



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

PERİTON DİYALİZ HASTALARINDA KARDİYOVASKÜLER RİSK
FAKTÖRLERİ İLE FETUİN-A ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Tarık ÇUBUKCUOĞLU
UZMANLIK TEZİ

BURSA- 2012



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

PERİTON DİYALİZ HASTALARINDA KARDİYOVASKÜLER RİSK
FAKTÖRLERİ İLE FETUİN-A ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Tarık ÇUBUKCUOĞLU
UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Mahmut YAVUZ

BURSA- 2012

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	24
Bulgular.....	27
Tartışma ve Sonuç.....	33
Kaynaklar.....	40
Teşekkür	46
Özgeçmiş	47

ÖZET

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) nedeniyle renal replasman tedavisi (RRT) gören hastalarda kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle ortaya çıkan mortalite ve morbidite aynı yaş grubundaki sağlıklı kişilerden çok daha fazladır. Kronik inflamasyona bağlı gelişen vasküler kalsifikasyonun, artmış kardiyovasküler mortalitenin başlıca sorumlusu olduğu düşünülmektedir. Kardiyovasküler riski belirlemek amacıyla kullanılan risk skorlamaları, bu hasta grubunda gerçek riski belirlemede yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle farklı biyokimyasal parametreler, riski öngörebilmek amacıyla kullanılmakta ve yeni belirteçler üzerinde çalışılmaktadır. Son yıllarda bu konuda çalışmaların üzerine yoğunlaştığı fetuin-A, serumda major kalsifikasyon inhibitörü olarak görev yapan bir glikoproteindir.

Bu çalışmamızda periton diyaliz (PD) hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda serum fetuin-A düzeyi ile klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiyi, ayrıca kardiyovasküler risk faktörleri ile olan korelasyonu incelemeyi hedefledik.

Çalışmaya 48 hasta ve yaşı uygun sağlıklı 27 erişkin kontrol grubu olarak alındı. Hastalar ve kontrol grubunun serum fetuin- A düzeyleri ile kilo, boy, beden kitle indeksleri (BMI), kan basınçları, çeşitli inflamasyon belirteçleri (ferritin, C-reaktif protein (CRP), sedimantasyon, fibrinojen, albumin), lipid profilleri, PD hastalarında diyaliz yeterlilik kriterleri olan Kt/Vüre, nPCR, kreatin klirensi ölçülerek bunların fetuin- A düzeyi ile ilişkisi değerlendirildi. Çalışmaya katılan PD hasta grubunun yaş ortalaması $47,6\pm 13,6$, sağlıklı kontrollerin ise $37,7\pm 1,9$ yıl idi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı, yaş ortalaması, BMI, sigara kullanımı, ailede hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), koroner arter hastalığı (KAH) ve obezite varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı. CRP düzeyi PD grubunda, kontrol grubuna göre yüksek, fetuin-A düzeyi ise anlamlı düzeyde düşük saptandı. PD hasta grubu, rezidüel renal fonksiyonu (RRF) olanlar ve olmayanlar şeklinde iki alt gruba ayrılarak değerlendirildi. RRF olmayan grupta

sedimantasyon, CRP, ferritin düzeyleri anlamlı düzeyde yüksekti. RRF'ü olan grupta alkalin fosfataz (ALP) daha düşük bulundu. Bu iki grubun fetuin-A düzeyleri arasında fark saptanmadı. PD grubunda serum fetuin-A düzeyi ile CRP düzeyi arasında negatif korelasyon mevcuttu. Sağlıklı kontrollerde serum fetuin-A düzeyi ile yaş, açlık plazma glukozu ve (yüksek dansiteli lipoprotein) HDL düzeyi ilişkili bulundu.

PD hastalarında kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm, enfeksiyöz nedenlerden sonra en sık karşımıza çıkan mortalite nedenidir. Geleneksel risk faktörlerinin bu hastalarda kardiyovasküler mortaliteyi tek başına açıklamaya yetmediği bilinmektedir. Bu hastalardaki subklinik inflamasyon ve ateroskleroz kardiyovasküler hastalık patogeneğinde kilit rol oynamaktadır. Biz de çalışmamızda subklinik inflamasyon belirteçlerinin fetuin-A ile ilişkisini ortaya koymaya çalıştık. PD hastalarında kronik inflamasyon belirteçlerinin ve risk altındaki hasta grubunun daha erken saptanması yoluyla kardiyovasküler hastalık riski azaltılabilir ve erken evrede gerekli önlemler alınabilir.

Anahtar kelimeler: Periton diyalizi, kardiyovasküler risk faktörleri, fetuin-A, inflamasyon, vasküler kalsifikasyon.

SUMMARY

The Evaluation of the Relationship Between Fetuin-A and Cardiovascular Risk Factors in Peritoneal Dialysis Patients

The mortality and morbidity rates due to cardiovascular diseases among adults with chronic renal failure are disproportionately elevated when compared to their healthy counterparts. Vascular calcifications (VC) caused by chronic inflammation could be the reason of the decreased life span and prevalent morbidity in these patients. Scoring systems used to determine the chance of cardiovascular (CV) risk frequently fail to identify the risk in these patients. Traditional CV risk factors are not sufficient to explain cardiovascular mortality in Peritoneal Dialysis (PD) patients. New markers to predict the risk of CV disease continues to be investigated. The most studied marker in recent years is fetuin-A, which is major calcification inhibitor in serum and one of the decisive risk factors of VC. In our study, we compared traditional and non-traditional CV risk factors and correlation of serum fetuin-A levels with CV risk factors between PD patients and healthy volunteers.

Forty eight PD patients and 27 healthy volunteers were included in the study. Fetuin-A levels, body weight, body mass index, blood pressure, markers of inflammation (sedimentation, C-reactive protein, ferritin) lipid profile and dialysis adequacy tests were performed. The relationship between these parameters was compared with fetuin-A. Mean age in PD patients and healthy volunteers was $47,6 \pm 13,6$, $37,7 \pm 1,9$ years respectively. Sex distribution, mean age, smoking history, family history of hypertension (HT), diabetes (DM), coronary artery disease (CAD) and obesity were similar. CRP and sedimentation levels were significantly higher in the group of PD patients. Fetuin-A levels were significantly lower in PD patients than control group. The PD group was then separated into two groups according to the residual renal function (RRF). Sedimentation, CRP and ferritin levels were found higher in RRF negative group. Alkaline phosphates levels were higher

in RRF positive group and there was no significant difference for fetuin-A between two groups.

There was a negative correlation between serum fetuin-A and CRP levels ($p < 0,05$ $r = -0,4$). In healthy volunteers, there was a positive correlation between serum fetuin-A levels and age, fasting blood glucose, HDL levels.

Cardiovascular death is the most frequent cause of death in patients on peritoneal dialysis. Traditional risk factors may explain some, but probably not all of the increased atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). Subclinical inflammation and atherosclerosis play a key role in pathogenesis of cardiovascular disease. We aimed to study the relation between fetuin-A subclinical inflammation and cardiovascular risk factors. In the early stages of the renal failure by using markers of subclinical chronic inflammation, cardiovascular disease risk can be reduced and necessary measures can be taken.

Key words: Peritoneal dialysis, cardiovascular risk factors, fetuin-A, inflammation, vascular calcification.

GİRİŞ

Kronik Böbrek Yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliği (KBY); glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma olsun ya da olmasın, böbrekte 3 ay ya da daha uzun süren yapısal veya fonksiyonel bozuklukların eşlik ettiği; idrar, kan, görüntüleme yöntemleri ile saptanan bir hasarın olması veya böbrek hasarı olsun ya da olmasın GFR'nin 3 ay ya da daha uzun süre 60 ml/dk/ 1.73 m²'nin altında olması şeklinde tanımlanır. National Kidney Foundation'a (NKF) göre KBY 5 evreye ayrılmıştır (Tablo 1) (1). NKF 'a göre KBY'nin 5 evrede incelenmesi hastalığın ağırlığının ve beklenen komplikasyonların öngörülmesi açısından önemlidir.

Tablo-1: KBY evreleri

Evre	Tanım	GFR(ml/dk/1.73 m ²)
1	Normal veya ↑ GFR ile böbrek hasarı	≥ 90
2	Hafif ↓ GFR ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede ↓ GFR	30-59
4	Ağır derecede ↓ GFR	15-29
5	Son dönem böbrek yetmezliği	< 15

Etyoloji

KBY nedenleri ülkeden ülkeye, ırk ve cinsiyete bağlı olarak değişmekle birlikte ülkemizdeki en sık üç neden, diabetes mellitus (%33,5), hipertansiyon (%27,4) ve kronik glomerulonefrittir (%6,7) (2).

Epidemiyoloji

Süleymanlar ve ark.(3) tarafından yapılan CREDIT çalışması verilerine göre ülkemizde KBY prevalansı %15,7 olarak belirlenmiştir. Bu oran Amerika bileşik devletlerinde %13,1, Norveçde %10,2 olarak saptanmıştır Türk Nefroloji Derneği 2009 kayıtlarına göre, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) nedeni ile 59443 hasta renal almaktadır. En sık uygulanan RRT tipi hemodiyaliz (%78.5) olup bunu transplantasyon (%12.4) takip etmektedir, Periton diyalizi (%9.1) ile üçüncü sırada gelmektedir. Prevalans milyon nüfus başına 819, insidans ise milyon nüfus başına 197 olarak hesaplanmıştır (4).

Patogenez

KBY patogenezinde altta yatan hastalık temel olmakla birlikte belli bir noktadan sonra etyoloji ne olursa olsun, asıl olay düzeltilse bile böbrek hasarı ilerlemektedir. Bu konuyla ilgili bazı teoriler öne sürülmüştür. Hiperfiltrasyon teorisi; böbrekte nefron kaybı arttıkça platelet derive edici growth faktör (PDGF), transforming growth faktör β (TGF- β), insülin benzeri growth faktör (IGF-1), epidermal growth faktör (EGF), interlökin-1 ve 6, tümör nekrozis faktör α (TNF- α), endotelin gibi çeşitli sitokinlerin aktivasyonu ile sağlam glomerüllerde mezenşial hücre matriksi artışı olur, böylece glomerüler hipertrofi ile nefron başına düşen filtrasyon hızı artar. Bu durum kalan sağlam nefronlarda glomerüler skleroza yol açarak, yaşam süresini kısaltıp sürekli azalmasına neden olur (5). Proteinürinin böbrek hasarının ilerlemesinde önemli rolü olduğuda düşünülmektedir. Deneysel ve klinik çalışmalar proteinürinin azaltılması ile böbrek yetmezliğine gidiş hızının azaldığını göstermektedir. Burada proteinin glomerül kapiller duvarına direkt toksik etkide bulunduğu, monosit ve makrofajların toplanmasına neden olarak doku hasarını artırdığı düşünülmektedir. Bunun dışında hipertansiyon, glomerül içi basıncı artırıp hiperfiltrasyona katkıda bulunur. Hiperlipidemi de oksidan etki ile doku hasarına neden olarak böbrek yetmezliğinin ilerlemesinde rol oynar (5,6).

Klinik Bulgular

Kronik böbrek yetmezliğinin klinik bulguları altta yatan hastalığa ya da yetmezliğin derecesine göre değişmektedir. Glomerülo nefrite bağlı KBY'de ödem, hipertansiyon, oligüri, hematüri, proteinüri gibi nefritik ve nefrotik sendrom bulguları ile bunlara ikincil olarak halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, baş ağrısı gibi nonspesifik bulgular görülür (7,8).

KBY evreleri ile ilişkili klinik bulgulara bakıldığında ilk 2 evresinde genelde bulgu yoktur. Araya giren enfeksiyonlarda ya da nefrotoksik ilaç kullanımlarında normale göre daha erken ve ağır üremi bulguları görülebilir. Dört ve beşinci evrenin en önemli bulgusu böbreğin uzaklaştırması gereken çeşitli toksik ürünlerin vücutta birikimi sonucu birçok organ ve sistemde ortaya çıkan bulgulardır. Su dengesi bozukluğu genelde ilk 3 evrede görülmez. Böbrek fonksiyonunun %30'dan fazla azalması ile idrar konsantrasyon ve dilüsyon yeteneği bozulacağından idrar izostenüriktir ve buna bağlı olarak poliüri ve sekonder enürezis görülür. Aşırı sıvı kayıplarında böbreğin bunu kompanse edememesi sonucu daha çabuk dehidratasyon gelişir (7, 8, 10).

Sodyum denge bozukluğu: KBY'de idrar sodyum konsantrasyonu ve dolayısıyla sodyumun fraksiyonel ekskresyonu (FENa) artmasına rağmen son dönem böbrek yetmezliği evresine kadar genelde bulgu vermez. Aşırı su alımında dilüsyonel hiponatremi, aşırı sıvı kısıtlanması veya kayıplarında hipernatremi görülebilir.

Potasyum denge bozukluğu: Özel durumlar dışında son evrelere kadar görülmez. Ancak asidoz, hiponatremi, katabolizmanın artması (enfeksiyon, travma gibi nedenlerle) yada aşırı potasyum alımı, kan transfüzyonları, potasyum tutulmasına neden olan ilaçların (potasyum tutucu diüretikler, Anjiotensin converting enzim (ACE) inhibitör yada reseptör blokörleri gibi) kullanımında hiperkalemi, tiazid grubu veya loop diüretikleri kullanımı, kusma ve renal tubuler hastalıkların varlığında ise hipokalemi gelişebilir (7).

Asit-baz dengesi bozukluğu: Böbreklerin yeterli H⁺ ve endojen asit yükünü ekskrete edememesinden kaynaklanır. KBY'de özellikle araya enfeksiyonların girdiği dönemde daha bariz olarak metabolik asidoz gelişir.

Sıklıkla GFR 30ml/dk/1,73m²'nin altına düşünce görülmeye başlar. Plazma bikarbonat konsantrasyonu azalmıştır. Sülfat, fosfat, urat gibi anyonların plazmadaki artışı nedeniyle anyon açığı artmıştır (7, 8, 11).

