum intimada kalınlaşmaya neden olarak arteriyel sertliği arttırmaktadır. Ek olarak geleneksel risk faktörleri ile temas süresinin uzaması da bu duruma katkı sağlamaktadır (149). Shirai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CAVI'nin yaş ile birlikte artış gösterdiği tespit edilmiştir (146). Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda CAVI

değerlerinin kan basıncıyla korele olduğu saptanmıştır (150,151). Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalarla benzer olarak CAVİ değerlerinin yaş ve kan basıncı ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca OAKB ile CAVİ ölçümleri arasında hasta ve kontrol grubunda anlamlı pozitif korelasyon saptanması bu durumu desteklemektedir.

Kemik metabolizmasında etkili olan PTH, 25-OH vitamin D3, kalsiyum ve fosfor açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemekle birlikte PTH düzeyleri HT olan grupta diğer gruplardan daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Bu duruma hipertansif grupta tahmini GFH değerlerinin düşük olması neden olabilir. Ayrıca PTH'ın hipertansiyon patofizyolojisinde rol alabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Lasse Oinonen ve arkadaşlarının yaptığı normotansif ve tedavi almayan hipertansif hastaları içeren 622 vakalık çalışmada plazma PTH düzeyinin hipertansif hasta grubunda normotansif kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (130). Benzer olarak Jordeve ve ark. yaptığı 1784 hastayı içeren 7 yıllık bir çalışmada başlangıca göre PTH seviyelerindeki değişimin sistolik kan basıncındaki değişikliğin pozitif belirleyicisi olduğunu gözlemlemişlerdir (131). Yine 18994 katılımcı ve 5040 hipertansiyon tanılı hastayı içeren 6 kohort çalışmasının dahil edildiği meta-analizde dolaşımdaki PTH seviyesi ile hipertansiyon riski arasında pozitif bir ilişki gösterilmiştir (132). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer olarak böbrek fonksiyonu korunmuş hipertansif hasta grubunda PTH değerleri yüksek bulunmuş ancak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bunun sebebinin çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

Magnezyum, potasyumdan sonra hücre içinde en çok bulunan katyondur ve çok sayıda enzimatik reaksiyonda kofaktör olarak görev yapmaktadır (176). Kronik magnezyum eksikliğinin HT, DM, KAH ve ateroskleroz ile ilişkili olabileceği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (177). Belin ve ark. yaptığı bir çalışmada hipertansif hastalarda normotansif hastalara göre serum magnezyum seviyelerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir(178). Yine başka bir çalışmada, magnezyum eksikliğinin Nükleer faktör Kappa B üzerinden endotel disfonksiyonuna neden olarak ateroskleroz gelişiminde rolü olduğu gösterilmiştir(179). Ancak bizim çalışmamızda gruplar arasında magnezyum değeri açısından farklılık saptanmamakla birlikte CAVİ ile herhangi bir korelasyonda tespit edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının

az olması ve erken evre ODPBH hastalarının çalışmaya dahil edilmesi bu duruma neden olmuş olabilir.

Hipertansif ODPBH olan grup ile demografik olarak benzer normotansif ve kontrol grubu CKD-EPI, BUN ve kreatinin açısından karşılaştırıldığında HT olan grupta CKD-EPI anlamlı olarak düşük, BUN ve kreatinin ise anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu durum hipertansiyonun böbrekler üzerindeki olumsuz etkisini göstermektedir. Literatürde de GFH'nın hipertansif hedef organ hasarının başlangıcı ve ilerlemesi ile yakından ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Perera ve ark. yaptığı 500 hipertansif hastayı içeren çalışmada çalışma süresi boyunca hastaların %42'sinde proteinüri ve %18'inde kronik böbrek hastalığı geliştiği gösterilmiştir (133,134). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak GFH hipertansif hasta grubunda daha düşük bulunmuştur.

Hipertansif ODPBH olan grupta normotansif gruba göre CRP değerleri normal aralıkta olsa da anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu durum ODPBH'da hipertansiyonun inflamatuvar belirteçleri arttırabileceğini göstermektedir. Cuma ve arkadaşlarının yaptığı 52 hastanın yer aldığı böbrek fonksiyonu korunmuş ODPBH hastalarında hipertansif grupta normotansif gruba göre CRP değerleri anlamlı yüksek bulunmuştur (135). Yine çalışmamızda CRP kontrol grubunda normotansif gruptan anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Literatürde de yüksek BMI değerlerine sahip hastalarda CRP seviyesinin arttığına yönelik çalışmalar mevcuttur. Bunlardan birisinde Choi ve arkadaşlarının derlediği 51 kesitsel çalışmanın meta-analizinde artan BMI değerleri ile CRP yüksekliği arasındaki ilişki gösterilmiştir (136). Kontrol grubunda normotansif gruba göre CRP değerlerinin yüksek olmasının nedeni bu grupta yer alan hastalarda BMI değerlerinin HT olan ve HT olmayan gruptan daha yüksek olmasına bağlanabilir.

Açlık kan şekeri (AKŞ), HDL, LDL ve Total Kolesterol değerleri açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca T.kolesterol ve LDL değerleri kontrol grubunda tüm hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da yüksek izlenmiştir, bu durum kontrol grubunda bulunan hastalarda ortalama BMI değerinin yüksek olması sonucu olabilir.

Ürik asit yüksekliğinin makula densa üzerinden nitrik oksit sentazı azaltarak ve renin salınımını uyararak RAAS aktivasyonuna benzer bir mekanizma ile hipertansiyon etiyopatogenezinde rol aldığını gösteren birçok çalışma mevcuttur (137,138). Ayrıca ürik asitin damar düz kas hücrelerinde hipertrofik ve proliferatif etkilerinin olduğu bilinmektedir (139,140). Lemiesz ve arkadaşlarının genç yetişkinler üzerine yaptığı bir çalışmada serum ürik asit düzeylerinin hipertansif grupta normotansif gruba göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (141). Bir başka çalışmada yeni tanı almış hipertansiyon hastalarında ürik asit seviyelerinin düşürülmesiyle kan basıncında azalma olduğu gösterilmiştir (142). Brzózka ve arkadaşlarının KBH olan hastalarda yaptığı çalışmada serum ürik asit düzeylerinin kronik böbrek hastalığı olan hipertansif grupta kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek çıktığı tespit edilmiştir (143). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer olarak hipertansif ODPBH'lı hastalarda normotansif ODPBH ve sağlıklı kontrol grubuna göre ürik asit değerleri yüksek bulunmuştur ancak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bu duruma çalışılan hasta sayısının az olması, GFH>60 ml/dk olan hastaların dahil edilmesinin neden olabileceği kanaatindeyiz.

