

**T.C.**  
**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Prof.Dr. Ali DEMİR**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANI**

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ NEDENİYLE HD VE PD TEDAVİSİ**  
**GÖREN HASTALARDA FETUİN-A DÜZEYİ İLE VASKÜLER VE VALVÜLER**  
**KALSİFİKASYON İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr.Ali İNAL**

Tez Danışmanı  
**Prof. Dr. Süleyman TÜRK**

**KONYA 2006**

## İÇİNDEKİLER

1- İÇİNDEKİLER .....	2
2- GİRİŞ VE AMAÇ .....	3
3- GENEL BİLGİLER .....	5
4- MATERYAL VE METOD .....	26
5- İSTATİKSEL ANALİZ .....	29
6- BULGULAR VE SONUÇ .....	29
7- TARTIŞMA .....	46
8- ÖZET.....	53
9- SUMMARY .....	54
10 KAYNAKLAR - .....	55
11. TEŞEKKÜR.....	63

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY); kronik, renal veya sistemik hastalıklara bağlı olarak böbrek fonksiyonlarının irreversibl kaybı ile karakterize olan ve tedavisinde pahalı replasman tedavilerine ihtiyaç duyulan sistemik bir hastalıktır. Ülkemizde kronik böbrek yetmezliğinin nedenleri arasında ilk üç sırada diabetes mellitus, kronik glomerülo nefrit ve hipertansiyon gelmektedir (1).

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) renal replasman tedavisi altında olan hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni olup, tüm ölümlerin yaklaşık %50'sinden ve toplam yatışların %20'sinden sorumludur. Günümüzde renal replasman tedavisindeki gelişmelere rağmen son dönem böbrek yetmezlikli (SDBY) hastalarda, KVH riski genel popülasyonla karşılaştırıldığında yaklaşık 10 ila 20 kat daha fazladır. Kronik böbrek yetmezliği bir çok sistemi etkilemekte olup bu etkilerden belki de en önemli olanı erken ateroskleroz gelişimidir. Aynı zamanda hastaların yaklaşık yarısının ölüm sebebi atherosklerotik kalp hastalığıdır (2-4).

Bilinen başlıca risk faktörleri (yaş, sigara, HT vb.) yanı sıra KBY oluşumu ile ortaya çıkan hastalığa özgü risk faktörleri de KVH sıklığının daha belirgin artmasına neden olmaktadır. Bu risk faktörleri: sıvı fazlalığı, anemi, proteinüri, hiperparatiroidizm, kalsiyum-fosfor metabolizmasındaki bozukluklar, malnutrisyon, inflamasyon, oksidatif stres, dislipidemi, hiperhomosisteinemi ve üremik toksinler şeklinde sıralanabilir (5,6). Fakat tüm bunlar bu hasta popülasyonundaki artmış kardiyovasküler riskin ancak yarısını izah edebilmektedir.

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda, bilinen klasik kardiyovasküler risk faktörleri erken ateroskleroz gelişiminin izahında yetersiz kalmaktadır. SDBY'li hastalarda modifiye edilebilir risk faktörlerinin etkin tedavisi ile KVH'ya bağlı morbidite ve mortalitede

azalma sağlanabilir. Bu nedenle bu kişilerde erken ateroskleroz gelişimine etki eden faktörlerin ortaya konması ve tedavi edilmesi gerekmektedir.

Hızlanmış kalsifiye ateroskleroz ve kapak kalsifikasyonları diyaliz tedavisi gören KBY hastalarının KVH'larının ana unsurlarını oluşturmaktadır. Aynı zamanda diyaliz hastalarında damar kalsifikasyonu yakın zamanda bağımsız bir risk faktörü olarak ortaya konmuştur (7,8). Goodman ve arkadaşları genç diyaliz hastalarında 20-30'lu yaşlarda koroner arter kalsifikasyonlarının sık olduğunu göstermişler ve bu kalsifikasyonunda hiperfosfatemi, kalsiyum fosfor çarpımındaki artış ve artmış kalsiyum alımı ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (9).