Kalsiyum ve fosfor denge bozukluğu: Diğer elementlere göre daha erken başlar. GFR 25-30 ml/dk/1,73 m²'nin altına düşünce fosfor retansiyonu başlar. Bu da hiperfosfatemi ve hipokalsemiye neden olur. Buna karşın paratiroidlerden parathormon salınımı artarak, fosforun tubüler reabsorpsiyonu engellenmeye ve iyonize kalsiyumun kemikten kana geçişi sağlanarak denge korunmaya çalışılır. Ancak bu durum ve böbrekte sentezlenen 1-25 dihidroksi-kolekalsiferolün yetersizliği sonucu renal osteodistrofi gelişir (9,12).

Üremi: Böbreğin diğer önemli görevlerinden birisi olan metabolik atıkların vücuttan yeterli uzaklaştırılamaması sonucu üre, kreatinin, guanidinler, metilaminler, fenoller ve poliaminler gibi çeşitli toksik metabolitlerin birikimi ve toksisitesi ile birçok organa verdiği zararlar sonucu ortaya çıkan tablodur (7,8). Burada ürenin prototip olması ve her yerde kolayca tayini nedeni ile tabloya üremi denilmektedir. Genelde 4 ve 5. evre KBH' da bulgu verir. Hemen her organ ve sistem etkilenmekle birlikte en çok etkilenenler kalp-damar, kan, kas-iskelet ve sinir sistemleridir (8).

Kardiyovasküler sistem: Sıvı ve sodyum retansiyonu ile birlikte renin salgılanmasının artışı sonucu hipertansiyon (HT) ile birlikte üremik perikardit, miyokardit ve endokardite neden olur (10).

Hematopoetik sistem: Anemi KBY'de sık görülen bir bulgu olup, ağırlığı böbrek yetmezliğinin ağırlığıyla doğru orantılıdır. KBY'de aneminin gelişmesinde ana faktör eritropoetin yapımındaki yetersizlik olmakla birlikte, üremi ile eritrositlerin ömrünün kısalması, üremi sonucu oluşan iştahsızlık ve beslenme bozukluğu sonucu demir eksikliği, ozmolalitenin azalması ile oluşan hemoliz, diyaliz ile kan kaybı ve hemoliz, üreminin trombosit fonksiyonlarını bozması ve kanamaya meyil artışı da etkili faktörlerdir. KBY'de genelde normositik-normokromik anemi olmakla birlikte, demir eksikliği ağırlıkta ise mikrositik-hipokromik, folat eksikliği belirgin ise megaloblastik anemi olabilir (13). Hastalarda kanamaya eğilim artmıştır.

Trombosit sayısı normal olmasına rağmen trombosit fonksiyonlarında bozukluk vardır. Bu durum toksik metabolitlerin trombosit adezyon ve agregasyonunu bozmasına, Faktör-VIII, Von Willebrand Faktör, Platelet Faktör-III eksikliğine ve Tromboksan A2 yapımının inhibe edilmesine bağlıdır (13).

Sinir sistemi: Üre ve diğer toksik ürünlerin etkisi ile halsizlik, konsantrasyon azlığı, huzursuzluk, depresyon, kişilik değişikliğinden konvülziyon, şuur kaybı, ölüme kadar giden ve “üremik ensefalopati” denilen bir tablo oluşur. Ayrıca üreminin sinir iletim hızına olumsuz etkisi ile el ve ayaklarda yanma, uyuşukluk, his ve motor kaybına neden olan “periferik nöropati” tablosu gelişir.

Endokrin sistem: İnsülin direnci ve buna bağlı glukoz tolerans bozukluğu KBY’li hastalarda yaygındır. Bu durumdan da üremik toksinler sorumlu tutulmaktadır. Bu direncin en önemli geliştiği yerler periferik dokular ve iskelet kaslarıdır. Ayrıca KBH’lı hastalarda tiroid ve adrenal hormonlarda etkilenebilir. Bu hastalarda serbest triiodotronin (T3) ve tiroksin (T4) düşük ancak tiroid stimulan hormon (TSH) normal olup ötiroidik oldukları için çoğu hastalarda tedavi gereksizdir. Hastalarda hipotalamik-hipofizeradrenal aksın bozulması sonucu adrenal hormonların seviyesi de azalmış olabilir, ancak klinik olarak adrenokortikal yetmezlik çok nadir olup tedavi gerektirmez (7,8).

Renal Osteodistrofi: GFH düşmeye başlayınca renal tubüllerden fosfor atılımı azalır. Kanda fosfor düzeyi artınca serum kalsiyumu düşer ve bu durum parathormon salgılanmasını stimüle eder. Parathormonun fosfatürik etkisi ile böbrekten fosfor atılımı artarak kan fosforu normal sınırlarda tutulmaya çalışılır. Bu etki, GFH %30 ‘un altına düşünce ortadan kalkar ve serum fosfor seviyesi yükselir. Bu dönemde hipokalsemi, hiperfosfatemi ve parathormon da belirgin artış vardır. Bu hastalarda tetaninin nadir olmasının nedeni iyonize kalsiyum değerinin normal olmasıdır. Parathormonun aşırı yapımı, Vitamin D sentezinin azalması ve kronik metabolik asidozun varlığı hastalarda kemik sorunlarının ortaya çıkmasına neden olur. Beş diyaliz yılından sonra hastalarda büyük oranlarda paratiroid adenomu gelişir ve

parathormon etkisine bağılı olarak renal osteodistrofi olmak üzere osteitis fibroza sistika, osteomalazi, osteoskleroz ortaya çıkar (9, 10,12).

KBY'nin Tedavisi

Konservatif tedavi ve renal replasman tedavisi olmak üzere iki ana grupta ele alınabilir.

a) Konservatif tedavi: Hastada malnütrisyon bulunmamak şartıyla ortalama protein alımı 0,6-0,8 gr/kg/gün ile sınırlandırılmalıdır. Alınacak sıvı miktarı idrar miktarı ve diğeri sıvı kayıpları dikkate alınarak hesaplanmalıdır. Hiperfosfatemi için; diyetle fosfor kısıtlanmalı ve oral fosfor bağılayıcı ilaçlar (kalsiyum karbonat, kalsiyum asetat) ile fosforun bağlanması sağlanmalıdır. Sekonder hiperparatiroidi ve renal osteodistrofinin önlenmesi için aktif D vitamini verilmelidir. Gelişen anemi için de hastada demir açığı tamamlandıktan sonra eritropoetin kullanılabilir.

b)Renal replasman tedavisi: 3 şekilde uygulanır. Bunlar sırası ile hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyondur.

1- Hemodiyaliz: Diyaliz bir A solüsyonunun solüt (çözünmüş madde) içeriğini, yarı geçirgen bir membran yoluyla bir B solüsyonunun solüt içeriği ile karşılaştırarak değiştiren bir işlemdir. Her iki solüsyondaki küçük moleküller ile birlikte su molekülleri yarı geçirgen membrandan geçen proteinler gibi büyük moleküller geçemezler ve aynı miktarda kalırlar (14). Böbrek yetmezliğinde kullanılan ekstrakorporeal tedavi tipleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo- 2: Böbrek yetmezliğinde kullanılan ekstrakorporeal tedavi tipleri.

Hemodiyaliz <ul style="list-style-type: none">- Konvansiyonel hemodiyaliz- Yüksek verimlilikli hemodiyaliz- Yüksek akımlı hemodiyaliz	Hemofiltrasyon <ul style="list-style-type: none">-Aralıklı hemofiltrasyon-Sürekli arteriyovenöz hemofiltrasyon-Sürekli venovenöz hemofiltrasyon
Hemodiyafiltrasyon <ul style="list-style-type: none">- Aralıklı hemodiyafiltrasyon- Sürekli arteriyovenöz hemodiyafiltrasyon- Sürekli venovenöz hemodiyafiltrasyon	Hemoperfüzyon

Hemodiyaliz aşağıda belirtilen bileşenlerden oluşur.

1-Diyalizler (Membran): Dört girişli bir kutuya benzetilebilir. İki giriş kan kompartmanı, diğer ikisi ise diyalizat kompartmanı ile bağlantılıdır. Her iki kompartman arasındaki temas düzeyi, çok sayıda içi boş lif ya da paralel plaktan oluşmuş bir membran kullanılarak maksimum düzeye çıkarılır.

2-Diyaliz Tedavisinde Su: Hastalar her diyaliz seansında ortalama 120 litre suyla karşılaşır. Su içindeki tüm düşük moleköl ağırlıklı maddeler direk olarak kana geçebildikleri için saf su kullanmak önemlidir.

3-Diyaliz Solüsyonu (diyalizat): Hemodiyaliz ve periton diyalizinde kullanılan farklı pH ve elektrolit içeriğine sahip solüsyonlar.

4-Diyaliz Makinesi: Modern diyaliz makineleri, bir kan pompası, diyaliz solüsyonu getiren bir sistem ve uygun güvenlik monitörlerinden oluşmaktadır.

2-Periton Diyalizi: Bir renal replasman tedavisi Şekli olan periton diyalizi (PD) son 20 yılda basit, rahat ve nispeten ucuz olması nedeni ile tercih edilir olmuştur. Esas olarak sıvı içeren iki kompartmanı ayıran bir membran aracılığıyla su ve solütlerin transportundan ibarettir. Burada diyalizler olarak iş gören periton zarıdır. PD tekniğinde amaç vücuttan ozmotik yolla uzaklaşmasını istediğimiz maddeleri kapsamayan, uzaklaşmasını istemediğimiz maddeleri ise bileşiminde kanda bulunduğu oranda içeren steril bir diyaliz solüsyonunu periton boşluğu içine güvenli bir teknikle doldurmak, ozmotik eşitlemenin sağlanmasına kadar orada tutmak ve daha sonra bu sıvıyı vücuttan uzaklaştırarak bu işlemi gerektiği sürece tekrarlamaktır (15).

Periton diyalizinin Avantajları

-Hemodiyalize kıyasla daha iyi kan basıncı kontrolü sağlanabilmektedir.

-Daha iyi sıvı kontrolü (aşırı sıvı birikimi olmaz) sağlanabilmektedir.

-Çok az diyet kısıtlaması gerekmektedir.

-Kalp ve damar sistemine yüklenme çok az olduğundan özellikle yaşlı hastalarda ve çocuklarda uygulanması tercih edilebilmektedir.

-Kanın pıhtılaşmasına engel olmak amacıyla damar içi yoldan heparin uygulanmasına gerek duyulmamaktadır.

-Tedavi hastanın kendisi tarafından uygulanmakta ve hasta kendini daha iyi hissetmektedir.

-Tedavinin uygulama şekli ile ilgili eğitim basit ve kısa sürelidir.

-Bir diyaliz merkezine bağlılık gerekmemektedir.

Periton diyalizinin Dezavantajları:

-İnfeksiyon riski

-Katetere bağlı infeksiyonlar

-Peritonit

-Günlük uygulama gerektirmektedir

-Protein kaybı oluşmaktadır

-Kateter implantasyonu için küçük bir cerrahi operasyona gereksinim duyulmaktadır.

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

I-SAPD: Karında sürekli olarak diyaliz solüsyonu bulunur ve günde 4 kez değiştirilir. İşlemler elle yapılır ve solüsyonun peritona verilmesi ve alınması yer çekimi etkisi ile gerçekleşir.

II-APD: Hızlı gelişen bir periton diyaliz modelidir. Esas olarak iki temel gruba ayrılır.

a- Sürekli döngüsel periton diyalizi (SDPD)

b- Gece aralıklı periton diyalizi (GAPD)

III-Karma rejimler: Standart SAPD ve APD ile sağlanan klirensleri ve ultrafiltrasyonu hastanın yaşam tarzını bozmayacak şekilde ayarlamak için geliştirilen bir melez yöntemdir(14,15).

Diyaliz yeterliliği:

PD 'nin etkinliğini toplam diyaliz süresi, her değişimin bekleme süresi, kan akımı, periton zarının yüzey alanı ve geçirgenliği, diyalizat akımı ve ultrafiltrasyon hızı belirler (15).

Renal replasman tedavisinin yeterliliğinin hesaplanması hem HD hem de PD tedavisinde oldukça önemlidir. Kronik periton diyalizi hastalarında diyaliz yeterliliği klinik, biyokimyasal, kinetik göstergeler ile değerlendirilir.

Klinik değerlendirmede hastanın kendini iyi hissetmesi, üremik semptomların olmaması (bulantı, kusma, iştahsızlık, halsizlik, uykusuzluk, kaşıntı, ekstremelerde ağrı) , kan basıncının kontrol altında olması, hastanın ideal kuru ağırlığında olması, kalp yetmezliği bulgularının olmaması şeklinde genel klinik iyilik hali şeklinde ifade edilmektedir.

Yeterli diyaliz olan hastalarda biyokimyasal olarak;

- Eritropoetin kullanmaksızın hematokritin %25'in üzerinde
- BUN düzeyinin 50-70 mg/dl düzeyinde,
- Serum kreatinin düzeyinin vücut kitlesine göre 10 mg /dl nin altında,
- Serum albumin düzeyinin 3,5 mg /dl nin üzerinde,
- Serum Ca düzeyinin 9,5-10,5 mg/dl civarında,
- PTH düzeyinin normalin 2 katı düzeyinde,
- Kan bikarbonat düzeyinin 22-26 mEq/lt olması hedeflenmektedir.

Diyaliz yeterliliği için yapılan kinetik hesaplamalarda üre ve kreatinin gibi küçük molekül ağırlıklı üremik toksinler esas alınmaktadır. Bu nedenle, bu yöntemler bir çok üremik komplikasyonda rolü olan orta ve büyük molekül ağırlıklı üremik toksinlerin temizlenme yeterliliği konusunda bilgi vermezler.