Arteriyel sertlik arter duvarının mekaniksel gerilimi ile elastikiyetini yansıtır ve kardiyovasküler hastalığın prognozunu belirlemede önemli bir belirteç olduğu daha önce yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Arteriyel sertliği değerlendirmek için çeşitli invaziv ve non-invaziv yöntemler kullanılmaktadır. CAVI, ölçüm sırasında kan basıncından etkilenmeyen arteriyel sertlik varlığını belirlemek amacıyla kullanılan kolay, tekrarlanabilir, noninvaziv bir yöntemdir (27). Sagi ve arkadaşlarının yaptığı ODPBH bulunan 55 hastayı içeren bir çalışmada artmış arteriyel sertliğin SDBY gelişimini arttırdığı öngörülmüştür (144). Çalışmamızda HT olan gruptaki CAVI ölçüm değerleri HT olmayan ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Yine çalışmamızda HT olmayan gruptaki CAVI değerleri de kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar ODPBH'nın ve hipertansif sürecin CAVI üzerine anlamlı etkisi olduğunu düşündürmektedir.

CAVI ile renal ve kardiyovasküler prognoz arasındaki ilişkiyi gösteren literatürde az sayıda çalışma mevcuttur. Kubota ve arkadaşları 32.627 kardiyovasküler hastalık taraması yapılan hastalarda  $CAVI > 10.0$  saptanan grupta 3 yıllık sürede kardiyovasküler, renal ve serebrovasküler olayların görülme sıklığının arttığını

göstermiştir (145). Hiruta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da SDBY olan hastalarda CAVİ değerinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır (146). Kubozono ve arkadaşları ise GFH değeri ile CAVİ arasında bağımsız negatif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (175). Bu durumun artan CAVİ'nin renal fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğunu ve CAVİ>10.0 olan hastalarda SDBY gelişimi için artmış risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalarla benzer olarak GFH ile CAVI arasında belirgin negatif korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızın verilerine dayanarak artmış CAVİ'nin böbrek fonksiyonları korunmuş ODPBH hastalarında da renal prognoz tahmini açısından bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Ankle-Brachial Index (ABI), ayak bileğinden ölçülen sistolik kan basıncının kolda ölçülen sistolik kan basıncına oranıdır. Anormal ABI değeri alt ekstremitelerdeki aterosklerozun belirteçidir. Her ne kadar PAH varlığını doğrulayacak ve dışlayacak kesin bir cut-off değeri olmasa da klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda genel olarak 0.90 ve altı değerler PAH tanımlaması için kullanılmaktadır. Yapılan HOPE çalışmasında düşük bir ABI değerinin artmış kalp yetmezliği oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (147). Yine yakın zamanda yapılan, Topluluklarda Ateroskleroz Riski (ARIC) çalışmasında, ABI<1.00 değerinin artmış kalp yetmezliği riski ile anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir (148). Bizim çalışmamızda ABI değerleri açısından tüm gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlenmedi. ABI değeri 1.0 ve altı patolojik kabul edilip gruplar ayrı olarak değerlendirildiğinde ise HT olan grupta 6 , HT olmayan grupta 6 ve kontrol grubunda 3 olmak üzere 15 hastanın patolojik ABI değerine sahip olduğu gözlenmiştir. Patolojik ABI değerlerine sahip hastaların %80'i ODPBH grubunda, %20 si de kontrol grubundaydı. Bu sonuçlar erken evre ODPBH'nın da ABI üzerine etkili olduğunu dolayısıyla bu hastalarda artmış arteriyel sertlik ile birlikte kardiyovasküler hastalık riskinin artabileceğini düşündürmektedir.

Günümüzde önemli bir kardiyovasküler olay risk belirteci olarak kabul edilen vasküler kalsifikasyon varlığının ODPBH ve buna bağlı gelişen KBH'da ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir (152). FGF-23 ve s-Klotho'nun da son zamanlarda yapılan çalışmalarda vasküler dokuda dahil olmak üzere yumuşak dokularda kalsifikasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Düşük 1,25(OH)2D3, yüksek FGF23 ve düşük s-Klotho'ya bağlı rezorbe olmuş kemik dokusundan kalsiyum



salınımının vasküler kalsifikasyonu tetikleyebileceği veya hızlandırabileceği öne sürülmektedir. Literatürde FGF-23'ün vasküler kalsifikasyona katkıda bulunup bulunmadığına dair çelişkili çalışmalar mevcuttur. Melahat ve arkadaşlarının yaptığı 86 ODPBH hastasını içeren çalışmada yüksek FGF-23 düzeylerinin artmış ateroskleroz riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (154). Yine Turan ve arkadaşlarının yaptığı 229 hastayı içeren çalışmada serum FGF-23'ün koroner arter kalsifikasyonun öngörülmesinde üstün bir belirteç olduğu gösterilmiştir (155). Buna karşılık Scialla ve arkadaşları 1501 hastayı kapsayan CRIC çalışmasında ise FGF-23 düzeyinin koroner arterlerde kalsifikasyon şiddeti ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir (156). Bizim çalışmamızda gruplar arasında FGF-23 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Bununla birlikte ODPBH grubu ile kontrol grubu karşılaştırmasında ise literatürle uyumlu olarak FGF-23 değerleri hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca tek değişkenli regresyon analizinde CAVİ ile FGF-23 düzeyleri arasında güçlü ilişki saptanmıştır. Bu sonuçlar literatürle benzer olarak FGF-23'ün hipertansif ve normotansif ODPBH olan hastalarda arteriyel sertlik ve ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Klotho geni, yaşlanma baskılayıcı gen olarak bilinmekle birlikte transmembran bir proteini kodlamakta ve bu transmembran proteinin dış kısmı dolaşıma katılmaktadır. Yapılan çalışmalarda vazoprotektif bir hormon olan Klotho'nun eksikliğinde medial kalsifikasyon, intima hiperplazisi, endotel disfonksiyonu, arteriyel sertlik ve hipertansiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(157). Ancak bizim çalışmamızda CAVİ ile s-Klotho arasında çalışmaların aksine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bunun nedeni olarak ise çalışmanın tek merkezli, az sayıda ve erken evre ODPBH hastaları ile yapılmış olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

MCP-1, monosit, makrofaj ve hafıza T lenfositlerin migrasyonunu düzenleyen aterosklerotik lezyonların oluşumunda ve gelişiminde anahtar rol oynayan kemokin ailesinin bir üyesidir (158). MCP-1, aterosklerozun erken evresinde monositlerin damar duvarına göçü yoluyla inflamatuvar yanıtı aktive ederek kardiyovasküler ve renal hastalık patogenezinde yer aldığı değişik çalışmalarda gösterilmiştir (159). Zakyntinos ve ark. yaptığı çalışmada unstabil koroner sendromu olan hastalarda serum MCP-1 yüksekliğinin artmış miyokard infarktüsü ve mortalite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (160). Yine başka bir çalışmada MCP-1'in ateroskleroz için

geleneksel risk faktörleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (161). Ayrıca Hoogeveen ve arkadaşları ise serum MCP-1 konsantrasyonlarında artışın ateroskleroz riskinde belirgin olarak artma ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (162). Başka bir çalışmada ise MCP-1'in ODPBH'ında kist büyümesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (15). Bizim çalışmamızda da MCP-1 düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Yine MCP-1'in Cavi 8.0 üzerinde olan bireylerde bağımsız bir değişken olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızın verilerine dayanarak MCP-1'in ODPBH'ında arteriyel sertlik ve ateroskleroz gelişimini öngörmede önemli bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Dolayısıyla MCP-1 böbrek fonksiyonları korunmuş ODPBH hastalarında arteriyel sertlik ve aterosklerozun erken evrede tespiti için bir marker olarak kullanılabilir.