Farelerde yapılan çalışmalarda vasküler kalsifikasyon inhibitör proteinler tespit edilmiş olup bunlar; Fetuin-A, Matrix Gla Protein (MGP), Osteoprotegerin (OPG), Bone morphogenetic protein-7 (BMP-7) dir. Bu proteinlerin bilinmesi vasküler kalsifikasyonun önlenmesinde terapotik stratejilerin gelişmesini sağlayacaktır. Bu proteinlerden fetuin-A en önemli sistemik inhibitörlerden biri olup serum presipitasyon inhibitör kapasitesinin % 50'sine sahiptir (10,11).

Biz bu çalışmamızda kliniğimizde takip edilen; 6 aydan uzun süreli hemodiyaliz ve periton diyaliz tedavisi uygulanan, bilinen bir kardiyovasküler hastalık (Angina pectoris, geçirilmiş MI veya anjioplasti, periferik arter hastalığı, serebrovasküler olay) öyküsü olmayan hastalarda vasküler ve valvüler kalsifikasyon ile fetuin-A ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

### III. GENEL BİLGİLER

#### 3.1. Kronik böbrek yetmezliğinin tanımı ve etiyolojisi

Kronik böbrek yetmezliği; Üç ay veya daha uzun süren böbrek hasarı veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH)  $<60$  ml/dak./ $1.73$  m<sup>2</sup> olması durumu, böbrek hasarı ise patolojik anormalliklerin veya hasar göstergeleri (kan veya idrar testleri veya görüntüleme çalışmaları gibi)nin varlığı olarak tanımlanmaktadır. Böbrek yetmezliğinin değişik evreleri Tablo 1’de özetlenmiştir. Kronik böbrek yetmezliğinin nedenleri ülkeden ülkeye, ırk ve cinsiyete bağlı olarak değişmekte olup ülkemizde kronik böbrek yetmezliğine götüren ilk üç neden diabetes mellitus, kronik glomerülonefrit ve hipertansiyondur (1,12).

Evre	Tanım	GFH (ml/dak./ $1.73$ m <sup>2</sup> )
1.	Normal veya $\uparrow$ GFH ile böbrek hasarı	$\geq 90$
2.	Hafif $\downarrow$ GFH ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3.	Orta derecede $\downarrow$ GFH	30-59
4.	Ağır derecede $\downarrow$ GFH	15-29
5.	Böbrek yetmezliği (son dönem)	$<15$

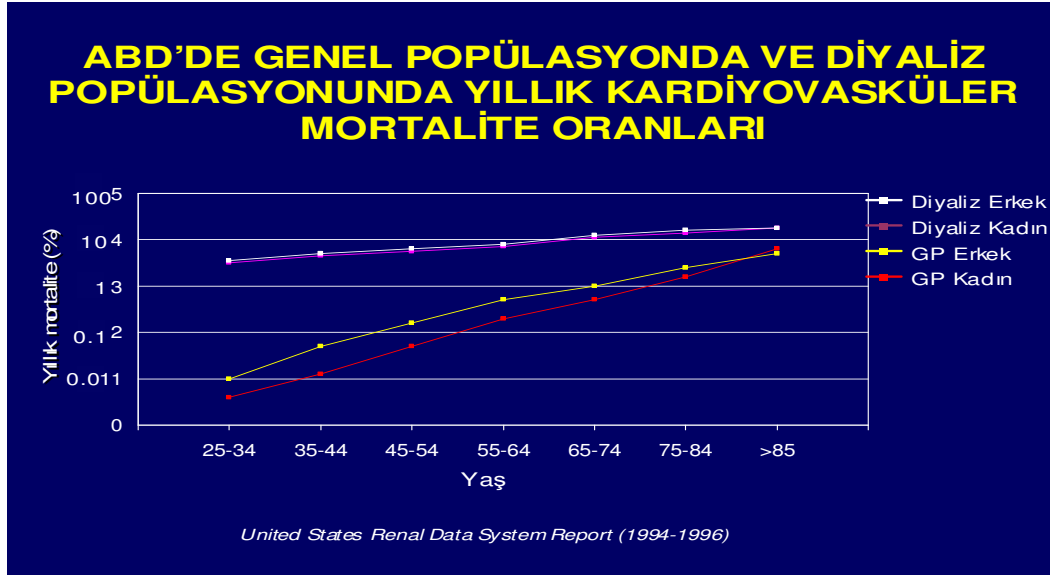
Türk Nefroloji Derneği 2004 kayıtlarına göre, son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle; 32036 hasta hemodiyalize girmekte, 2954 hastada CAPD uygulamaktadır (12).