Kinetik değerlendirme kullanılan yöntemler:

- a- Kt/V
- b- Peritoneal Eşitleme Testi (PET)
- c- Kreatinin Klirensi
- d- Protein katabolizma hızı (PCR)

a-) Kt/V ölçülmesi:

Kt/V, orijinal olarak hemodiyaliz için tasarlanmış olan ve fraksiyonel üre klirensini ölçen birimsiz bir indekstir. Peritoneal Kt/V, drene edilen diyalizatın 24 saat süre ile toplanması ve üre içeriğinin ölçülmesiyle hesaplanır. Bu sonra, klirens terimi, Kt'yi vermek üzere, aynı 24 saatlik periyoda ait ortalama plazma üre düzeyine bölünür. SAPD'de plazma üre örneği için zamanlama önemli değildir, çünkü üre değeri hemen her zaman sabittir. SSPD' de özellikle GAPD' de kan üresi gün boyu sabit değildir; bu nedenle en iyisi öğleden sonra saat 1:00 ile 5:00 arasında değişim yapılmayan periyodun ortasında alınan örnekten elde edilen değerin

kullanılmasıdır. Rezidüel renal Kt, 24 saatlik idrar toplanarak benzer şekilde hesaplanır ve iki Kt terimi toplam Kt'yi vermek üzere toplanır ve total vücut suyunu gösteren V'ye göre normalize edilir.

b-)Peritoneal Eşitleme Testi (PET);

Twardowski ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olan peritoneal eşitleme testi (PET) yaygın olarak kullanılmaktadır. Buna göre, % 2.27 glukoz içeren diyaliz solüsyonu kullanılarak yapılan 4 saatlik tek bir değişim sonucunda diyalizat/plazma kreatinin (D/Pkrea) ve 4.saat diyalizat/O.saat diyalizat glukoz (D4/Do glu) oranları hesaplanmakta ve bu oranlara göre hastalar düşük, düşük-orta, yüksek-orta ve yüksek transport grupları şeklinde sınıflandırılmaktadır (17). Testin esas amacı, hasta için en uygun periton diyalizi rejiminin belirlenmesidir. Ayrıca, PET'den elde edilen D/P krea ve D/P üre oranları günlük solüt klirenslerinin hesaplanmasında da kullanılmakta ve bu şekilde diyaliz doz ayarlamaları yapılmaktadır (18).

c-)Kreatinin klirensi;

Önce diyalitik ve renal kreatinin klirensleri hesaplanması ve daha sonra bunların toplanması gerekir. Kt/Vüre'nin aksine rezidüel renal katkı, renal üre ve kreatinin klirensleri aritmetik ortalaması alınarak belirlenir. Bulunan değer, vücut yüzey alanına göre normalize edilir.

d-)Protein katabolizma hızı (PCR);

Protein nitrojen ortaya çıkışı (PNA) kinetik değerlendirmenin bir parçası olup, diyetle alınan protein miktarı ve beslenme durumu hakkında fikir verir. Bu parametreleri hesaplamak için çok sayıda formül geliştirilmiştir. Aşağıda Bergström ve ark. (16) tarafından önerilen formül görülmektedir. Bulunan değer vücut ağırlığına göre normalize edilir.

$$PNA = 19 + [7.62 \times UNA \text{ (gr/gün)}]$$

$$UNA: \text{Üre nitrojen ortaya çıkışı (peritoneal + üriner)}$$

Yeterli diyaliz için önerilen minimum Kt/Vüre ve kreatinin klirens değerleri uygulanan periton diyaliz tipine ve periton membranının geçirgenlik özelliğine göre farklılık gösterebilir. Kt/Vüre değerinin SAPD hastalarında 2.0'nin, CCPD hastalarında 2.1'in ve NIPD hastalarında 2.2'nin üzerinde tutulması önerilmiştir. Kreatinin klirens için önerilen minimum hedef ise

düşük ve düşük-orta peritoneal geçirgenlikli SAPD hastaları için 50 L/hafta, yüksek-orta ve yüksek peritoneal geçirgenlikli SAPD hastaları için 60 L/hafta, CCPD hastaları için 63 L/hafta ve NIPD hastaları için 66 L/haftadır. Ancak, 2006 yılında yeniden gözden geçirilen DOQI kılavuzunda önceki hedefleri destekleyen klinik kanıtların yeterince güçlü olmaması nedeniyle, haftalık total Kt/Vüre değerinin periton diyalizi yönteminden bağımsız olarak 1.7'nin üzerinde tutulması önerilmiştir. Diyaliz yeterlilik göstergeleri periton diyalizine başlandıktan sonra ilk ay içinde hesaplanmalı ve daha sonra ölçümler her 4 ayda bir tekrarlanmalıdır.

Yetersiz diyaliz bulguları olan hastalarda öncelikle idrar volümü ölçülmeli, idrar volümünde öncesine göre bir azalma yoksa PET yapılmalıdır. PET'de D/P kreatinin değeri önceki teste göre değişmemişse uygunsuz diyaliz reçetesi veya hasta uyumsuzluğu düşünülmeli; D/P kreatinin değeri azalmış ise karın içi yapışıklıklar veya peritoneal skleroza bağlı tip II membran yetersizliği akla gelmelidir.

Yetersiz diyaliz olan hastalarda diyaliz dozunun artırılması için yüksek-orta veya yüksek peritoneal geçirgenlikli olgularda, beraberinde ultrafiltrasyon yetersizliği olan olgularda ve vücut kitlesi küçük olgularda öncelikle değişim sayısının; düşük veya düşük-orta peritoneal geçirgenlikli olgularda ve vücut kitlesi büyük olgularda değişim volümünün artırılması düşünülmelidir. Değişim volümünün 1 litreden 2 litreye çıkarılması ile klirens doğrusal artış gösterir, ancak volümün 2 litreden 3 litreye çıkarılması ile sağlanacak klirens artışı ancak % 10-20 civarındadır. Ayrıca, karın içi basınç artışına bağlı komplikasyonlar, volüm artışını kısıtlayabilir. Değişim sayısının artırılmasının en önemli handikapı ise hasta uyumsuzluğudur. Ayrıca, değişim sayısının artırılması ile bekletme süresi azalacağından orta ve büyük molekül ağırlıklı üremik toksinlerin klirensi olumsuz yönde etkilenebilir. Sık değişime ve daha fazla diyalizat volümlerinin kullanılmasına olanak tanıyan APD veya APD ile SAPD'nin kombinasyonundan oluşan melez şemalar, diyaliz yeterliliğini arttırmak için kullanılabilir. (15,16)

Kronik Börek Yetmezliği ve İnflamasyon

İnflamasyon enfeksiyon ajanlarının invazyonu veya fiziksel, kimyasal, travmatik hasara karşı organizmanın verdiği reaksiyondur. Eksikliği veya fazlalığı morbidite ve mortaliteye neden olabileceği için bu reaksiyon vücutta doğru şekilde düzenlenmelidir (19). İmmun sistem yanıtı enfeksiyon ajanı yada yabancı antijene karşı savaşta asıl rolü oynar ve kontrol edilemediği takdirde doku hasarına yol açabilir. Bu yönüyle immün yanıt iki ucu keskin bir bıçak gibi düşünülebilir.

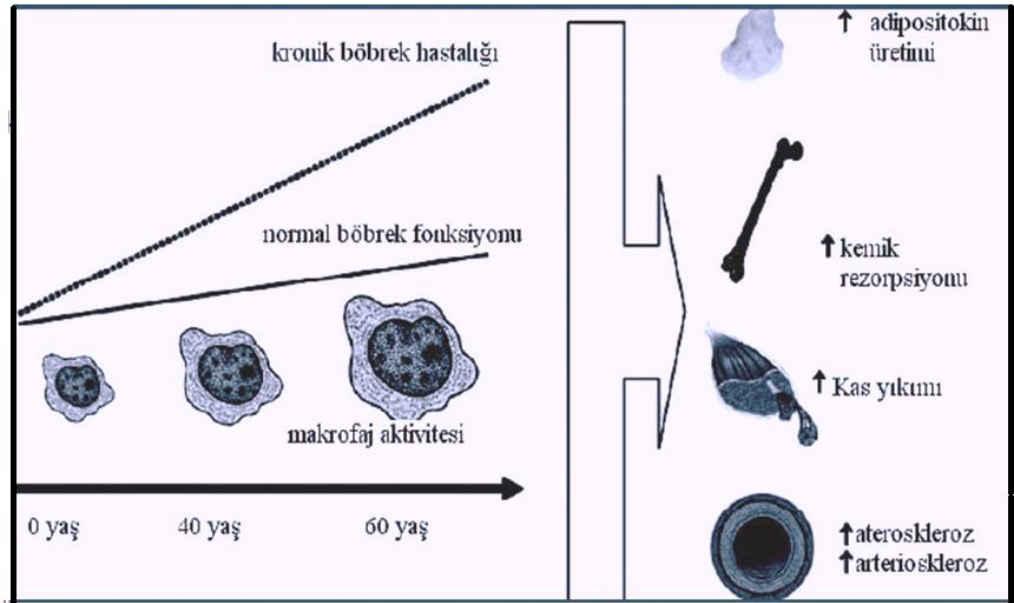
Günümüzde güncel kanıtlar inflamasyon olarak adlandırılan bazı immünolojik defans mekanizmalarının, aterosklerotik hastalık veya insülin rezistansı gibi bir çok durumla ilişkilendirmektedir. KBY'nin erken evrelerinde (evre 3 gibi) immün sistemin aktif olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (20).

Hemodiyaliz tedavisi, son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda uzun dönemde morbidite ve mortaliteye neden olan malnütrisyon, enflamasyon ve aterosklerozdan (MEA) oluşan geniş bir sendromun önemli bir parçası olan kronik enflamasyon ile birlikte (21). İnflamasyonun, diyaliz hastalarında mortalitenin güçlü bir belirteci olduğu gösterilmiştir (22).

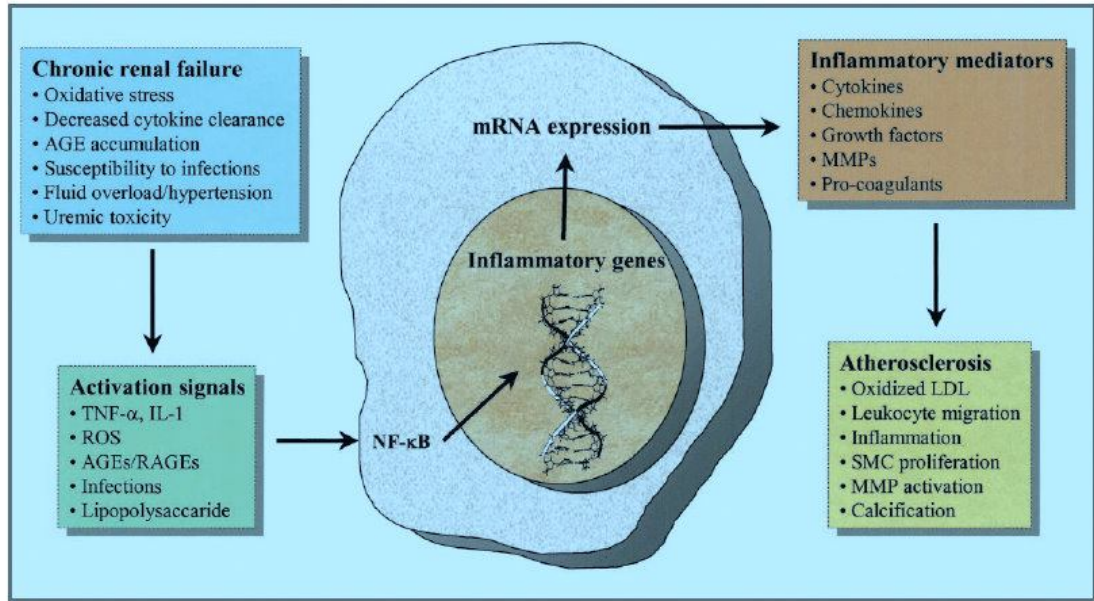
Kronik böbrek yetmezliğinde kreatinin klirensi ile enflamasyon göstergeleri olan CRP ve interlökin-6 (IL-6) düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğu saptanmıştır (23). Proenflamatuvar sitokinlerin önemli araçlar olduğu kronik enflamasyon, uzun dönemde ateroskleroz, amiloidoz, malnutrisyon ve eritropoetin direnci gibi kronik komplikasyonlara neden olduğunu çalışmalarla gösterilmiştir (24).

KBY'de immün fonksiyon bozukluğu ile ilgili birçok çalışma yayınlanmıştır. Bu hastalar etkisiz immün cevabın klinik bulgularını gösterir. Bu bulgular aşılama başarı oranında düşüklük, tüberkülin testine cevabın azalması, yine özellikle üremik hastalarda gözlemlenen enfeksiyon komplikasyonları ve mortalite oranında yüksekliklerdir. (25-27)

KBY'nin komplikasyonları olan hızlanmış ateroskleroz, vasküler kalsifikasyon, insülin rezistansı, artmış kas katabolizması, iştah kaybı ve renal osteodistrofiyi ile kronik olarak aktive edilmiş immün sistemin belirteçlerinin yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (28). Bu patolojik durumlar, sadece KBY'de artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili değil, aynı zamanda hızlanmış yaşlanma süreci ile de ilişkilidir (Sekil 1) (28). KBY'de renal replasman tedavisi sırasında ve erken evrelerde inflamatuvar sitokin düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (29). Ayrıca bu grup hastalar için CRP düzeyleri ile hospitalizasyon, kardiyovasküler mortalite ve ölüm arasında istatistiksel anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (30,31).



Şekil-1: Renal disfonksiyon nedeniyle immün yaşlanma sürecini hızlandıran, kronik ve şiddetlenmiş inflamatuvar reaksiyon (başlıca hiperaktif makrofajlardan dolayı) gösterilmektedir. Sonuç olarak; adipositokin üretimi, kemik yeniden yapımı, kas katabolizması ve vasküler değişiklikleri içeren yaşlanmanın klinik bulguları KBY'li hastalarda daha erken gözlemlenmektedir (28)



Şekil- 2: Kronik renal yetmezlikte inflamasyon yolağının şematik gösterimi. Artan oksidatif stres, üremik toksinler, volüm yüklenmesi, inflamatuvar sitokin klirensindeki azalmanın etkisi ile aktive olan proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1, ve diğerleri) neden olduğu inflamasyon yolağı ve aterosklerotik değişiklikler.