Salusin-A ve B, vasküler endotel ve böbreklerde sentezlenen biyoaktif peptidlerdir. Salusin-A, endojen ACAT-1 inhibitörü olup antiaterojenik ve antiinflamatuvar etki göstermektedir. Salusin B ise damar düz kas hücre proliferasyonuna ve makrofaj köpük hücre oluşumuna neden olarak proaterojenik ve proinflamatuvar etkili bir moleküldür (108). Salusinlerin ateroskleroz üzerine etkisini araştıran bir çalışmada salusin-B'nin bir etkisi saptanmazken, salusin-A'nın total kolesterolü düşürerek ateroskleroz patogeneğinde önleyici rolü olduğu gösterilmiştir (165). Watanabe ve ark.'nın 70 hipertansif hasta ve 20 normotansif hasta ile yaptıkları bir çalışmada salusin-A serum düzeyi hipertansif grupta normotansif gruba göre düşük bulunmuştur. Hipertansif grupta normotansiflere kıyasla plak skoru ve intima media kalınlığı artmış ve daha şiddetli ateroskleroz saptanmıştır. Dolayısıyla karotis aterosklerozunun derecesi ile salusin-A düzeyleri arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (163). Yine başka bir çalışmada salusin A düzeyi koroner arter hastalığı olan grupta sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (5). Du ve arkadaşlarının yaptığı 172 koroner arter hastası ve 91 sağlıklı gönüllüden oluşan bir çalışmada koroner arter hastalığı grubunda kontrol grubuna göre serum salusin A düzeyleri daha düşük tespit edilmiştir. Aynı zamanda salusin-A düzeyleri ile koroner arter hastalığının şiddeti arasında negatif korelasyon saptamışlardır. Bunların sonucunda salusin A'nın kardiyovasküler protektif etkisinin olabileceğini, koroner arter hastalığının oluşumunu ve progresyonunu önceden belirlemede potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Kimoto ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada böbrek

fonksiyonları normal olan hastalar ile GFH 30-60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan hastalarda serum salusin-A düzeyleri normal saptanmıştır buna karşın GFH<30 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan hastalarda ise salusin A düzeylerinin düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçla böbrek fonksiyonlarının serum salusin-A düzeylerini etkileyebileceği sonucuna ulaşılmıştır (164). Ek olarak Sipahi ve ark. tarafından yapılan, 180 hemodiyaliz hastasının alındığı bir çalışmada salusin A, B düzeyleri ve salusin B/A oranının hemodiyaliz hastalarında daha yüksek olduğu saptanmıştır. Salusin A düzeyi yüksek olan hemodiyaliz hastalarında aterosklerotik parametrelerin daha iyi olduğu ve Salusin-A yüksekliğinin hemodiyaliz hastalarında ateroskleroza karşı gelişen bir yanıt olabileceğini ileri sürmüşlerdir (166). Bizim çalışmamızda da salusin B düzeyi yapılan çalışmalarla benzer olarak erken evre hipertansif ve normotansif ODPBH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Yine tek değişkenli regresyon analizinde de CAVİ ile salusin B düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Dolayısıyla salusin B düzeyinin böbrek fonksiyonları korunmuş hipertansif ve normotansif ODPBH'da arteriyel sertlik ve ateroskleroz gelişimini ön görmede bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Literatür çalışmalarından farklı olarak bizim çalışmamızda salusin A düzeyi ise ODPBH grubunda kontrol grubuna göre beklenenin aksine anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonucun seçilen kontrol grubunun hasta grubuna göre BMI değerlerinin daha yüksek, çalışmaya katılan hasta sayısının az ve GFH>60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olması nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz. Bu konuda daha geniş çaplı popülasyona ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Homosistein , esansiyel amino asit metiyoninin metabolizması sonucunda oluşan sülfidril grubu içeren bir aminoasit olup yüksekliği ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ancak bu ilişkilerin moleküler temeli belirsizliğini korumakla birlikte artan homosistein seviyelerinin, doğrudan sitotoksik etkilerle arterioskleroza yol açtığı ve oksidatif endotel hasarına neden olduğu düşünülmektedir. Hiperhomosisteinemi hastalarda yapılan çalışmalarda endotel fonksiyonunun bozulduğu gösterilmiştir (167). Yine subklinik vasküler hastalık çalışmalarında hiperhomosisteineminin karotis arterlerde artan intima-medial duvar kalınlığı ve plak oluşumu ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Gauthier ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada serum homosistein düzeylerinin koroner arter hastalığı, inme, periferik vasküler hastalıkla ilişkili olabileceği tespit edilmiştir

(168). Leowattana ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada koroner arter hastalığı olan hastalarda serum homosistein seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur (169). Yine başka bir çalışmada yüksek homosistein seviyelerinin koroner arter hastalığı için güçlü bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (170). Diğer hasta gruplarıyla yapılan çalışmalara benzer olarak Bellos ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde erken evre ODPBH'da hiperhomosisteinemi ile endotel disfonksiyonu ve arteriyel sertlik ilişkisi gösterilmiştir (171). Bizim çalışmamızda da yapılan meta-analizle benzer olarak serum homosistein seviyelerinin erken evre ODPBH hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Dolayısıyla hiperhomosisteineminin önceki çalışmalarla paralel olarak erken evre ODPBH'da arteriyel sertlik ve ateroskleroz gelişimini öngörmeye önemli bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz.