Amerika Birleşik Devletleri’nde 2002 yılı itibari ile renal replasman tedavisi almakta olan 406 000 hasta mevcut olup SDBY insidansı milyonda 333 olarak tespit edilmiştir. Tedavi maliyetinin ise 2002’de yıllık 17 milyar dolara ulaştığı belirtilmektedir (13).

### 3.2. KBY hastalarında başlıca morbidite ve mortalite nedenleri

Kardiyovasküler hastalıklar renal replasman tedavisi altında olan hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni olup, tüm ölümlerin yaklaşık %50'sinden ve toplam yatışların %20'sinden sorumludur. Günümüzde renal replasman tedavisindeki gelişmelere rağmen son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda, kardiyovasküler hastalık riski genel popülasyonla karşılaştırıldığında yaklaşık 10 ila 20 kat daha fazladır (2-4). ABD'de 25-34 yaş grubundaki diyaliz hastalarının yıllık kardiyovasküler mortalite oranı 85 yaş üzerindeki sağlıklı insanların yıllık kardiyovasküler mortalite oranında denk olduğu tespit edilmiştir (şekil 1).

Şekil 1: ABD'de genel popülasyonda (GP) ve diyaliz popülasyonunda yıllık kardiyovasküler mortalite oranları



Kardiyovasküler olay sıklığı normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda 9.2-14/1000 hasta yılı iken hafif-orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda 22-27/1000 hasta yılı, son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda 380/1000 hasta yılına çıkmaktadır. SDBY hastalarında koroner arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği sıklığı %40 iken, sol

ventrikül hipertrofi sıklığı %75 dolaylarındadır. KBY'nin henüz erken dönemlerinden itibaren miyokard infarktüsü (MI) sıklığı normal popülasyona göre yüksektir. Diyaliz öncesi kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı (KAH) ve MI öyküsü olanlarda diyaliz tedavisi altındaki süreçte mortalite 2-3 kat artmaktadır. Bütün bu bulgular aslında KBY'li hastalarda erken evrelerden itibaren kardiyovasküler hastalık riskinin bulunduğunu ve renal replasman tedavileri ile de bu riskin devam ettiğini göstermektedir (3,14,15).

Bilinen başlıca risk faktörleri (yaş, sigara, HT vb.) yanı sıra KBY oluşumu ile ortaya çıkan hastalığa özgü risk faktörleri de KVH sıklığının daha belirgin artmasına neden olur. Bu risk faktörleri: sıvı fazlalığı, anemi, proteinüri, hiperparatiroidizm, kalsiyum-fosfor metabolizmasındaki bozukluklar, malnutrisyon, inflamasyon, oksidatif stres, lipid metabolizma bozuklukları, hiperhomosisteinemi, üremik toksinler ve damar kalsifikasyonu şeklinde sıralanabilir (5-9). Fakat tüm bunlar bu hasta popülasyonundaki artmış kardiyovasküler riskin ancak yarısını izah edebilmektedir.

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda, bilinen klasik kardiyovasküler risk faktörleri erken ateroskleroz gelişiminin izahında yetersiz kalmaktadır. SDBY'li hastalarda erken ateroskleroz gelişimine etki eden diğer faktörlerin ortaya konması gerekmektedir.