KBY 'de inflamasyona neden olan etkenler tablo 2 de özetlenmiştir. Bu hastalardaki tanımlanmamış enfeksiyonlar, üremik toksinlerin birikmesi, proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, TNF α , IL-6, TGF β gibi) artmış sekresyonu ve klirensindeki azalma, inflamatuvar sitokin reseptör düzeylerindeki artış, volüm yüklenmesi, kalsiyum fosfor metabolizmasındaki bozulma, negatif azot dengesi, artmış oksidatif stres inflamatuvar yanıtı tetikleyen başlıca nedenlerdir. Proinflamatuvar sitokinler arasında IL-6 gelişen inflamatuvar yanıtın merkezinde yer almaktadır (32). Bu fizyopatolojik mekanizmalarla birlikte hemodiyaliz hastalarında ek olarak biyouyumluluğu düşük membranların kullanılması, düşük kaliteli diyaliz sıvısı tercih edilmesi ve tekrarlayan kullanımları gibi diğer faktörlerinde inflamatuvar sürece katkısı olduğu bilinmektedir (33). KBY hastalarında protein enerji malnutrisyonu (PEM) ile inflamatuvar yanıt arasında güçlü bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir (34). Fakat hangisinin sebep hangisinin sonuç olduğu konusunda görüş birliği mevcut değildir. PEM'nun inflamatuvar yanıtı neden olduğuna dair hipotezler ileri sürülmektedir (35).

Tablo 3: KBH'da inflamasyonun başlıca nedenleri.

<ol style="list-style-type: none">1. Tanımlanmamış dirençli enfeksiyonlar (Tüberküloz, Helikobakter pilori, Klamidya enfeksiyonları)2. Üriner sistem enfeksiyonları.3. Üremik toksinlerin birikimi4. Sıvı fazlalığı5. Proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunda artış ve renal atılımında azalma6. Kalsiyum fosfor metabolizmasında bozulma7. Eşlik eden diğer hastalıklar (kalp yetmezliği, diyabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi)8. Periton diyaliz hastalarında ilave olarak peritonit kateter çıkışı yeri enfeksiyonarı

KBY ve Kardiyovasküler Risk

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) KBY'de en önemli morbidite ve mortalite nedeni olup genel popülasyon ile karşılaştırıldığında 10-30 kat daha fazladır (36,37). KVH sıklığı normal böbrek fonksiyonlu bireylerde 9,2-14/1000 hasta yılı iken KBY'li hastalarda bu oran 380/1000 hasta yılıdır. KBY'li hastalarda koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, sol ventrikül hipertrofisi sıklığı %40-%74 civarındadır (38). KBY' de KVH riskinin yüksek olmasının nedeni klasik risk faktörlerine ek olarak bu hastalarda hastalığa özgü bir takım risk faktörlerinin de eklenmesidir (Tablo 4). Vasküler kalsifikasyon, KBY hastalarında kardiyovasküler mortaliteyi artıran önemli fizyopatolojik mekanizmaların başında gelmektedir (40). KBY olan genç hastalarda Godman WG ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada %80 üzerinde koroner arter kalsifikasyonunu saptanmıştır (41). PD hasta grubunda inflamasyonun vasküler kalsifikasyon sürecinde rol aldığı, proinflamatuvar sitokinlerin damar endotel hücrelerinde hücre içi fizyopatolojik mekanizmaları harekete geçirerek vasküler kalsifikasyonu artırdığı gösterilmiştir (42,43).

Hipertansiyon, KBY hastalarında Kardiyovasküler hastalık açısından güçlü bir risk faktörüdür. KBY hastalarında hipertansiyon gelişiminde sodyum retansiyonu ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonunun sorumlu olduğu düşünülmektedir (44). Hipertansiyon sol ventrikül hipertrofisini uyarak dokunun oksijen ihtiyacını artırırken koroner

perfüzyonuda olumsuz yönde etkiler. Bu nedenle diyaliz hastalarında sol ventrikül hipertrofisi kardiyak mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür. Farklı çalışmalarda renal replasman tedavisi alan hastalarda sol ventrikül hipertrofisinin %65-75 arasında izlendiği bildirilmiştir (45).

Tablo 4: KBY’de kardiyovasküler risk faktörleri

Klasik risk faktörleri	Yeni risk faktörleri
İleri yaş	Albuminüri
Erkek cinsiyet	Hiperhomosisteinemi
Hipertansiyon	Uzamış diyaliz süresi
Yüksek LDL, düşük HDL	Anemi
Diyabet	Oksidatif stres
Sigara	İnflamasyon
Fiziksel inaktivite	Malnutrisyon
Aile öyküsü	Bozulmuş Ca/P metabolizması
Menopoz	Trombojenik faktörler
	Ekstraselüler sıvı fazlalığı
	Bozulmuş NO/endotelin dengesi

Günümüzde erken tanı ve tedavi becerilerinin artması beraberinde gereksiz invaziv yöntemlerin uygulanma sıklığına da artırmıştır. Bu nedenle risk altındaki bireylerin belirlenmesi ve bu grupta daha invaziv tanı ve tedavi yöntemlerinin uygulanması günümüz tıp pratiğinin önemli bir sorunudur. Risk altındaki bireylerin belirlenmesi amacıyla farklı risk skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Özellikle gelişmiş ülkelerde önemli bir mortalite nedeni olan kardiyovasküler hastalıklar açısından riskli bireylerin belirlenmesi ve bu grup hastalara daha agresif tanı ve tedavi yöntemlerinin uygulanması önerilmektedir.

Kardiyovasküler mortaliteyi ön görmeye yönelik geliştirilen bir çok risk skorlama sistemi mevcut olup klinisyenler tarafından klinik pratikte kullanılmaktadır. Longenecker ve ark.'nın yaptığı çalışmada geleneksel risk skorlama sistemlerinin KBY hastalarında gerçek riski yansıtmadığı ve bu grup hastada kullanılabilirliğinin sınırlı olduğu öne sürülmüştür (46).

KBY'li hastalarda KVH riskinin hesaplanması, prognozun belirlenmesi amacıyla yeni skorlama sistemleri ve biyokimyasal belirteçlere ihtiyaç vardır.

Vasküler kalsifikasyon

Özellikle son dönem böbrek yetmezlikli (SDBY) hastalarda vasküler kalsifikasyonun kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (47). Vasküler kalsifikasyon damar duvarında intima ve medya tabakasında oluşabilir. İntimal kalsifikasyonlar aterosklerotik plak içerisinde oluşmakta iken medyal kalsifikasyonlar elastin fibriller arasında oluşan çizgisel devamlı depolanmalar olarak görülür. İntimal kalsifikasyonlar daha yaşlı ve geleneksel risk faktörlerin eşlik ettiği hasta grubunda gözlenirken, medial kalsifikasyonlar CaxP dengesinde düzensizlik olan diyaliz süresi uzun genç hastalarda sıklıkla gözlenmiştir (48). Vasküler kalsifikasyon için risk faktörleri; yaş, diyaliz süresi, CaxP seviyesi, Ca içeren fosfat bağlayıcıların dozu, sistemik inflamatuvar yanıtın tetiklenmesidir.

Mezenşimal kök hücrelerin osteoblast, kondrosit, vasküler düz kas hücrelerine transforme olabildiği bilinmektedir. Cbfa1/ RUNX2, MSX-2 gibi transkripsiyon faktörlerinin normal popülasyonda ve KBY hastalarında vasküler kalsifikasyon gelişiminde rol alan transkripsiyon faktörleri olduğu gösterilmiştir (49). Kemik proteinleri osteonectin, kemik sialoprotein, tip I kollogen ve alkalen fosfataz kemik dışı kalsifikasyon odaklarında gösterilmiştir. Hücre kültürlerinde vasküler düz kas hücreleri ve vasküler perisitler sayılan bu proteinleri ve benzerlerini sentezleyebilmektedir. Bu proteinlerin sentezi yüksek fosfor konsantrasyonu, okside lipidler, üremik toksinler, inflamatuvar sitokinler ve diğer faktörler tarafından indüklenmektedir (50). Vasküler kalsifikasyon ile Ca X P düzeyi arasında ilişki

olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Kalsiyum ve fosfor düzeyleri vasküler kalsifikasyon üzerine sinerjik etki gösterir (51).

Labaratuvar çalışmalarında, vasküler düz kas hücrelerinin yüksek inorganik fosfat düzeylerine maruz bırakılmasının ekstraselüler matriksle ilişkili Ca-PO₄ çöküntüsü oluşturduğu görülmüştür. Yine hücre dışı artan Ca düzeyide aynı etkiyi oluşturmaktadır. Fosforun hücre içerisine alımı engellendiğinde ise bu süreç inhibe olmaktadır. Bu kalsifikasyonun fosfor transportuna bağlı aktif bir süreç olduğu fikrini desteklemektedir.

KBY'de hasta serumlarında prekalsifik faktörlerin olduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur. Fosfor, PTH, total ve kemik ALP, CRP düzeyleri yüksek tespit edilen üremik serumda ve kontrol normal serumda inkübe edildiğinde, üremik serumda core binding factor (Cbfa1) düzeyi; osteopontin ekspresyonu ve ALP aktivitesinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. İn vitro çalışmalarda; üremik serumda sığır VSMCs' de kalsifikasyonun arttığı ve hızlandığı görülmüştür (52-54). Vasküler kalsifikasyonu uyardığı düşünülen bir diğer faktör olan kemik morfogenetik protein 2 (BMP-2), üremik serumda normal seruma göre iki kat fazla tespit edilmiştir. BMP-2 mezenşimal kök hücrelerinde ve kemik iliğinde, etkili bir osteogenetik farklılaşma faktörüdür ve kalsifiye insan arterleri ile vasküler düz kas hücrelerinde ekspresyonu saptanmıştır (52-54). Serum lipitleri ise diğer bir vasküler kalsifikasyon aktivatörüdür. Üremik hastalarda okside LDL konsantrasyonu artmıştır ve oldukça aterojeniktir. İn vitro çalışmalarda asetilize LDL'nin VSMCs' de osteogenetik farklılaşmayı uyararak kalsifikasyonu artırdığı gösterilmiştir(55). Bunların dışında; TNF α , TGF1- α , kalsitriol, kollajen I, hidrosikolesterol ve ileri glikasyon ürünlerini de, vasküler düz kas hücrelerinde osteogenik farklılaşmayı uyarır. Vasküler duvarda hücre ölümü ve apoptozis, kalsiyum ve fosfora karşı hücre permeabilitesini artırarak kalsifikasyonu başlatabilir ve distrofik kalsifikasyon oluşmasını kolaylaştırabilir (56-57). Tüm bu mekanizmaların yanında; hipertansiyon, kronik sıvı yüklenmesi ve sistemik renin angiotensin sisteminin aşırı üretimi sonucu oluşan hemodinamik değişiklikler ve kronik vasküler hasar; düz kas hücre proliferasyonuna, medial

hiperplaziye, artmış damar duvar stresine ve en son olarak osteoblast benzeri hücrelerin damar duvarında birikmesine neden olabilir (58-60).

Tablo 5; Kalsifikasyonun modifiye edilebilen ve edilemeyen risk faktörleri;

A-Modifiye edilebilen risk faktörleri:

Serum fosfor düzeyi

Serum kalsiyum seviyesi

Ca x P düzeyi

Kalsiyum içerkli fosfor bağlayıcı ajan kullanımı

Hiperparatiroidi

D vitamini kullanımı

Dislipidemi

İnflamasyon

Hipertansiyon

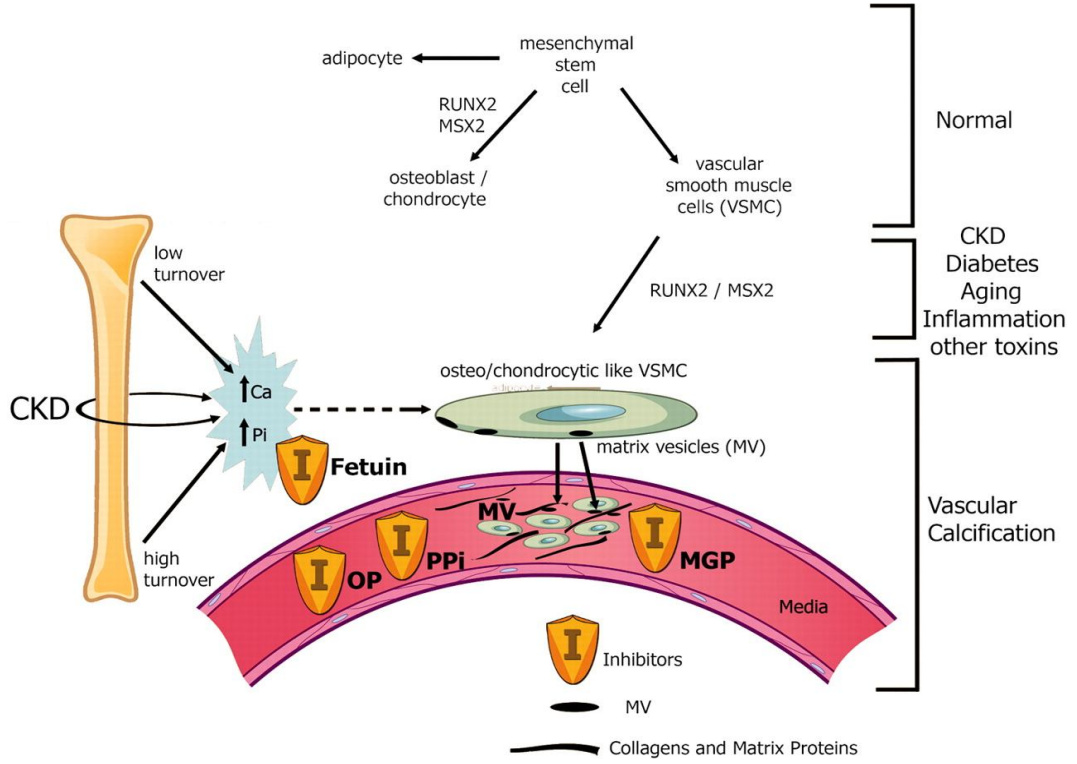
B-Modifiye edilemeyen faktörler

Yaşlanma

Diyaliz süresi

Cinsiyet

Genetik özellikler



Şekil- 3: Mezenşyal kök hücreler adiposit, osteoblast, kondrosit, vasküler düz kas hücrelerine diferansiye olabilirler. KBY, diyabet, yaşlanma, inflamasyon durumlarında RUNX2 VE MSX2 gibi transkripsiyon faktörlerinin upregülasyonu yoluyla vasküler düz kas hücreleri osteo/kondrosit benzeri hücrelere transforme olabilmektedirler. Bu hücreler intima ve media tabakasında kollogen ve non-kollogen protein birikimi meydana getirmekte, bu süreçte kalsiyum ve fosforun bu proteinlerle birleşerek hidroksiapatit kristalleri oluşumuna kadar giden vasküler kalsifikasyonu oluşturmaktadır. Kalsifikasyon inhibitörleri ise bu Ca-P çekerdekleşmesini önleyerek kalsifikasyon inhibisyonunda rol alırlar.