Pro-BNP, ventrikül miyokardında ventrikül içinde hacim artışı veya duvar gerilmesi durumlarında sentezlenen bir peptittir. Literatürde serum pro-BNP düzeylerinin aterosklerozla ilişkili olabileceğini gösteren birkaç çalışma mevcuttur. Jiang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Pro-BNP düzeylerinin aterosklerotik hastalarda sağlıklı gönüllülere göre artmış olduğu bulunmuştur (172). Yine Vickery ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada 213 prediyaliz hastasında plazma pro-BNP konsantrasyonlarının GFH azalması ile arttığı bulunmuştur. Yine aynı çalışmada sol ventrikül hipertrofisi bulunan hastalarda serum pro-BNP düzeyleri daha yüksek gözlenmiştir (173). Abdullah ve arkadaşlarının yaptığı kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği olmayan 2445 hastanın yer aldığı Dallas Kalp Çalışmasında yüksek koroner arter skoru bulunan hasta grubunda daha düşük koroner arter skoru bulunan gruba göre serum pro-BNP seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (174). Literatürde kalp yetmezliği ve KBH olan hastalarda pro-BNP düzeylerinin koroner arter hastalığı ile ilişkisini içeren çalışmalar mevcut olsa da ODPBH olan hastalarda bu konuda herhangi bir çalışma mevcut değildir. Bizim çalışmamız bu konuda yapılan ilk çalışmadır. Çalışmamızda HT olan grupta HT olmayan ve sağlıklı kontrol grubuna göre serum pro-BNP düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve tekli regresyon analizinde CAVI ile anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. HT olmayan grupta da kontrol grubuna göre anlamlı bulunmasada pro-BNP düzeyleri yine daha yüksek tespit edilmiştir, bu durum çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az

olmasından kaynaklanabilir. Dolayısıyla çalışmamızın verilerine dayanarak hipertansif ve normotansif hasta grubunda arteriyel sertlik ve ateroskleroz gelişiminin takibi açısından kullanışlı ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle pro-BNP düzeylerinin ölçümünün yapılabileceği kanısındayız.

ODPBH hastalarında artmış kardiyovasküler hastalık riski nedeniyle mortalite oranları yüksektir. Bu nedenle risk faktörleri taşıyan hastaların yakın takip edilmesi, asemptomatik dönemde saptanabilmesi ve kardiyovasküler hastalığın ilerlemesini engelleyecek önlemlerin alınması gerekmektedir. CAVI yaş, KBH, serebrovasküler hastalık, koroner arter hastalığı gibi aterosklerotik durumlarda artar ve DM, HT, hiperlipidemi ve sigara maruziyeti gibi koroner risk faktörleri ile yakın ilişkilidir. Bizim çalışmamızda da artmış CAVI değerlerinin özellikle HT olan grupta olmak üzere ODPBH'da yüksek olması ODPBH ve hipertansiyonun arteriyel sertlik üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca CAVI'nın yaş, OAKB, homosistein, pro-BNP, MCP-1, Salusin-B ile pozitif korelasyonu; CKD-EPI ile negatif korelasyonu saptanmıştır. Dolayısıyla yaşlanmaya bağlı aterosklerotik faktörlerin azaltılması, hipertansiyonun kontrol edilmesi, inflamasyonun azaltılması, Salusin-B, MCP-1, homosistein ve pro-BNP'yi inhibe edici tedavi yaklaşımlarının arteriyel sertliği ve ateroskleroza önleme açısından etkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

## 7. SONUÇLAR

Çalışmamızda erken evre hipertansif ve normotansif ODPBH hastalarında CAVI kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ayrıca hasta grubunda FGF-23, MCP-1, salusin-B, homosistein ve pro-BNP sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmekle birlikte s-Klotho'nun arteriyel sertlik ve aterosklerozla ilişkisi gösterilememiştir. Bununla birlikte CAVI 8.0'in altı ve üstü olarak alındığında diyastolik kan basıncı, CKD-EPI ve MCP-1 CAVI yüksekliğini öngörmeye kullanılabilecek belirteçler olarak tespit edilmiştir. Ancak bu konuda çok merkezli ve daha geniş serili prospektif çalışmalara da ihtiyaç vardır.

## 8.KAYNAKÇA

1. Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int.* 2009 Jul;76(2):149–68.
2. Cornec-Le Gall E, Torres VE, Harris PC. Genetic Complexity of Autosomal Dominant Polycystic Kidney and Liver Diseases. *J Am Soc Nephrol.* 2018 Jan;29(1):13–23.
3. Ecker T, Schrier RW. Cardiovascular abnormalities in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2009 ;5(4):221–8.
4. Peterson KM, Franchi F, Loeffler DL, Psaltis PJ, Harris PC, Lerman LO, et al. Endothelial dysfunction occurs prior to clinical evidence of polycystic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2013;38(3):233–40.
5. Watanabe T, Nishio K, Kanome T, Matsuyama T, Koba S, Sakai T, et al. Impact of salusin-alpha and -beta on human macrophage foam cell formation and coronary atherosclerosis. *Circulation.* 2008 Feb;117(5):638–48.
6. Larsson TE. The role of FGF-23 in CKD-MBD and cardiovascular disease: friend or foe? Vol. 25, *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* England; 2010. p. 1376–81.
7. Christov M, Jüppner H. Phosphate homeostasis disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018 Oct;32(5):685–706.
8. Leung J, Crook M. Disorders of phosphate metabolism. *J Clin Pathol.* 2019 Nov;72(11):741–7.
9. Cao Q, Harris DCH, Wang Y. Macrophages in kidney injury, inflammation, and fibrosis. *Physiology (Bethesda).* 2015 May;30(3):183–94.
10. Zheng D, Wolfe M, Cowley BDJ, Wallace DP, Yamaguchi T, Grantham JJ. Urinary excretion of monocyte chemoattractant protein-1 in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Oct;14(10):2588–95.

11. Meijer E, Boertien WE, Nauta FL, Bakker SJL, van Oeveren W, Rook M, et al. Association of urinary biomarkers with disease severity in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a cross-sectional analysis. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2010 Nov;56(5):883–95.
12. Boertien WE, Meijer E, Li J, Bost JE, Struck J, Flessner MF, et al. Relationship of copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin, with change in total kidney volume and GFR decline in autosomal dominant polycystic kidney disease: results from the CRISP cohort. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2013 Mar;61(3):420–9.
13. Messchendorp AL, Meijer E, Visser FW, Engels GE, Kappert P, Losekoot M, et al. Rapid Progression of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Urinary Biomarkers as Predictors. *Am J Nephrol.* 2019;50(5):375–85.
14. Grantham JJ, Chapman AB, Blais J, Czerwiec FS, Devuyst O, Gansevoort RT, et al. Tolvaptan suppresses monocyte chemotactic protein-1 excretion in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2017 Jun;32(6):969–75.
15. Cassini MF, Kakade VR, Kurtz E, Sulkowski P, Glazer P, Torres R, et al. Mcp1 Promotes Macrophage-Dependent Cyst Expansion in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2018 Oct;29(10):2471–81.
16. Karihaloo A, Koraihy F, Huen SC, Lee Y, Merrick D, Caplan MJ, et al. Macrophages promote cyst growth in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011 Oct;22(10):1809–14.
17. Cowley BDJ, Ricardo SD, Nagao S, Diamond JR. Increased renal expression of monocyte chemoattractant protein-1 and osteopontin in ADPKD in rats. *Kidney Int.* 2001 Dec;60(6):2087–96.
18. Chen L, Zhou X, Fan LX, Yao Y, Swenson-Fields KI, Gadjeva M, et al. Macrophage migration inhibitory factor promotes cyst growth in polycystic kidney disease. *J Clin Invest.* 2015 Jun;125(6):2399–412.