Farelerde yapılan çalışmalarda vasküler kalsifikasyon inhibitör proteinler tespit edilmiş olup bunlar; Fetuin-A, Matrix Gla Protein (MGP), Osteoprotegerin (OPG), Bone morphogenetic protein-7 (BMP-7) dir. Bu proteinlerden fetuin-A en önemli sistemik inhibitörlerden biri olup serum presipitasyon inhibitör kapasitesinin % 50'sine sahiptir (10).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda fetuin-A düzeyi kısa ve uzun dönem diyaliz hastalarında kontrol grubuna göre düşük bulunmuş. Fetuin-A düzeyindeki düşüklük MIA Sendromu (Malnutrisyon-İnflamasyon-Ateroskleroz) ile ve KV mortalite ile ilişkili bulunmuştur (10,11,16.17)

### 3.3. MIA sendromu tanımı

MIA Sendromu; Malnutrisyon-İnflamasyon-Aterosklerozun başharflerinden oluşan bir sendromdur. İlk kez 1998 yılında Bergström ve ark. tarafından tanımlanmış olan bu sendromun her bir komponenti birer morbidite ve mortalite nedenidir. Bu sendromun temelini KBY hastalarındaki artmış proinflatuar sitokinler ile malnutrisyon ve erken ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişki oluşturmaktadır. Malnutrisyon, İnflamasyon ve Aterosklerozun her biri birer morbidite ve mortalite nedenidir. MIA sendromunun KBY hastalarında surveyin belirleyicisi olduğu ve MIA bileşenlerinin tümünü taşıyan hastaların surveyininin daha kısa olduğu bildirilmiştir (18).

### 3.4. MALNUTRİSYON

Malnütrisyon diyaliz öncesi hastalarda %30-51 oranında görülürken HD hastalarında %23-76, PD hastalarında ise %18-50 oranında görülmektedir. GFR 30-35 ml/dk/1,73m<sup>2</sup> altına inince spontan olarak protein kalori alımı azalır. Bu nedenle hastaların GFR'leri bu düzeye geldiğinde beslenme yeniden gözden geçirilmelidir. GFR 10ml/dk altında olan KBY'li hastalarda malnütrisyon riski en yüksektir. Bu hastalarda Protein enerji malnütrisyonu (PEM ) oluşunun engellenmesi için özel çaba gösterilmelidir. SDBY hastalarının normal aktiviteli bir iş için 35-38 kcal/kg kaloriye ihtiyacı vardır. Kalori ihtiyacına bu kadar yüksek olmasına karşın çeşitli nedenlerle ( üremik semptomların varlığı, diyet, metabolik asidoz, artmış bazal katabolizma hızı, endokrin nedenler vb.) hastaların oral alımı yetersiz kalmakta ve sonuçta malnütrisyon gelişmektedir (19-21).



KBY'de malnütrisyonu katkıda bulunan faktörler (22):

- a. ) Yetersiz alım : Üremik toksinler, gastrik boşalmanın uzaması, komorbid durum varlığı, psikolojik sorunlar, düşük potasyum, düşük fosforlu diyet zorunluluğu ve yoksulluk nedeniyle gıda alımının sınırlanması
- b. ) İnflamasyon
- c. ) Metabolik Asidoz
- d. ) Endokrin Bozukluklar: İnsülin rezistansı, hiperparatiroidizm, IGF-1'e bozulmuş cevap
- e. ) Komorbidite: İnfeksiyonlar, diabetes mellitus, KVH
- f. ) Diyalizle İlişkili: Yetersiz dozlar, hemodiyaliz membranından hemodiyalizata , periton diyalizatına olan kayıplar

KBY hastalarında malnutrisyon tespitinde en sık albumin kullanılır. SDBY hastalarda hipoalbumineminin başlıca nedenleri olarak albuminin intersitisyuma geçişi, enerji ve protein alımındaki azalma, katobolik ve anabolik süreç, inflamasyon, metabolik asidoz, eksojen kayıplar sayılabilir. Hemodiyaliz işlemi esnasında 8-12 gr amino asit kaybı olmaktadır. Protein kaybı ise molekül ağırlığı nedeniyle çok azdır. Periton diyalizi işleminde ise günde 8-15 gram protein kaybı söz konusudur. Peritonitli hastalarda ise protein kaybında artışın yanı sıra iştahsızlık ve metabolizmada artış söz konusudur (23,24).