Vasküler Kalsifikasyonu Klinik Etkileri

Dolaşım fizyolojisini etkileyen en önemli parametrelerden biri vasküler elastisitedir. Histolojik olarak farklı çaplardaki damarların elastin lif içerikleri ve mikromimarisi elastisitelerini değiştirmektedir. Geniş elastik damarlarda, kalsifikasyonun zararlı hemodinamik sonuçları olduğu bilinmektedir. Kalsifikasyon sonucu elastisitelerini kaybederek sertleşen arterler sistol sırasında artmış arteryel basınç dalgası oluşumuna neden olur. Bu aynı zamanda periferden yüksek dirençli arteriollerden geri yansıyan bir dalgaya neden olur. Arterlerde meydana gelen bu elastikiyet kaybı diastolik

kan basıncından ziyade sistolik kan basıncını artırır. Bu durum sol ventrikül iş yükünde artışa, sol ventrikül hipertrofisi, artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacı ve subendokardiyal iskemi ile sonuçlanır. Bu fizyopatolojik olay diyastol kan basıncının artmasına ve koroner kan akımının artışına neden olur (61).

Tablo-6:Kalsifikasyon inhibitör ve aktivatörleri.

Kalsifikasyon İnhibitörleri;	Kalsifikasyon Aktivatörleri ;
1-Okside olmuş LDL kolesterol	1-Matriks GI protein (MPG)
2-TNF- α	2-Osteoprotegrin
3-Kalsitriol	3-Fetuin-A
4-Fibronektin	4-Osteopontin
5-Kollajen I	
6-TGF-1 α	
7-25-hidroksikolesterol	

Kalsifikasyon İnhibitörleri

Üremik durumlarda vasküler kalsifikasyonu önlemede bir takım düzenleyici moleküller tespit edilmiştir. Bunlar pirofosfat, matriks Gla protein(MGP), osteoprotegrin (OPG), α -2 Heremans Schmid glycoprotein (AHSG/ fetuin A) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF-23)dür.

Pirofosfat üç farklı bileşen tarafından kontrol edilen etkili bir lokal kalsifikasyon inhibitörüdür. Deneysel çalışmalarda yüksek Ca ve P düzeylerine maruz bırakılan deneklere ait damarlarda kalsifikasyon gelişimini engellediği gösterilmiştir (62).

MGP γ -karboksiglutamat (Gla) rezidüsü içeren protein ailesine ait bir ekstrasellüler matriks proteindir. Aterosklerozda kalsifiye alanları çevreleyen özellikle lipidten zengin intimal plaklarda, MGP ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (63). Vasküler kalsifikasyon süresince lokal olarak artmış MGP ekspresyonunun, bir promineralizasyon faktörü olan BMP-2'yi bağlayarak kalsifikasyonun genişlemesini sınırladığı düşünülmektedir (64).

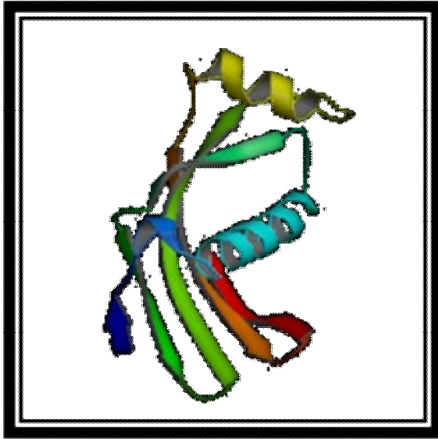
OPG osteoklastik aktivitenin düzenleyicisi olan TNF ailesinin bir üyesidir. Yapılan çalışmalarda; OPG eksikliğinin ciddi osteoporoz ve medial arter

kalsifikasyonuna sebep olduğu gösterilmiştir (65,66).Diyaliz hastalarında OPG düzeylerinin artmış olup aortik kalsifikasyon ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (67).

FGF-23 Renal proksimal tubüllerden fosfat geri emilimini azaltarak P düzeyini regüle eden peptid yapıda kalsifikasyon inhibitörüdür. Ayrıca 1 α -hidroksilaz aktivitesini azaltır, 24 α -hidroksilaz aktivitesini artırır. D vitamini düzeyinin azaltılması yoluyla da kalsifikasyon üzerine inhibitör etki oluşturur (65-67).

Fetuin- A

Fetuin proteinleri karaciğerde sentezlenen ve dolaşıma salınan, fetal hayatta plazmada taşıyıcı protein olarak görev alan proteinlerdir. Erişkinlerde plazmada taşıyıcı protein olarak görev alan bir çok protein olmasına rağmen bunların en iyi bileneni albumindir. Fetal hayatta ise albuminin bu görevi Fetuin proteinleri tarafından sağlanır. Fetuin Latince fetus kelimesinden türetilmiştir. 3.Kromozomun uzun kolunda (3q.27.3) lokusunda yer alan genler tarafından kodlanmaktadır. Aminoasit dizilimi ilk kez 1980'lerde tanımlanmış olup normal serum protein elektroforezinin α 2 bandının büyük bir kısmını oluşturur. Normal serum konsantrasyonu 0,5-1 g/L'dir .



Şekil-4: Fetuin –A moleküler yapısı.

Diyaliz hastalarında MIA (Malnutrisyon, inflamasyon, ateroskleroz) sendromunun tanımlanması, bu konuda yapılan çalışmalar sonucu artan bilgi birikimi fetuin-A ile MIA sendromu arasındaki ilişkinin daha net anlaşılmasını sağlamıştır (68,69). Stenvinkel ve ark. (70) tarafından yapılan çalışmada düşük fetuin-A düzeyinin malnutrisyon, inflamasyon, atheroskleroz ve tüm nedenlere bağlı kardiyovasküler mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir.

Fetuin-A'nın fizyolojik etkilerinin anlaşılması amacıyla yapılan çalışmalarda gen Knock-out (tanımlanan gen lokusunun devre dışı bırakılması) tekniği ile hayvan modelleri oluşturulmuştur. Bu model deneklerde yüksek mineral içerikli diyet ile beslenme sonucu kalp, akciğer, böbrek ve diğer yumuşak dokularda yaygın kalsifikasyonlar olduğu görülmüştür (71).

Fetuin-A'nın damar düz kas hücrelerinde hücre içi veziküllerde depolanarak Ca-P nükleasyonu engellediği, bu hücrelerin apoptozunu engellediği, canlı hücrelere komşu apoptotik yapılara bağlanmasını artırıp temizlenmesini hızlandırarak hücre dışı matriksde Ca-P birleşmesinin engellediği gösterilmiştir (72). Aynı zamanda serumda Ca ve P'u stabilize ederek çökmesinin engellediği belirtilmektedir. Fetuin A seviyeleri; akut ve kronik inflamasyonda, negatif akut faz reaktanları gibi düşer (73). Diyaliz hastalarında CRP ile serum düzeyleri ters ilişkilidir. (74). Fetuin A'nın insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini inhibe ederek insülin direnci gelişiminde rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Fetuin -A ile ilgili güncel bir çok çalışma devam etmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Periton diyaliz polikliniğinde takipli 52 PD hastası ve 27 sağlıklı gönüllü aşağıdaki kabul edilme ve dışlanma kriterleri doğrultusunda Uludağ Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25 Ocak 2011 tarihli, 2011-3/11 karar numaralı onayı ile çalışmaya dâhil edildi.

Çalışmaya kabul edilme kriterleri

- 1- 18 yaş üzeri ve 65 yaş altı olmak,
- 2- Bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan gönüllü hastalar,

Çalışmadan hariç tutulma kriterleri

- 1- 18 yaş altı ve 65 yaş üstü olmak,
- 2- Hemoglobin (Hb) düzeyi 8.5 gr/dL'nin altında olmak,
- 3- Bilinen Kardiyovasküler (KV) hastalık öyküsü olması ((Koroner arter hastalığı) KAH, periferik damar hastalığı öyküsü, geçirilmiş miyokard enfarktüsü öyküsü)
- 4- Akut veya kronik karaciğer hastalığı ve inflamatuvar başka bir hastalığı olmak,
- 6- Son 4 ay içinde hastaneye yatış öyküsü olmak.

Sağlıklı ve PD hasta grubunda değerlendirme için aşağıdaki parametrelere bakıldı. Bakılan bu parametreler PD hastaları ve sağlıklı gruplar arasında karşılaştırıldı.

- Demografik özellikler (yaş ve cinsiyet, kendisinde ve ailesinde DM, HT, KAH, obezite varlığı, sigara kullanımı),
- Antropometrik ölçümler beden kitle indeksi (BMI), sistolik ve diyastolik kan basıncı (SKB, DKB) ölçümü yapıldı.

Hastalardan bir gecelik açlığı takiben venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri uygun tüplere konularak 5000 devirde 5 dakika santrifüje edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlardan Uludağ Üniversitesi merkez biyokimya laboratuvarlarında;

- Hemogram, inflamasyon belirteçleri [sedimentasyon (ESH), C-reaktif protein (CRP)]
- Böbrek fonksiyon testleri [üre, kreatinin (Cre), ürik asit]
- Biyokimyasal tetkikler [sodyum (Na), potasyum (K), aspartataminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT)],
- Kalsiyum metabolizması tetkikleri [kalsiyum (Ca), fosfor (P), Fetuin-A],
- Lipid profili [total kolesterol (T-kol), yüksek ve düşük dansiteli lipoprotein (HDL, LDL), trigliserid,] ve açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyleri çalışıldı.

Bu parametrelere ilaveten periton diyaliz hasta gurubunda ;

- Demografik özellikler (primer hastalık, Uygulana periton diyaliz tipi ve süresi, eşlik eden hastalıklar)
- PD yeterliliğinin değerlendirilmesi amacıyla (Kt/V, Peritoneal Eşitleme Testi (PET), Kreatinin Klirensi) çalışıldı.

Fetuin-A analizi yapılabildiği kadar kan örnekleri -80 °C de saklandı ve -8 °C'de muhafaza edilen enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (BioVender Laboratori Medicina a.s. Çek Cumhuriyeti) kullanılarak çalışıldı.

Serum lipid profilinin incelenmesi için Abbott marka kitler kullanılarak Aeroset cihazında ölçüm yapıldı. Total kolesterol ve trigliserid düzeyleri enzimatik hidroliz yöntemi ile, HDL-kolesterol düzeyleri ise enzimatik eliminasyon yöntemi ile ölçüldü. LDL-kolesterol düzeyleri Friedewald formülü [$LDL-K (mg/dL) = Total\ kolesterol - (HDL-K + trigliserid/5)$] ile hesaplandı.

Trigliserid düzeyi >400 mg/dL olanlarda direk yöntem ile ölçüm yapıldı. Serum glukoz, kreatinin, üre ve ürik asit düzeyleri Abbott marka kitler kullanılarak Aeroset cihazında enzimatik yöntemle ölçüldü.

Kan sayımı CELL-DYN 3700 (Abbott, USA), PTH düzeyleri (Immulate 2000 Analyser Dpc) kullanılarak tayin edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizleri SPSS 15.0 (Chicago, IL.) programında yapılmıştır. Çalışmada sürekli değişkenler ortalama, standart hata, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde değerleri ile birlikte verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiş olup, test sonucuna göre normal dağılıma uygunluğun gözlendiği durumlarda gruplar arasındaki karşılaştırmalarda bağımsız çift örneklem t testi, değişkenlerin normal dağılıma uygunluk göstermediği durumlarda ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Fisher'in kesin ki-kare testi ve Yates düzeltmeli ki-kare testi kullanılmıştır. Çalışmada $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 48 PD hastası ve 27 sağlıklı gönüllüye ait veriler karşılaştırıldığında grupların cinsiyet dağılımı, yaş ortalaması, sigara kullanım ve obezite oranları, HT, DM ve KAH olan birey sayıları benzerdi ($p>0.05$). Sağlıklı gruptaki katılımcılarda HT, DM ve KAH yokken, PD hasta grubunda sırasıyla 15, 8 ve 4 kişide tespit edildi (Tablo-7).

PD hasta grubunda diyabetik nefropati, hipertansif nefropati, glomerülonefrit, vezikoüretal reflü, polikistik böbrek hastalığı, Ig A nefropatisi, amiloidozis sırasıyla 5, 6, 10, 3, 3, 2, 1 ve 16 adet primeri bilinmeyen KBY nedeni olarak saptandı.

26'sı SAPD 22'si ise APD ile renal replasman tedavisi almakta olup ortalama PD tedavi süresi 79 ± 44 ay olarak bulundu.

Sağlıklı grupta antihipertansif, antidiyabetik, statin ve kalsiyum metabolizması üzerine etkili ilaç kullanan katılımcı yoktu. PD hasta grubunda 8 hasta tekli antihipertansif 6 hasta kombinasyon tedavisi kullanmaktaydı. Antihipertansif olarak kalsiyum kanal blokörleri, beta blokör, RAAS blokörleri 12, 6, 4 olarak kullanılmaktaydı. 4 diyabetik hasta analog insülin tedavisi ile takip edilmekte olup, diğer 2 hasta oral antidiyabetik ajan kullanmaktaydı.

Tablo-7: PD Hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubun demografik verilerinin karşılaştırması.