19. Puri P, Bushnell D, Schaefer CM, Bates CM. Six2<sup>cre</sup>Frs2 $\alpha$  knockout mice are a novel model of renal cystogenesis. *Sci Rep*. 2016 Nov;6:36736.
20. Swenson-Fields KI, Vivian CJ, Salah SM, Peda JD, Davis BM, van Rooijen N, et al. Macrophages promote polycystic kidney disease progression. *Kidney Int*. 2013 May;83(5):855–64.
21. Lee YJ, Kang SW, Yang JI, Choi Y-M, Sheen D, Lee EB, et al. Coagulation parameters and plasma total homocysteine levels in Behcet's disease. *Thromb Res*. 2002 Apr;106(1):19–24.
22. Aksu K, Turgan N, Oksel F, Keser G, Ozmen D, Kitapçioğlu G, et al. Hyperhomocysteinaemia in Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Jun;40(6):687–90.
23. Munagala VK, Burnett JCJ, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol*. 2004 Dec;29(12):707–69.
24. Elnoamany MF, Abdelhameed AK. Mitral annular motion as a surrogate for left ventricular function: correlation with brain natriuretic peptide levels. *Eur J Echocardiogr J Work Gr Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. 2006 Jun;7(3):187–98.
25. Payne RA, Wilkinson IB, Webb DJ. Arterial stiffness and hypertension: emerging concepts. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2010 Jan;55(1):9–14.
26. Chirinos JA, Segers P. Noninvasive evaluation of left ventricular afterload: part 2: arterial pressure-flow and pressure-volume relations in humans. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2010 Oct;56(4):563–70.
27. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb*. 2006 Apr;13(2):101–7.
28. Tanaka A, Tomiyama H, Maruhashi T, Matsuzawa Y, Miyoshi T, Kabutoya T, et al. Physiological Diagnostic Criteria for Vascular Failure. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2018 Nov;72(5):1060–71.

29. Matsushita K, Ding N, Kim ED, Budoff M, Chirinos JA, Fernhall B, et al. Cardio-ankle vascular index and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective and cross-sectional studies. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019 Jan;21(1):16–24.
30. Igarashi P, Somlo S. Genetics and pathogenesis of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Sep;13(9):2384–98.
31. Helal I. Autosomal dominant polycystic kidney disease: new insights into treatment. *Saudi J kidney Dis Transplant an Off Publ Saudi Cent Organ Transplantation, Saudi Arab*. 2013 Mar;24(2):230–4.
32. Spithoven EM, Kramer A, Meijer E, Orskov B, Wanner C, Caskey F, et al. Analysis of data from the ERA-EDTA Registry indicates that conventional treatments for chronic kidney disease do not reduce the need for renal replacement therapy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2014 Dec;86(6):1244–52.
33. Chebib FT, Torres VE. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Core Curriculum 2016. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2016 May;67(5):792–810.
34. No Title. Türkiye 2021 Yılı Ulus Nefroloji, Diyal ve Transplant Kayıt Sist Raporu [Internet]. 2021; Available from: [http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/registry\\_2019.pdf.%0D](http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/registry_2019.pdf.%0D)
35. Rossetti S, Harris PC. The genetics of vascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Curr Hypertens Rev*. 2013 Feb;9(1):37–43.
36. Iliuta I-A, Kalatharan V, Wang K, Cornec-Le Gall E, Conklin J, Pourafkari M, et al. Polycystic Kidney Disease without an Apparent Family History. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Sep;28(9):2768–76.
37. Cornec-Le Gall E, Olson RJ, Besse W, Heyer CM, Gainullin VG, Smith JM, et al. Monoallelic Mutations to DNAJB11 Cause Atypical Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am J Hum Genet*. 2018 May;102(5):832–44.

38. Ong ACM, Harris PC. Molecular pathogenesis of ADPKD: the polycystin complex gets complex. *Kidney Int.* 2005 Apr;67(4):1234–47.
39. Polycystic kidney disease: the complete structure of the PKD1 gene and its protein. The International Polycystic Kidney Disease Consortium. *Cell.* 1995 Apr;81(2):289–98.
40. Ibraghimov-Beskrovnaya O, Dackowski WR, Foggensteiner L, Coleman N, Thiru S, Petry LR, et al. Polycystin: in vitro synthesis, in vivo tissue expression, and subcellular localization identifies a large membrane-associated protein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 Jun;94(12):6397–402.
41. Carone FA, Nakamura S, Bacallao R, Nelson WJ, Khokha M, Kanwar YS. Impaired tubulogenesis of cyst-derived cells from autosomal dominant polycystic kidneys. *Kidney Int.* 1995 Mar;47(3):861–8.
42. Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, Xenophontos SL, Veldhuisen B, Saris JJ, et al. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science.* 1996 May;272(5266):1339–42.
43. Cornec-Le Gall E, Audrézet M-P, Chen J-M, Hourmant M, Morin M-P, Perrichot R, et al. Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013 May;24(6):1006–13.
44. Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, Dillinger EK, Heyer CM, Hopp K, et al. Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase II $\alpha$  Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *Am J Hum Genet.* 2016 Jun;98(6):1193–207.
45. Harris PC, Torres VE. Genetic mechanisms and signaling pathways in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Clin Invest.* 2014 Jun;124(6):2315–24.
46. Torres VE, Harris PC. Strategies targeting cAMP signaling in the treatment of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2014 Jan;25(1):18–32.

47. Pei Y, Hwang Y-H, Conklin J, Sundsbak JL, Heyer CM, Chan W, et al. Imaging-based diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Mar;26(3):746–53.
48. Gradzik M, Niemczyk M, Gołębiowski M, Pączek L. Diagnostic Imaging of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Polish J Radiol*. 2016;81:441–53.
49. Yoo DJ, Agodoa L, Yuan CM, Abbott KC, Nee R. Risk of intracranial hemorrhage associated with autosomal dominant polycystic kidney disease in patients with end stage renal disease. *BMC Nephrol*. 2014 Feb;15:39.
50. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 1993 Jul;329(5):332–42.
51. Gabow PA, Duley I, Johnson AM. Clinical profiles of gross hematuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 1992 Aug;20(2):140–3.
52. Sallée M, Rafat C, Zahar J-R, Paulmier B, Grünfeld J-P, Knebelmann B, et al. Cyst infections in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Jul;4(7):1183–9.
53. Sklar AH, Caruana RJ, Lammers JE, Strauser GD. Renal infections in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 1987 Aug;10(2):81–8.
54. Rizk D, Chapman AB. Cystic and inherited kidney diseases. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2003 Dec;42(6):1305–17.
55. Gabow PA, Kaehny WD, Johnson AM, Duley IT, Manco-Johnson M, Lezotte DC, et al. The clinical utility of renal concentrating capacity in polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 1989 Feb;35(2):675–80.
56. Torres VE. Vasopressin antagonists in polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2005 Nov;68(5):2405–18.