	PD Hasta grubu (n: 48)	Sağlıklı (n: 27)
Cinsiyet (E/K)	28/20	10/17
Yaş (yıl)	$47,6 \pm 13.6$	37.7 ± 1.93
HT (n, %)	4 (%8,3)	0 (%0)
DM (n, %)	4 (%8,3)	0 (%0)
KAH (n, %)	5 (%10,4)	0 (%0)
Obezite (n, %)	6(%9)	1 (%3)
KOAH	1(%2,1)	0 (%0)
Sigara (n, %)	6 (%9)	5 (%18)
Ailede KAH (n, %)	16 (%33,3)	9 (%33)

E: erkek, K. kadın, HT: hipertansiyon, DM: diyabetes mellitus, KAH: koroner arter hastalığı
PD: Periton diyaliz

PD gurubu ile kontrol grubundaki katılımcıların hesaplanan BMI, sistolik diyastolik ve ortalama kan basıncı değerleri arasında anlamlı fark gözlenmedi ($P>0,05$) (Tablo-8).

Tablo-8: Grupların BMI ve kan basıncı değerlerinin karşılaştırması.

	PD grubu (n: 62)	Sağlıklı (n: 27)
BMI (kg/m ²)	25,7±3,8	25,6±3,2
SKB (mmHg)	112,8 ±25,0	117,8 ± 19,1
DKB (mmHg)	79,8 ± 15,0	74,2± 11,0
OAB (mmHg)	85,0±17,7	88,8±13,8

BMI: vücut kitle indeksi, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, OAB ortalama arteriyel basınç.

PD hasta grubunda Hemoglobin (Hb) düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü. ($p<0,001$) PD grubunda CRP düzeyleri $2,33 \pm 1,53$, kontrol grubunda $1,24 \pm 1,06$ olarak bulundu. PD hasta grubunda CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı ($P=0,001$).

PD hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun serum üre düzeyleri sırasıyla 106 ± 26 vs. 25 ± 9 mg/dL, kreatinin düzeyleri $10,1 \pm 2,8$ vs. $0,8 \pm 0,1$, ürik asit düzeyleri $4,9 \pm 0,9$ vs. $4,0 \pm 1,3$ olarak saptandı. Bu düzeyler PD hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$). Gruplar arasında Ca, P ve Ca x P değerleri karşılaştırıldığında PD grubunda ve kontrol grubunda sırası ile $9,6 \pm 0,9 - 9,5 \pm 0,4$, $4,9 \pm 1,6 - 3,1 \pm 0,7$, $47,3 \pm 16,0 - 30,0 \pm 7,1$ bulundu. Her iki grup arasında Ca değerleri arasında fark saptanmadı, fakat P düzeyleri ve CaXP değerleri anlamlı olarak farklı saptandı ($p<0,001$).

Lipid profilleri karşılaştırıldığında LDL, HDL, TG, total kolesterol düzeyleri sırası ile PD hasta grubunda ve kontrol grubunda $120,4 \pm 40 - 111,06 \pm 36$, $37,7 \pm 9,7 - 51,9 \pm 13,4$, $175,8 \pm 110 - 113,8 \pm 65,2$, $193 \pm 59 - 185 \pm 46,4$ olarak saptandı. LDL, TG, total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı, HDL düzeyi kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). Fetuin-A düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunda $230,03 \pm 50,7$ kontrol grubunda $282,3 \pm 43,4$ bulundu. Her iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

Tablo-9: Grupların hemogram, inflamasyon verileri, Kalsiyum, fosfor ve Fetuin-A düzeylerinin karşılaştırılması.

	PD grubu (n: 48)	Sağlıklı (n: 27)
Hb (g/dL)	11,2±1,5	13,4±2,4***
CRP (mg/L)	2,33 ± 1,53	1,24 ±1,06*
AKŞ (mg/dL)	97,23 ±25,8	89,3 ±10,1
Üre (mg/dL)	106 ± 26	25 ±9***
Ürik asit (mg/dL)	4,9 ±0,9	3,7± 1,2***
Kreatinin (mg/dL)	10,1± 2,8	0,8±0,1***
Kalsiyum (mg/dL)	9,6±0,9	9,5±0,4
Fosfor (mg/dL)	4,9±1,6	3,1±0,7***
Ca x P	47,3±16,0	30.0±7,1***
Fetuin-A (µg/mL)	230±50,7	282±43,4***
T-kol (mg/dL)	193±59	185±46,4***
HDL (mg/dL)	37,7±9,7	51,9±133,4***
LDL (mg/dL)	120,4±40	111,06±36
Trigliserid (mg/dL)	175,8±110	113,8±65,2

*: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001, Hb: hemoglobin, ESH: sedimentasyon, CRP:C-reaktif protein, AKŞ: açlık kan şekeri, T-kol: total kolesterol, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein.

PD hastalarında Fetuin-A ile serum biyokimyasal belirteçleri arasındaki ilişki;

Çalışmaya katılan PD hastaları diyaliz tipi, diyaliz süresi, rezidü renal fonksiyonları, diyaliz yeterlilik kriterleri açısından gruplandı. Bu gruplar arasında inflamasyon belirteçleri CRP, Sedimantasyon, Fetuin-A düzeyleri ve kalsiyum metabolizması belirteçleri (Ca, P, CaxP, PTH, Kalsitonin) karşılaştırıldı. Grupların cinsiyet dağılımı, yaş ortalaması, sigara kullanım oranları, HT, DM, KAH öyküsü ve aile öyküsü olan katılımcı sayıları benzerdi.

PD hastalarında cinsiyet, yaş, diyaliz yaşı, diyaliz tipi, hasta yaşı, beden kitle indeksleri ile fetuin-A düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki olmadığı görüldü.

SAPD grubunda ve APD grubunda Fetuin-A düzeyleri sırası ile 233,2±51, 226,2±50 bulundu, anlamlı fark izlenmedi (p>0.05). PD grubunda 24 hastanın rezidü renal fonksiyonu olup, diğer 24 hastanın rezidü renal fonksiyonu yoktu. Rezidü renal fonksiyonu (RRF) olan grup ile olmayan grubun sedimentasyon, CRP düzeyleri karşılaştırıldığında RRF olan grupta sedimentasyon ve crp düzeyleri anlamlı olarak düşük saptandı (p<0,05). Albumin, ferritin, PTH, Ca, P, CaxP, Fetuin-A düzeyleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Alkalen fosfataz düzeyi (ALP), RRF olan grupta anlamlı olarak düşük bulundu. Bu iki grubun lipid profili karşılaştırıldığında RRF olan grubun HDL ve LDL düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Trigliserid, total kolesterol düzeyleri arasında ise anlamlı fark görülmedi.

Tablo-10: Rezidü renal fonksiyonu (RRF) olan PD hastaları ile RRF olmayan grubun karşılaştırılması.

	RRF olan (n: 24)	RRF olmayan (n: 24)
Fetuin-A (µg/mL)	230,4±50,1	229±52
ESH	61,6±30,9	82,08±35,9*
CRP (mg/L)	1,76±1,5	3,0±1,4*
Albumin (g/dl)	3,3±0,4	3,4±0,5
Ferritin (ng/ml)	203,8±107	342±115***
Kalsiyum (mg/dL)	9,5±1,0	9,7±0,7
Fosfor (mg/dL)	4,8±1,9	4,9±1,9
Ca x P	46,4±20	48±11,0
ALP	88,6±63	122,4±36,6*
LDL (mg/dl)	133,2±36,4	108,2±41,4*
HDL (mg/dl)	41,05 ±10,7	34,5±7,6*
T-Kol (mg/dl)	207,8±60,7	179,6±56
TG (mg/dl)	166,6±60	184,7±45

*: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001, ESH: sedimentasyon, CRP:C-reaktif protein, ALP:Alkalen fosfataz T-kol: total kolesterol, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein.

Peritoneal eşitleme testi sonuçlarına göre hastaları L;düşük, LA; düşük orta, HA; yüksek orta, H; yüksek olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. PET testinde düşük transport grubundan yüksek transport grubuna doğru fetuin-A düzeyinde düşüş izlendi, fakat gruplar arası anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo-11: Peritoneal eşitleme testi (PET) sonuçlarına göre gruplandırılan hastalarda Fetuin-A düzeyleri.

	<u>Fetuin -A</u>
0,34-0,49 L Düşük	292,3 ±19
0,50-0,64 LA Düşük orta	232,9±47
0,65-0,80 HA Yüksek orta	224,7±45
0,80-1,09 H Yüksek	212,3±62

Kontrol grubu ve PD hastalarında bakılan tüm biyokimyasal parametreler ve diyaliz yeterlilik kriterlerinin Fetuin –A ile korelasyon analizi yapıldı. PD grubunda Fetuin-A düzeyi ile CRP düzeyi ve trigilserid düzeyi arasında korelasyon olduğu izlendi ($p<0,05$ $r=0,4$, $p<0,05$ $r=-0,7$). Kontrol grubunda Fetuin-A düzeyi ile açlık kan şekeri ve HDL düzeyleri arasında korelasyon olduğu görüldü ($p<0.05$, $r=0.4$, $p<0.01$, $r=0.549$). İncelenen diğer biyokimyasal belirteçler ve diyaliz yeterlilik parametreleri ile Fetuin-A arasında istatistiksel anlamlı ilişki izlenmedi (Tablo 12).

Tablo-12: Fetuin-A düzeyi ile PD ve kontrol grubunda bakılan verilerin korelasyon analizi.

	Kontrol grubu (n: 27)	PD hasta grubu (n:48)
Yaş	p<0,04 r=0,39	AD
BMI	AD	AD
SKB	AD	AD
DKB	AD	AD
Diyaliz süresi	-	AD
CRP	AD	p<0,05 r=-0,4
Hemoglobin	AD	AD
AKŞ	p<0.05, r=0.4	AD
Üre	AD	AD
Ürik asit	AD	AD
Kreatinin	AD	AD
Kalsiyum	AD	AD
Fosfor	AD	AD
Ca x P	AD	AD
Parathormon	-	AD
Total kolesterol	AD	AD
HDL	p<0.01, r=0.549	AD
LDL	AD	AD
Trigliserid	AD	P<0.01 r = - 0,7
PET	-	AD
NpCR	-	AD
Kreatin Klirensi	-	AD

BMI: vücut kitle indeksi, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, CRP C reaktifprotein, AKŞ: açlık kan şekeri, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein,

TARTIŞMA VE SONUÇ

Son yıllarda kardiyovasküler mortalite açısından risk altındaki sağlıklı bireylerin belirlenmesi, bu kişiler için yaşam tarzı değişiklikleri başta olmak üzere diğer koruyucu tanı ve tedavi seçeneklerinin erken dönemde planlanması büyük önem kazanmıştır. Geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin yanı sıra KBY hastalarına özgü ek risk faktörleri mevcuttur (Tablo 2). Kardiyovasküler riskin belirlenmesi amacıyla geliştirilen risk skorlama sistemlerinin bu grup hastalarda gerçek riski yansıtmadığı gösterilmiştir (75). 1795 KBY hastasının katıldığı bir çalışmada kardiyovasküler risk artışı ile GFR azalması arasında zayıf bir korelasyon olduğu gösterilmiştir, yine aynı çalışmada Framingham risk skoru ile GFR azalması arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (76). Longenecker ve arkadaşları tarafından yapılan CHOICE çalışmasında KBY hastalarında özellikler genç popülasyonda (40 yaş altı) Framingham risk skoru ile belirlenen kardiyovasküler riskin gerçek riski yansıtmadığı gösterilmiştir. Aynı yaş grubunda yer alan ve benzer risk faktörlerine sahip sağlıklı popülasyon ile KBY hasta grubu karşılaştırıldığında 5 yıllık takip süresi içerisinde kardiyovasküler riskin 5-15 kat arttığı gösterilmiştir (75).

KBY hastaları ventriküler yeniden yapılanmayı hızlandıran anemi, HT ve hacim yükü gibi özgün risk faktörlerine sahiptirler. Bu nedenle sol ventriküler bozukluklar genellikle bariz iskemik kalp hastalığı tablosu klinikte görülmeden önce başlamaktadır. KBY hastası olan gençlerde iskemik kalp hastalığının klinik bulguları görülmeden de ani kardiak arrest, aritmi veya başka nedenlere bağlı ölümler görülebilmektedir. Geleneksel risk faktörleri ile ilişkili ateroskerozdan ziyade bu grupta inflamasyon belirteçleri ile ilişkili vasküler kalsifikasyonun görülmesi dikkat çekicidir (77,78). Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda kardiyovasküler hastalığın temel nedeninin vasküler kalsifikasyon ve sistemik inflamasyon olması güncel çalışmaları bu noktaya odaklandırmaktadır.

Vasküler kalsifikasyon, lokal veya sistemik olarak inhibitörler ve aktivatörler tarafından düzenlenen aktif bir süreçtir. Fetuin A, bir glikoprotein

olup vasküler kalsifikasyonun potent inhibitörüdür (79). Hem sistemik hem de damar duvarında lokal olarak Ca-PO₄ apatit çöküntüsü oluşmasını engellediği gösterilmiştir. Fetuin A karaciğerde sentezlenmekte olup inflamasyonla düzeyi azalan negatif akut faz reaktanıdır. Böbrek yetersizliğinin erken evrelerinde dahi immün sistemin ve dolayısıyla inflamasyonun aktif olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur.

Çalışmamızda ortalama 81±43 ay periton diyaliz tedavisi ile renal replasman tedavisi almakta olan 48 hasta ile benzer yaş ve cinsiyet dağılımına sahip 28 kişilik kontrol grubunda, geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri, inflamasyon belirteçleri, serum biyokimyasal markerları karşılaştırıldı. Ayrıca Fetuin-A ile diğer biyokimyasal belirteçler arasındaki ilişki irdelendi.