57. Mufti UB, Nalagatla SK. Nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Endourol.* 2010 Oct;24(10):1557–61.
58. Bajwa ZH, Sial KA, Malik AB, Steinman TI. Pain patterns in patients with polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2004 Oct;66(4):1561–9.
59. Hogan MC, Norby SM. Evaluation and management of pain in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010 May;17(3):e1–16.
60. Ecker T. Cardiovascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Curr Hypertens Rev.* 2013 Feb;9(1):2–11.
61. Abu-Wasel B, Walsh C, Keough V, Molinari M. Pathophysiology, epidemiology, classification and treatment options for polycystic liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2013 Sep;19(35):5775–86.
62. Brown RDJ, Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol.* 2014 Apr;13(4):393–404.
63. Rozenfeld MN, Ansari SA, Shaibani A, Russell EJ, Mohan P, Hurley MC. Should patients with autosomal dominant polycystic kidney disease be screened for cerebral aneurysms? *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014 Jan;35(1):3–9.
64. Irazabal M V, Huston J 3rd, Kubly V, Rossetti S, Sundsbak JL, Hogan MC, et al. Extended follow-up of unruptured intracranial aneurysms detected by presymptomatic screening in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Jun;6(6):1274–85.
65. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet (London, England).* 2007 Apr;369(9569):1287–301.
66. Torra R, Sarquella J, Calabia J, Martí J, Ars E, Fernández-Llama P, et al. Prevalence of cysts in seminal tract and abnormal semen parameters in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 May;3(3):790–3.

67. Wijdicks EF, Torres VE, Schievink WI. Chronic subdural hematoma in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2000 Jan;35(1):40–3.
68. Schievink WI, Torres VE. Spinal meningeal diverticula in autosomal dominant polycystic kidney disease. Vol. 349, *Lancet (London, England).* England; 1997. p. 1223–4.
69. Qian Q, Hartman RP, King BF, Torres VE. Increased occurrence of pericardial effusion in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007 Nov;2(6):1223–7.
70. Chebib FT, Hogan MC, El-Zoghby ZM, Irazabal M V, Senum SR, Heyer CM, et al. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Patients May Be Predisposed to Various Cardiomyopathies. *Kidney Int reports.* 2017 Sep;2(5):913–23.
71. Chebib FT, Torres VE. Recent Advances in the Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 Nov;13(11):1765–76.
72. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012 Dec;367(25):2407–18.
73. Chapman AB, Johnson A, Gabow PA, Schrier RW. The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 1990 Oct;323(16):1091–6.
74. Tellman MW, Bahler CD, Shumate AM, Bacallao RL, Sundaram CP. Management of pain in autosomal dominant polycystic kidney disease and anatomy of renal innervation. *J Urol.* 2015 May;193(5):1470–8.
75. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 1: tranexamic acid in life-threatening haematuria. *Emerg Med J.* 2015 Feb;32(2):168–9.

76. Mallett A, Patel M, Tunnicliffe DJ, Rangan GK. KHA-CARI Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Guideline: Management of Renal Stone Disease. *Semin Nephrol*. 2015 Nov;35(6):603-606.e3.
77. Jouret F, Lhommel R, Devuyst O, Annet L, Pirson Y, Hassoun Z, et al. Diagnosis of cyst infection in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: attributes and limitations of the current modalities. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2012 Oct;27(10):3746–51.
78. Lantinga MA, Casteleijn NF, Geudens A, de Sévaux RGL, van Assen S, Leliveld AM, et al. Management of renal cyst infection in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2017 Jan;32(1):144–50.
79. Watanabe K, Fujii T, Makabe S, Nakajima H, Sato M, Kataoka H, et al. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease with Emphysematous Polycystic Renal Infection That Required Surgical Treatment. *Intern Med*. 2019 Jan;58(1):85–9.
80. Pirson Y, Chauveau D, Torres V. Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Jan;13(1):269–76.
81. Spithoven EM, Kramer A, Meijer E, Orskov B, Wanner C, Abad JM, et al. Renal replacement therapy for autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in Europe: prevalence and survival--an analysis of data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2014 Sep;29 Suppl 4(Suppl 4):iv15-25.
82. Courivaud C, Roubiou C, Delabrousse E, Bresson-Vautrin C, Chalopin JM, Ducloux D. Polycystic kidney size and outcomes on peritoneal dialysis: comparison with haemodialysis. *Clin Kidney J*. 2014 Apr;7(2):138–43.

83. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BFJ, et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006 May;354(20):2122–30.
84. Patel V, Chowdhury R, Igarashi P. Advances in the pathogenesis and treatment of polycystic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009 Mar;18(2):99–106.
85. Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, Grantham JJ, Bae K, Watnick TJ, et al. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Oct;6(10):2499–507.
86. Olauson H, Vervloet MG, Cozzolino M, Massy ZA, Ureña Torres P, Larsson TE. New insights into the FGF23-Klotho axis. *Semin Nephrol*. 2014 Nov;34(6):586–97.
87. Han X, Yang J, Li L, Huang J, King G, Quarles LD. Conditional Deletion of *Fgfr1* in the Proximal and Distal Tubule Identifies Distinct Roles in Phosphate and Calcium Transport. *PLoS One*. 2016;11(2):e0147845.
88. David V, Martin A, Isakova T, Spaulding C, Qi L, Ramirez V, et al. Inflammation and functional iron deficiency regulate fibroblast growth factor 23 production. *Kidney Int*. 2016 Jan;89(1):135–46.
89. Erben RG, Andrukhova O. FGF23-Klotho signaling axis in the kidney. *Bone*. 2017 Jul;100:62–8.
90. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2004 Mar;19(3):429–35.
91. Kawai M, Kinoshita S, Shimba S, Ozono K, Michigami T. Sympathetic activation induces skeletal *Fgf23* expression in a circadian rhythm-dependent manner. *J Biol Chem*. 2014 Jan;289(3):1457–66.



92. Shalhoub V, Shatzken EM, Ward SC, Davis J, Stevens J, Bi V, et al. FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality. *J Clin Invest.* 2012 Jul;122(7):2543–53.
93. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu M-C, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011 Nov;121(11):4393–408.
94. Olauson H, Mencke R, Hillebrands J-L, Larsson TE. Tissue expression and source of circulating  $\alpha$ Klotho. *Bone.* 2017 Jul;100:19–35.
95. Forster RE, Jurutka PW, Hsieh J-C, Haussler CA, Lowmiller CL, Kaneko I, et al. Vitamin D receptor controls expression of the anti-aging klotho gene in mouse and human renal cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011 Oct;414(3):557–62.
96. Muñoz-Castañeda JR, Rodelo-Haad C, Pendon-Ruiz de Mier MV, Martin-Malo A, Santamaria R, Rodriguez M. Klotho/FGF23 and Wnt Signaling as Important Players in the Comorbidities Associated with Chronic Kidney Disease. *Toxins (Basel).* 2020 Mar;12(3).
97. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. The emerging role of Klotho in clinical nephrology. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2012 Jul;27(7):2650–7.
98. Andrukhova O, Slavic S, Smorodchenko A, Zeitz U, Shalhoub V, Lanske B, et al. FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure. *EMBO Mol Med.* 2014 Jun;6(6):744–59.
99. Cha S-K, Hu M-C, Kurosu H, Kuro-o M, Moe O, Huang C-L. Regulation of renal outer medullary potassium channel and renal K(+) excretion by Klotho. *Mol Pharmacol.* 2009 Jul;76(1):38–46.