KBY hastalarında erkek cinsiyet, ileri yaş, DM, HT, sigara öyküsü, ırk, aile öyküsü, düşük HDL kolesterol, yüksek LDL kolesterol, diyaliz süresi ve LVH geleneksel risk faktörleri olarak sayılmaktadır. PD hasta grubumuzda HT ve obezite açısından sağlıklı kontrol grubu ile benzer olduğunu gördük. PD grubunda lipid profilini kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda TG düzeyi, LDL düzeyi, PD grubunda yüksek olup bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). HDL düzeyi PD gurubunda anlamlı olarak düşük, total kolesterol düzeyini ise anlamlı olarak yüksek bulduk ($p<0,05$). Kağan ve arkadaşları tarafında SAPD hastalarında yapılan bir çalışmada SAPD grubunda TG , total kolesterol, LDL ,lipoprotein a ve Apo-B düzeyleri yüksek saptanırken, HDL düzeyleri ise düşük saptanmıştır. Bu aterojenik plazma lipid profili üzerine peritoneal HDL kaybının etkili olduğu öne sürülmüştür. Aynı çalışmada SAPD hastaları rezidüel renal fonksiyonlarına (RRF) göre iki gruba ayrılmış ve iki grubun lipid profili değerlendirilmiştir. Bu çalışmada RRF ile total kolesterol düzeyi ve LDL düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Benzer şekilde bizde çalışmamızda RRF olan hastalarda LDL ve HDL düzeylerini, RRF olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulduk. Bu durum peritoneal protein kaybı ve albuminüri ile açıklanmaya çalışılmış, fakat alt grup analizlerinde anlamlı sonuçlar saptanamamıştır (80). PD hasta

grubunda lipid profili beslenme, peritoneal geçirgenlik, RRF ve diğer faktörler tarafında kontrol edilen çok faktörlü bir süreçtir.

Geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden biri olan anemi KRY hastalarında kardiyovasküler mortaliteyi etkileyen önemli bir risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda aneminin sol ventrikül disfonksiyonuna neden olduğu ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (81). N.Robert ve arkadaşları tarafından 261 HD ve 161 PD hastası ile yapılan çalışmada Hb düzeyinin 1gr/dl azalmanın kardiyovasküler mortaliteyi anlamlı olarak ($RR = 1.14; P = 0.024$) artırdığı gösterilmiştir (82). Çalışmamızda PD hasta grubunda Hb düzeyi kontrol grubunda göre anlamlı düşük saptandı ($p < 0,001$).

Proenflamatuvar sitokinlerin önemli aracılardır olduğu kronik enflamasyon, uzun dönemde ateroskleroz, amiloidoz, malnutrisyon, ve eritropoetin direnci gibi kronik komplikasyonlara neden olduğunu bilinmektedir. İmmün sistemin KBH'nın erken evrelerinde (evre 3) bile aktif olduğunu gösteren bir takım kanıtlar mevcuttur (83). Erişkin HD hastalarında yapılan bir çalışma VK'un CRP ve fibrinojende artma, fetuin-A ve albumin düzeylerinde azalma gibi inflamatuvar yanıt ile ilişkili olduğunu göstermiştir (84). KRY hastalarında CRP düzeylerinin sağlıklı popülasyona göre anlamlı düzeyde artmış olduğunu, ayrıca artmış CRP düzeyinin hospitalizasyon ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (85). Sağlıklı popülasyonda yapılan ürik asid düzeyi ile kardiyovasküler mortalite ilişkisini inceleyen çalışmalar sonucunda, günümüzde ürik asid düzeyi endotel hasarı, ateroskleroz ve kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul görmüştür (86). Bizde benzer şekilde PD grubunda CRP ve ürik asid düzeylerin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptadık ($p < 0,5$).

Karaciğerde sentezlenen, vasküler kalsifikasyon inhibitörü olarak görev yapan, negatif bir akut faz reaktanı olan fetuin-A (α -2 Heremans-schimid glikoprotein) 62 kD ağırlığında bir glikoproteindir. Son dönemlerde KRY hastalarında kronik enflamasyon ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmaların artması sonrası fetuin-a ile enflamasyon ve

kardiyovasküler mortalite ilişkisi önem kazanmıştır. HD hastalarında serum fetuin-A düzeyinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük olduğu gözlenmiş ve bu düşüklüğün HD hastalarında artmış KV mortalitenin bir nedeni olabileceği ileri sürülmüştür (87).

Kuzniar ve ark.'ı diyaliz ve diyaliz öncesi KRY hastalarında yaptıkları çalışmalarda, serum fetuin-A düzeyinin kontrolle karşılaştırıldığında tüm gruplarda anlamlı düzeyde düşük olduğunu saptamışlar ve bunu üremik ortama bağlı kronik inflamasyon ile ilişkilendirmişlerdir (88).

238 PD hastası ile yapılan bir çalışmada düşük fetuin-a düzeyi ile valvüler kalsifikasyon, inflamasyon, malnutrisyon ve ateroskleroz arasında güçlü bir ilişki olduğu, fetuin-A düzeyinde her 0,1g/L azalmanın HD ve PD hastalarında tüm nedenlere bağlı kardiyovasküler mortaliteyi %13 artırdığı gösterilmiştir (89,90) . Çalışmamızda PD grubu fetuin-A düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre literatür ile uyumlu şekilde düşük bulunmuştur. Ayrıca PD grubu içerisinde yaptığımız korelasyon analizinde fetuin-A düzeyi ile CRP arasındada anlamlı negatif ilişki saptadık. Bu durumu PD hastalarında var olan kronik inflamasyonun bir göstergesi olarak yorumladık.

Çalışmamızda ayrıca fetuin-A düzeyleri ile diğer KV risk faktörlerini de karşılaştırdık. Fetuin-A ile diğer KV risk faktörleri (cinsiyet, yaş, diyaliz süresi, PD tipi, HT, DM, dislipidemi, aile hikayesi, sigara kullanımı) arasında anlamlı ilişki saptamadık.

Diyaliz hastalarında rezidüel renal fonksiyonun (RRF) genel sağkalım ve klinik iyilik haline katkısı olduğu bilinmektedir. Özellikle PD hastalarında RRF kaybı ile mortalite arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. RRF sadece solüt klirensinde görev almakla kalmayıp, elektrolit dengesinin sürdürülmesi, fosfor metabolizmasının kontrolü, orta molekül ağırlıklı üremik toksinlerin uzaklaştırılmasında önemli rol oynar. Ayrıca RRF'nun valvüler kalsifikasyon ve kardiyak hipertrofi ile ters ilişkisinde gösterilmiştir (91). Çalışma grubumuzda fetuin-A ile RRF arasında anlamlı ilişki saptamadık. Fakat bu konuda daha büyük katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

PD grubumuzda RRF'u olan 24 hastamız ile RRF olmayan grubu karşılaştırdığımızda RRF'u olan grupta CRP (p<0,05), ESH(p<0,05), ferritin

($p < 0,001$) düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulduk. Mevcut yanıtın inflamasyon ile uyumlu olup, PD hasta grubundaki kronik inflamatuvar sürecin sonucu olduğunu düşünmekteyiz. Bu bulgu bize RRF'un PD hasta grubunda inflamasyon ile kardiyovasküler mortalite ilişkisi düşünüldüğünde, literatür ile uyumlu olarak, koruyucu bir faktör olduğunu göstermektedir (92). RRF 'nun orta molekül ağırlıklı üremik toksinlerin uzaklaştırılmasında önemli rol oynaması ve bunun subklinik inflamasyon üzerine olan etkisi bu süreci açıklayabileceği gibi bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

RRF ile arasında anlamlı ilişki saptadığımız bir diğer biyokimyasal belirteç ise ALP düzeyidir. RRF'u olmayan grupta ALP düzeyini daha yüksek bulduk. Literatürde benzer şekilde RRF kaybı sonucu Ca-P metabolizma bozukluğu ve renal osteodistrofinin daha sık görüldüğü, bu nedenle bu grup hastalarda ALP düzeylerinin (kemik osteoblast aktivitesine bağlı olarak) yüksek olduğu bildirilmektedir (93).

PD hastalarımızda PD yeterliliğini değerlendirmek amacıyla yaptığımız PET testi, Kt/v, nPcr ve kreatinin klirensi sonuçları ile fetuin-A düzeyi arasındaki ilişkiyi inceledik. PET testinde düşük transport grubunda yüksek transport grubuna doğru fetuin-A düzeyinde düşüş saptadık, fakat bu düşüş anlamlı değildi ($p > 0,05$). Peritoneal geçirgenlikteki artışın peritoneal protein kaybına neden olduğu bilinmektedir. Bulduğumuz bu sonucunda artmış peritoneal geçirgenlik ve peritoneal protein kaybı ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz. PD yaşı ve geçirilmiş peritonit atakları gibi bir çok etken periton geçirgenliğini etkilemekte olup PD hastalarında bu fizyolojik mekanizmanın anlaşılmasına yönelik çalışmalar günümüzde de devam etmektedir ve bu konuda daha büyük hasta grupları ile yapılan çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç olarak; Çalışmamızda PD hastalarında kardiyovasküler mortaliteyi etkileyen geleneksel risk faktörleri, inflamasyon belirteçleri, fetuin-A arasındaki ilişkiyi irdeledik. Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırarak anlamlı farklar olup olmadığını araştırdık. KRY hastalarında malnutrisyon, enflamasyon, ateroskleroz sendromunun mortalite ile doğrudan ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar, bu fizyopatolojik süreçte fetuin-A'nın önemini

artırmaktadır. HD hastaları, renal transplantlar ve sağlıklı popülasyonda fetuin-A ile inflamasyon, kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sayısı giderek artmakta olup bizde çalışmamızda bu ilişkiyi PD hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda ortaya koymaya çalıştık.

Periton diyaliz hastaları ve sağlıklı gruplar karşılaştırıldığında;

- Çalışmaya katılan PD grubunun yaş ortalaması $47,6 \pm 13,6$ sağlıklı kontrollerin ise $37,7 \pm 1,9$ yıl idi.
- Gruplar arasında cinsiyet dağılımı, yaş ortalaması, BMI, sigara kullanımı, ailede HT, DM, KAH ve obezite varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı.
- PD grubunda Hmg düzeyi $11,2 \pm 1,5$, kontrol grubunda $13,4 \pm 2,4$ olup anemi insidansı PD grubunda anlamlı yüksekti.
- CRP ve sedimantasyon düzeyleri PD grubunda, kontrol grubuna göre yüksekti.
- Fetuin-A düzeyi PD grubunda $230 \pm 50,7$, kontrol grubunda $282 \pm 43,4$ olup anlamlı düşüktü.
- PD grubunda CaxP, P düzeyleri kontrol grubuna göre yüksekti.
- PD grubunda, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında total kolesterol düzeyi yüksek, HDL düzeyi düşükdü. Diğer lipid düzeyleri arasında fark saptanmadı.

RRF olan ve olmayan PD hastaları karşılaştırıldığında;

- RRF'u olmayan grupta sedimantasyon, CRP, ferritin düzeyleri yüksekti.
- RRF'u olan grupta ALP düzeyi olmayan gruptan daha düşük bulundu.
- RRF'u olan grubun LDL düzeyi ve HDL düzeyi olmayan gruba göre daha düşüktü.
- Her iki grubun fetuin-A düzeyleri arasında fark saptanmadı.

PD hastaları ve kontrol grubunda fetuin-A ile diğer parametrelerin ilişkisi değerlendirildiğinde;

- PD grubunda serum fetuin-A düzeyi ile CRP düzeyi arasında negatif korelasyon mevcuttu.
- Sağlıklı kontrollerde serum fetuin-A düzeyi, yaş, AKŞ ve HDL düzeyi ile ilişkili bulundu.

Kullanım kolaylığı, hemodiyalize kıyasla daha iyi kan basıncı kontrolü sağlanması, çok az diyet kısıtlaması gerektirmesi, yaşlı hastalarda daha az kardiyovasküler yüklenmeye neden olması gibi avantajları periton diyalizini renal replasman tedavileri arasında önemli bir yer almasını sağlamıştır.

PD hastalarında kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm, enfeksiyöz nedenlerden sonra en sık karşımıza çıkan mortalite nedenidir. Geleneksel risk faktörlerinin bu hastalarda kardiyovasküler mortaliteyi tek başına açıklamaya yetmediği bilinmektedir. Bu hastalardaki subkinik inflamasyon ve ateroskleroz kardiyovasküler hastalık patogeneizinde kilit rol oynamaktadır. Biz çalışmamızda subkinik inflamasyon belirteçlerinin fetuin-A ile ilişkisini ortaya koymaya çalıştık. PD hastalarında kronik inflamasyon belirteçlerinin erken evrelerde saptanması yoluyla kardiyovasküler hastalık riski azaltılabilir ve erken evrede gerekli önlemler alınabilir. Bu konuda daha geniş hasta grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 3.
2. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K. Türkiye Ulusal Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi Raporu 2010;21.
3. Gültekin Süleymanlar, Cengiz Utaş, Turgay Arinsoy et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey—the CREDIT study *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1862–64.
4. Gültekin Süleymanlar, Nurhan Seyahi, Mehmet Rıza Altıparmak ve ark. Türkiye’de Renal Replasman Tedavilerinin Güncel Durumu: Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2009 Yılı Özet Raporu
5. Vogt BA, Avner ED. Renal Failure. In Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB,(Eds.) *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th edition Philadelphia, Saunders; 2004. 1771-3.
6. Anarat A. Kronik Böbrek Hastalığı ve Takibi. *Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Dergisi* 2008;4: 21-4.
7. Braunwald, Fauci Kasper (eds) *Chronic Kidney disease In:Harrison Principels of İnternal Medicine* 17.th edition 2010 1551-60.
8. Sav. T, Utaş. C Kronik Böbrek Yetmezliğinin Semptom ve Bulguları *Türkiye Klinikleri* 2005;21:17-24.
9. Watson KE, Bostrom K, Ravindranath R, et.al TGF-beta 1 and 25-hydroxycholesterol stimulate osteoblast-like vascular cells to calcify. *J Clin Invest*. 1999; 93: 2106–13.
10. Akoğlu E, Süleyman G. Kronik Böbrek Yetmezliği Temel İç Hastalıkları. Güneş Kitapevi. Ankara 1996; 769-77.
11. Levy J, Morgan J, Brown E. Son dönem böbrek yetmezliğinin sebepleri. *Oxford Diyaliz El Kitabı Nobel tıp kitapevi* 2002; 6.
12. Delmez A, Kaye M. *Diyaliz El Kitabı*. 3.Baskı. Ankara, Güneş Kitapevi. 2003; 530-48.
13. .Levy J, Morgan J, Brown E. Son Dönem Böbrek Hastalıkları Koplikasyonları *Oxford Diyaliz El Kitabı*. Nobel Kitapevi. 2002; 438-48.
14. Daugirdas JT, Van Stone JC, Kazancıoğlu R (çeviri editörü.) *Fizyolojik Prensipler ve Üre Kinetik Modeli*. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. (eds) (çev ed:Bozfakıoğlu S.) *Diyaliz El Kitabı*. 3.Baskı. Ankara, Güneş Kitapevi. 2003; 15-45.
15. Sorkin I, Blake GP (çev ed: Bozfakıoğlu S.) *Periton Diyalizinin Fizyolojisi*. In *Diyaliz El Kitabı*. 3. Baskı. Ankara Güneş Kitapevi. 2003; 281-330.
16. Bergström J *Nutrition and Adequacy of Dialysis in Hemodialysis Patient*. *Kidney Int*. 1993:261-7.
17. Twardowski ZJ. Clinical value of standardized equilibration tests in CAPD patients. *Blood Purif* 1989;7: 95-108.

18. Ertürk Ş, Ateş K, Nergisoğlu G. Perritoneal dengeleme testi iki saate kısaltılabilir mi? Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 1996;3: 118-20.
19. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002; 420:853–9.
20. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004;65: 1009–16.
21. Eyiete T, Yenicesu M, Altun B, ve ark. Hemodiyaliz Hastalarında Diyalizatın Mikrobiyolojik Niteliğinin Enflamasyon Belirteçleri Üzerine Etkisi. Türk nefroloji diyaliz ve Transplantasyon dergisi 2010;19:162-9.
22. Schiff H, Lang SM, Stratakis D, Fischer R. Effect of ultra pure dialysis fluid loss of residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1814—8.
23. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, et.al . C-reactive protein in patients with chronic renal diseases. *Ren Fail* 2001; 23: 551-62
24. Combe C, Chauveau P, Laville M, et.al. Molecular aspects of T- and B-cell function in uremia. *Kidney Int* 2002; 78: 206–11.
25. Study Group Nutrition in Dialysis: Influence of nutritional factors and hemodialysis adequacy on the survival of 1,610 french patients. *Am J Kidney Dis* 2001;37: 81-8.
26. Descamps-Latscha B, Jungers P, Witko-Sarsat V. Immune system dysregulation in uremia. Role of oxidative stress. *Blood Purif* 2002; 20: 481–4.
27. Jaber BL, Cendoroglo M, Balakrishnan VS, Perianayagam MC. Apoptosis of leukocytes: basic concepts and implications in uremia. *Kidney Int* 2001; 78: 197–205.
28. Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Coronary artery disease in end-stage renal disease: no longer a simple plumbing problem. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1927–39.
29. Qureshi AR. Scols AM. Baurman WA. Wouters E.F Weight LOSS and Low Body Cell Mass İn males lung cancer relationship with systemic inflammation, acute–phase response, resting energy expenditure and catabolic and anabolic hormones *Clin Sct* 1999;97: 215-23.
30. Zimmermann J. Herrlinger S. Pruy A. Metzger T. Wanner C. İnflamation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648-58.
31. Iseki K, Tozawa M. Yoshi S. Fukiyama K. Serum C reactive protein and risk of death in chronic dialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1956-60.
32. Postiglione L, Cianciaruso B, Bisesti V, et al. Role of different dialysis membranes in the release of interleukin-6 soluble receptor in uremic patients. *Kidney Int* 2000; 58:417–24.
33. Schindler R, Boenisch O, Fischer C. Effect of the hemodialysis membrane on the inflammatory reaction in vivo. *Clin Nephrol.* 2000;53: 452.

34. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD Relative contributions of nutrition and inflammation to clinical outcome in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;38: 1343
35. Hulsewe KW, Van Acker BA, Von Meyenfeldt MF, Nutritional depletion and dietary manipulation: effects on the immune response. *World J Surg.* 1999;23:536.
36. Pertosa G, Simone S, Ciccone M, et al. Serum fetuin A in hemodialysis: a link between derangement of calcium-phosphorus homeostasis and progression of atherosclerosis. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(3):467-74.
37. Suliman ME, García-López E, Anderstam B, Lindholm B, Stenvinkel P. Vascular calcification inhibitors in relation to cardiovascular disease with special emphasis on fetuin-A in chronic kidney disease. *Adv Clin Chem.* 2008; 46: 217-24.
38. Moe SM, Chen NX., Menso JN. The acute phase response in chronic hemodialysis patients.a marker of cardiovascular disease Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease, *Nephrol dial transplant* 2002; 17:19-23.
39. Vlagopoulos PT, Sarnak MJ. Traditional and Nontraditional Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Med Clin N Am* 2005;89: 587-611.
40. Giachelli CM. Vasculer Calcification Mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2959-64.
41. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD et al. Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478–83.
42. Wang AY, Woo J, Wang M et al. Association of inflammation and malnutrition with cardiac valve calcification in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1927–36.
43. Tintut Y, Patel J, Parhami F. Tumour necrosis factor- α promotes in vitro calcification of vascular cells via the cAMP pathway. *Circulation* 2000; 102: 2636-42.
44. Guyton AC, Coleman TG. Quantitative analysis of the pathophysiology of hypertension *Journal american Society Nephrology* 1999 10:2248-58.
45. Yılmaz BA, Mete T, Dinçer I, et al. Predictors of left ventricular hypertrophy in patient with chronic kidney disease *Ren Fail* 2007 ;29 :303-7.
46. Angela Yee, Moon Wang, Jean Woo, Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1676–85.
47. Giachelli CM. Vasculer Calcification Mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2959-64.
48. Ketteler M. Fetuin A and extraosseous calcification in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005;14: 337-42.
49. Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of vasculer calcification in chronic kidney disease *Cric Res* 2004; 560-67.

50. Sharon M, Moe and Neal X. Chen Mechanisms of Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease *JASN* 2008;19: 213-6.
51. Ishimura E, Taniwaki H, Tabata T, et al. Cross-sectional association of serum phosphate with carotid intima-medial thickness in hemodialysis patients. *Am J Kidney* 2005; 45: 859-61.
52. Yang H, Curinga G, Giachelli CM. Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization in vitro. *Kidney Int* 2004; 66: 2293–9.
53. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN. et al. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 2857–67.
54. Bostrom K, Watson KE, Horn Set al. Bone Morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1993; 91:1800-9.
55. Proudfoot D, David JD, Skepper Jn, et,al. Acetylated low-density lipoprotein stimulates human vascular smooth muscle cell calcification by promoting osteoblastic differentiation and inhibiting phagocytosis. *Circulation* 2002; 106: 3044-50.
56. Vattikuti R, Towler DA. Osteogenic regulation of vascular calcification an early perspective. *Am J Physiol Endocrinol* 2004; 286: 686-9.
57. Proudfoot D, Skepper JN, Hegyi L, et al. Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro: evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies. *Circ Res.* 2000; 87: 1055– 62.
58. Hirata M, Katsumata K, Endo K, et al. In subtotaly nephrectomized rats 22-oxacalcitriol suppresses parathyroid hormone with less risk of cardiovascular calcification or deterioration of residual renal function than 1,25(OH)₂ vitamin D₃. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1770–6.
59. Watson KE, Parhami F, Shin V, et al. Fibronectin and collagen I matrixes promote calcification of vascular cells in vitro, whereas collagen IV matrix is inhibitory. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:1964–71.
60. Yamagishi S, Fujimori H, Yonekura H et al. Advanced glycation end products accelerate calcification in microvascular pericytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 258:353–7.
61. Guerin AP, London GM, Marchais SJ et al. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1014–21.
62. Lomashnili KA, Cobbs S, Hemigar RA. Phosphate-induced vascular calcification: a role of pyrophosphate and osteopontin. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1392-401
63. Shanahan CM, Cary NR, Metcalfe JC, Weissberg PL. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994; 5: 2393-402.
64. Sweatt A, Sane DC, Huston SM et al. MGP and BMP-2 in aortic calcified lesions of aging rats. *J Thromb Haemost.* 2003;1: 178-5.

65. Giachelli CM, Steitz S. Osteopontin: A versatile regulator of inflammation and biomineralization. *Matrix Biol.* 2000; 19:615–22.
66. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early-onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev.* 1998; 12: 1260–8.
67. Nitta K, Akiba T, Uchida K et al. The progression of vascular calcification and serum osteoprotegerin levels in patients on long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003 2: 303-9.
68. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, et al. Inflammation, arteriosclerosis, and cardiovascular therapy in hemodialysis patients. *Kidney Int sup.* 2003;63:88-93.
69. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/ fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 2003;112:357–66.
70. Stenvinkel P, Wang K, Qureshi AR, et al. Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney Int* 2005;67:2383–92.
71. Jahnen W, Schäfer C, Ketteler M. Et al. "Mineral chaperones: a role for fetuin-A and osteopontin in the inhibition and regression of pathologic calcification". *Journal of molecular medicine* 2008;10; 379–89.
72. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, et al. Human Vascular smooth muscle cells undergo vesicle –mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J American Nephrol* 2004;15 2857-67.
73. Yoshioka Y, Gejyo F, Marti T, et al. The complete amino acid sequence of the A-chain of human plasma α 2HS-glycoprotein. *J Biol Chem* 1986; 261:1665-76.
74. Lebreton JP, Joisel F, Raoult JP, et al. Serum concentration of human α 2HS-glycoprotein during in the inflammatory process: evidence that α 2HS-glycoprotein is a negative acute-phase reactant. *J Clin Invest* 1979; 64: 1118-29.
75. J. Craig, J, Coresh, Neil R et al. Traditional Cardiovascular Disease Risk Factors in Dialysis Patients Compared with the General Population: The CHOICE Study. *JASN* 2002 :1918-27.
76. Sarnak MJ, Coronado BE, Greene T, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol* 2002;23.
77. Esmen SE, Ozcan M, Sengul S, et al. Affecting Factors of Arterial Stiffness in Living Related Kidney Transplant Recipients. *Türk Neph Dial Transpl* 2011; 20: 178-86.
78. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2000;58:353-5.
79. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: A cross-sectional study. *Lancet* 2003; 361:827–33.

80. Kagan A, Elimallech E, Lerner Z. Residual renal function affects lipid profile in patient undergoing Peritoneal dialysis PDI, 2003;17:243-9.
81. Amin Al-Ahmad, William M., Rand. Reduced Kidney Function and Anemia as Risk Factors for Mortality in Patients With Left Ventricular Dysfunction JACC 2001; 4; 21-4.
82. Gloria M. Kent RN, David C. Et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease AJKD, 1996;28;53-61.
83. Luo G, Ducey P, McKee MD, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. Nature. 1997;386:78-81.
84. Cozzolino M, Galassi A, Biondi ML, et al. Serum fetuin-A levels link inflammation and cardiovascular calcification in hemodialysis patients. Am J Nephrol. 2006;26: 423-9.
85. Zimmermann J. Herrlinger S, Ruy A, et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patient. Kidney Int 1999; 55: 648-58
86. Hergeç, A. Onat, S. Türkmen ve ark. Toplumumuzda Ürik Asid Düzeyleri: Metabolik sendromun bir belirleyicisi ve Koroner arter hastalığının Özellikle kadınlarda bir göstergesi Türk Kardiyoloji Derneği Araştırmaları. 2004;32:71-81.
87. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. Lancet. 2003;361:827-33.
88. Kuzniar J, Porazko T, Klinger M. Relationship Between Fetuin-A Concentration, Elevated Levels of Inflammatory Markers, and Arterial Wall Stiffness in End-Stage Kidney Disease JMJournal, 2008; 18(1):83-6.
89. Angela Yee-Moon Wang, Jean W, Wai-Kei C. Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients Nephrol Dial Transplant 2005: 20; 1676-85.
90. Hermans MM, Brandenburg V, Ketteler M, et al. Association of Serum Fetuin-A Levels With Mortality in Dialysis Patients Kidney Int. 2007;72:202-7.
91. M Wang and K-N Lai The importance of residual renal function in dialysis patients Kidney International 2006: 69; 1726-32.
92. Wang AY, Wang M, Woo J et al. Inflammation, residual kidney function, and cardiac hypertrophy are interrelated and combine adversely to enhance mortality and cardiovascular death risk of peritoneal dialysis patients. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 2186-94.
93. P. Magnusson, Christopher A. Sharp et al. Effect of chronic renal failure on bone turnover and bone alkaline phosphatase isoforms Kidney Int, 2001: 60;257-65.

TEŐEKKÖRLER

5 yıllık uzmanlık eğitimim sırasında çok değerli tecrübe ve bilgilerini benimle paylaşan başta Anabilim dalı başkanımız **Prof.Dr. Mustafa YURTKURAN**'a tez danışmanım **Prof. Dr. Mahmut YAVUZ** hocam ve diğer İç Hastalıkları Anabilimdalı öğretim görevlileri ve uzmanlarına, Periton Diyaliz ünitesinin vefakar hemşirelerine, asistanlığımın ilk günlerinden itibaren hep yanımda olan **Uzm. Dr. Turgut KAÇAN**, eşi **Dr.Selen KAÇAN** ve diğer tüm kıdemlilerime, tezimin her aşamsında benden yardımlarını esirgemeyen Biyokimya anabilimdalı öğretim görevlisi sayın **Doç.Dr. Emre SARANDÖL**, araştırma görevlileri **Dr.Burak ASİLTAŐ** ve **Dr.Ebru AÇIKGÖZ**'e

Hayatımda verdiğim tüm kararlarımda beni destekleyen, varlıkları bana her zaman güç veren **Aileme**

Hayatımın her anını anlamlı kılan **Nele RASSCHAERT**'a

Sonsuz Teşekkürler...

ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Elazığ'da doğdum. İlköğrenimimi Dereboğazı köyü ilk okulunda, orta öğrenimimi Mezre orta okulunda, lise eğitimimi Mehmet Akif Ersoy lisesinde tamamladım. 2006 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun olduktan sonra İstanbul Pendik Esenyalı sağlık ocağında göreve başladım, aynı yıl kasım ayında UÜTF İç Hastalıkları Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak başladığım görevime halen daha devam etmekteyim.

Dr. Tarık ÇUBUKCUOĞLU