100. Barker SL, Pastor J, Carranza D, Quiñones H, Griffith C, Goetz R, et al. The demonstration of  $\alpha$ Klotho deficiency in human chronic kidney disease with a novel synthetic antibody. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2015 Feb;30(2):223–33.
101. Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity.* 2000 Feb;12(2):121–7.
102. Van Coillie E, Van Damme J, Opdenakker G. The MCP/eotaxin subfamily of CC chemokines. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1999 Mar;10(1):61–86.
103. Yoshimura T, Robinson EA, Tanaka S, Appella E, Leonard EJ. Purification and amino acid analysis of two human monocyte chemoattractants produced by phytohemagglutinin-stimulated human blood mononuclear leukocytes. *J Immunol.* 1989 Mar;142(6):1956–62.
104. Sena CM, Pereira AM, Seíça R. Endothelial dysfunction - a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Dec;1832(12):2216–31.
105. Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK, Noor SM. Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Biomolecules.* 2020 Feb;10(2).
106. Ramji DP, Davies TS. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015 Dec;26(6):673–85.
107. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol.* 2021 Dec;101(Pt B):107598.
108. Shichiri M, Ishimaru S, Ota T, Nishikawa T, Isogai T, Hirata Y. Salusins: newly identified bioactive peptides with hemodynamic and mitogenic activities. *Nat Med.* 2003 Sep;9(9):1166–72.
109. Wang Z, Takahashi T, Saito Y, Nagasaki H, Ly NK, Nothacker H-P, et al. Salusin beta is a surrogate ligand of the mas-like G protein-coupled receptor MrgA1. *Eur J Pharmacol.* 2006 Jun;539(3):145–50.

110. Thomas AC, Eijgelaar WJ, Daemen MJAP, Newby AC. Foam Cell Formation In Vivo Converts Macrophages to a Pro-Fibrotic Phenotype. *PLoS One*. 2015;10(7):e0128163.
111. Sato K, Watanabe R, Itoh F, Shichiri M, Watanabe T. Salusins: potential use as a biomarker for atherosclerotic cardiovascular diseases. *Int J Hypertens*. 2013;2013:965140.
112. Zanolini L, Lentini P, Briet M, Castellino P, House AA, London GM, et al. Arterial Stiffness in the Heart Disease of CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2019 Jun;30(6):918–28.
113. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial Stiffness and Hypertension in the Elderly. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:544302.
114. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2005 Jul;46(1):200–4.
115. Segers P, Rietzschel ER, Chirinos JA. How to Measure Arterial Stiffness in Humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020 May;40(5):1034–43.
116. Dogui A, Kachenoura N, Frouin F, Lefort M, De Cesare A, Mousseaux E, et al. Consistency of aortic distensibility and pulse wave velocity estimates with respect to the Bramwell-Hill theoretical model: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 2011 Jan;13(1):11.
117. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2002 Jan;39(1):10–5.
118. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002 Oct;106(16):2085–90.

119. Mattace-Raso FUS, van der Cammen TJM, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MADH, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006 Feb;113(5):657–63.
120. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006 Feb;113(5):664–70.
121. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006 Nov;27(21):2588–605.
122. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep;39(33):3021–104.
123. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K, et al. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res*. 2002 May;25(3):359–64.
124. Bergel DH. The static elastic properties of the arterial wall. *J Physiol*. 1961 May;156(3):445–57.
125. Hayashi K, Handa H, Nagasawa S, Okumura A, Moritake K. Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries. *J Biomech*. 1980;13(2):175–84.
126. Takahashi K, Yamamoto T, Tsuda S, Okabe F, Shimose T, Tsuji Y, et al. Coefficients in the CAVI Equation and the Comparison Between CAVI With and Without the Coefficients Using Clinical Data. *J Atheroscler Thromb*. 2019 May;26(5):465–75.
127. Sun C-K. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as an indicator of arterial stiffness. *Integr Blood Press Control*. 2013;6:27–38.

128. Schrier RW. Renal volume, renin-angiotensin-aldosterone system, hypertension, and left ventricular hypertrophy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Sep;20(9):1888–93.
129. Palatini P, Casiglia E, Gaşowski J, Głuszek J, Jankowski P, Narkiewicz K, et al. Arterial stiffness, central hemodynamics, and cardiovascular risk in hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:725–39.
130. Oinonen L, Tikkakoski A, Koskela J, Eräranta A, Kähönen M, Niemelä O, et al. Parathyroid hormone may play a role in the pathophysiology of primary hypertension. *Endocr Connect*. 2021 Jan;10(1):54–65.
131. Jorde R, Svartberg J, Sundsfjord J. Serum parathyroid hormone as a predictor of increase in systolic blood pressure in men. *J Hypertens*. 2005 Sep;23(9):1639–44.
132. Zhang Y, Zhang D-Z. Circulating parathyroid hormone and risk of hypertension: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2018 Jul;482:40–5.
133. Ji H, Zhang H, Xiong J, Yu S, Chi C, Bai B, et al. eGFRs from Asian-modified CKD-EPI and Chinese-modified CKD-EPI equations were associated better with hypertensive target organ damage in the community-dwelling elderly Chinese: the Northern Shanghai Study. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1297–308.
134. PERERA GA. Hypertensive vascular disease; description and natural history. *J Chronic Dis*. 1955 Jan;1(1):33–42.
135. Gul CB, Yildiz A, Ersoy A, Kahvecioglu S, Asiltas B, Yildirim F, et al. Correlation between arterial stiffness and inflammatory markers in autosomal dominant polycystic kidney disease patients with preserved renal function. *Int Urol Nephrol*. 2015 Jul;47(7):1187–94.
136. Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev an Off J Int Assoc Study Obes*. 2013 Mar;14(3):232–44.

137. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2001 Nov;38(5):1101–6.
138. Saito I, Saruta T, Kondo K, Nakamura R, Oguro T, Yamagami K, et al. Serum uric acid and the renin-angiotensin system in hypertension. *J Am Geriatr Soc*. 1978 Jun;26(6):241–7.
139. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2008 Feb;26(2):269–75.
140. Berk BC. Vascular smooth muscle growth: autocrine growth mechanisms. *Physiol Rev*. 2001 Jul;81(3):999–1030.
141. Lemiesz M, Tenderenda-Banasiuk E, Sosnowska D, Taranta-Janusz K, Wasilewska A. Serum Renalase Levels in Adolescents with Primary Hypertension. *Pediatr Cardiol*. 2018 Aug;39(6):1258–64.
142. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA*. 2008 Aug;300(8):924–32.
143. Gluba-Brzózka A, Michalska-Kasiczak M, Franczyk-Skóra B, Nocuń M, Banach M, Rysz J. Markers of increased cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Lipids Health Dis*. 2014 Aug;13:135.
144. Sági B, Késői I, Késői B, Vas T, Csiky B, Kovács T, et al. Arterial stiffness may predict renal and cardiovascular prognosis in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Physiol Int*. 2018 Jun;105(2):145–56.
145. Namekata T, Suzuki K, Ishizuka N, Shirai K. Establishing baseline criteria of cardio-ankle vascular index as a new indicator of arteriosclerosis: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011 Aug;11:51.

146. 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. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(11):924–38.
147. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, Danisa K, Bosch J, Qilong Y, et al. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J*. 2004 Jan;25(1):17–24.
148. Gupta DK, Skali H, Claggett B, Kasabov R, Cheng S, Shah AM, et al. Heart failure risk across the spectrum of ankle-brachial index: the ARIC study (Atherosclerosis Risk In Communities). *JACC Heart Fail*. 2014 Oct;2(5):447–54.
149. 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 Nov;159(1):165–73.
150. Kadota K, Takamura N, Aoyagi K, Yamasaki H, Usa T, Nakazato M, et al. Availability of cardio-ankle vascular index (CAVI) as a screening tool for atherosclerosis. *Circ J*. 2008 Feb;72(2):304–8.
151. 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. *Hypertens Res*. 2007 Apr;30(4):335–40.
152. Temmar M, Liabeuf S, Renard C, Czernichow S, Esper N El, Shahapuni I, et al. Pulse wave velocity and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease. *J Hypertens*. 2010 Jan;28(1):163–9.
153. Nitta K, Nagano N, Tsuchiya K. Fibroblast growth factor 23/klotho axis in chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract*. 2014;128(1–2):1–10.

154. Coban M, Inci A, Yılmaz U, Asilturk E. The Association of Fibroblast Growth Factor 23 with Arterial Stiffness and Atherosclerosis in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(4):1160–73.
155. Turan MN, Kircelli F, Yaprak M, Sisman AR, Gungor O, Bayraktaroglu S, et al. FGF-23 levels are associated with vascular calcification, but not with atherosclerosis, in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2016 Apr;48(4):609–17.
156. Scialla JJ, Lau WL, Reilly MP, Isakova T, Yang H-Y, Crouthamel MH, et al. Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. *Kidney Int.* 2013 Jun;83(6):1159–68.
157. Buchanan S, Combet E, Stenvinkel P, Shiels PG. Klotho, Aging, and the Failing Kidney. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:560.
158. Harrington JR. The role of MCP-1 in atherosclerosis. *Stem Cells.* 2000;18(1):65–6.
159. Deo R, Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Meo Neto J de P, Morrow DA, et al. Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1, traditional cardiovascular risk factors, and subclinical atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Nov;44(9):1812–8.
160. Zakynthinos E, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *J Cardiol.* 2009 Jun;53(3):317–33.
161. 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 Feb;107(5):690–5.
162. 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 Dec;183(2):301–7.



163. Watanabe T, Suguro T, Sato K, Koyama T, Nagashima M, Kodate S, et al. Serum salusin-alpha levels are decreased and correlated negatively with carotid atherosclerosis in essential hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2008 Mar;31(3):463–8.
164. Kimoto S, Sato K, Watanabe T, Suguro T, Koyama T, Shichiri M. Serum levels and urinary excretion of salusin-alpha in renal insufficiency. *Regul Pept.* 2010 Jun;162(1–3):129–32.
165. Du S-L, Wang W-J, Wan J, Wang Y-G, Wang Z-K, Zhang Z. Serum salusin- $\alpha$  levels are inversely correlated with the presence and severity of coronary artery disease. *Scand J Clin Lab Invest.* 2013;73(4):339–43.
166. Sipahi S, Genc AB, Acikgoz SB, Yildirim M, Aksoy YE, Vatan MB, et al. Relationship of salusin-alpha and salusin-beta levels with atherosclerosis in patients undergoing haemodialysis. *Singapore Med J.* 2019 Apr;60(4):210–5.
167. Esse R, Barroso M, Tavares de Almeida I, Castro R. The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art. *Int J Mol Sci.* 2019 Feb;20(4).
168. Gauthier GM, Keevil JG, McBride PE. The association of homocysteine and coronary artery disease. *Clin Cardiol.* 2003 Dec;26(12):563–8.
169. Leowattana W, Mahanonda N, Bhuripunyo K, Pokum S. Association between serum homocysteine, vitamin B12, folate and Thai coronary artery disease patients. *J Med Assoc Thai.* 2000 May;83(5):536–42.
170. Dzielińska Z, Kadziela J, Sitkiewicz D, Kruk M, Przyłuski J, Deptuch T, et al. [Elevated levels of homocysteine in plasma as a risk factor for coronary artery disease]. *Pol Arch Med Wewn.* 2000 Jul;104(1):345–53.
171. Bellos I, Kontzoglou K, Perrea DN. Markers of endothelial dysfunction and arterial stiffness in patients with early-stage autosomal dominant polycystic kidney disease: A meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2021 Apr;75(4):e13721.
172. Jiang Y, Wang H, Li Y, Guo S, Zhang L, Cai J. Peripheral blood miRNAs as a biomarker for chronic cardiovascular diseases. *Sci Rep.* 2014 May;4:5026.

173. Vickery S, Price CP, John RI, Abbas NA, Webb MC, Kempson ME, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2005 Oct;46(4):610–20.
174. Abdullah SM, Khera A, Das SR, Stanek HG, Canham RM, Chung AK, et al. Relation of coronary atherosclerosis determined by electron beam computed tomography and plasma levels of n-terminal pro-brain natriuretic peptide in a multiethnic population-based sample (the Dallas Heart Study). *Am J Cardiol.* 2005 Nov;96(9):1284–9.
175. Kubozono T, Miyata M, Ueyama K, Nagaki A, Hamasaki S, Kusano K, Kubozono O, Tei C. Association between arterial stiffness and estimated glomerular filtration rate in the Japanese general population. *J Atheroscler Thromb.* 2009;16(6):840-5.
176. Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium and type 2 diabetes. *World J Diabetes.* 2015 Aug 25;6(10):1152-7.
177. Ulger Z, Ariogul S, Cankurtaran M, Halil M, Yavuz BB, Orhan B, Kavas GO, Aribal P, Canlar S, Dede DS, Ozkayar N, Akyol O. Intra-erythrocyte magnesium levels and their clinical implications in geriatric outpatients. *J Nutr Health Aging.* 2010 Dec;14(10):810-4.
178. Belin RJ, He K. Magnesium physiology and pathogenic mechanisms that contribute to the development of the metabolic syndrome. *Magnes Res.* 2007 Jun;20(2):107-29.
179. Ferrè S, Baldoli E, Leidi M, Maier JA. Magnesium deficiency promotes a pro-atherogenic phenotype in cultured human endothelial cells via activation of NFκB. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Nov;1802(11):952-8.