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda PEM'nin olması mortalitede 2-10 kat artışa neden olmaktadır. Protein alımındaki ve vücut ağırlığındaki düşüklük hemodiyaliz hastalarında mortalitenin bir göstergesidir. Yapılan çalışmalarda serum albumin düzeyindeki 1 gr/dl'lik azalmanın kardiyovasküler mortalitede %39-66'luk bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Yapılan prospektif çalışmalarda albumin düzeyindeki ayda %0,1 gr/dl düşmenin bazal albumin değerlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler mortalitede

2,2 misli artışa neden olduğu ortaya konmuştur. 1411 hemodiyaliz hastası üzerinde yapılan HEMO çalışmasında düşük serum albumin düzeyine sahip olan hastalarda KVH prevalansının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (20,25,26).

Günümüzde malnutrisyonun değerlendirmesinde çeşitli metodlar kullanılmaktadır. Bunların başlıcaları antropometrik ölçümlerin, serum albümin düzeyinin, subjektif global değerlendirilmenin (SGA) ve protein katabolizma hızının (PCR) değerlendirilmesidir. Ancak mevcut metotlardan hiçbiri ideal bir metot değildir. Bu metotlardan sadece PCR inflamasyondan en az etkilendiği için ideale yakın bir metot olarak görünmektedir. Bugün için sıklıkla kullanılan parametreler biyokimyasal metotlar ve antropometrik ölçümlerdir (24,21,22,27).

### **3.5. İNFLAMASYON**

İnflamatuar yanıtın akut fazı, vücudun herhangi bir uyarıya karşı ( infeksiyon, travma vb) ani bir şekilde başlattığı fizyolojik değişikliklerdir. İnflamatuar yanıt esnasında düzeyi düşen plazma proteinlerine negatif, artarlara ise pozitif akut faz reaktanı denir . Çok sayıda akut faz reaktanı tanımlanmıştır. Sitokinler ve diğer ekstraselüler sinyal molekülleri aracılığıyla akut faz proteinleri indüklenir. İnflamasyon bölgesindeki makrofaj ve monositler tarafından üretilen sitokinler hepatositleri aktive ederek akut faz proteinlerinin üretilmesini sağlarlar. İnflamasyonla ilişkili çok sayıda sitokin mevcut olup bunların başlıcaları IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , interferon- $\gamma$ , transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ve IL-8'dir. Klinik çalışmalarda inflamasyon göstergesi olarak sıklıkla CRP düzeyi, IL-6, TNF- $\alpha$  ve amilodi A kullanılmaktadır (27,28).

Son dönem böbrek yetmezlikliği kronik inflamatuvar bir durumdur. Serum akut faz reaktanı ve proinflamatuvar sitokin düzeyi hem prediyalitik dönemde hem de diyalitik dönemdeki hastalarda normal popülasyona göre daha yüksektir. SDBY hastalarında

inflamasyonun ve serum proinflamatuvar sitokin düzeylerindeki artışın birçok nedeni mevcut olup bu nedenler tablo 2 de belirtilmiştir (18,23).

**Tablo 2 : KBY hastalarında inflamasyonun nedenleri**

<b>SDBY'de</b>	<b>Hemodiyalizde</b>	<b>Periton diyalizinde</b>
-Sitokin klerensinde azalma	-Graft ve fistül	-Peritonitler
-Genetik faktörler	enfeksiyonları	-Bio-uyumsuz diyalizat
-Ateroskleroz	-Biyouyumsuz diyalizat	-Kontamine diyalizattan
-Persistan enfeksiyon	-Biyouyumsuz membran.	endotoksine maruziyet
-Kr. kalp yetmezliği	-Kontamine diyalizat ve	
-AGE birikimi	endotoksine maruziyet	

İnflamasyonda artan CRP, IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ateş, halsizlik, iştahsızlık, bulantı-kusma, malnütrisyon ve ateroskleroz gibi çeşitli sistemik etkileri mevcuttur. İnflamatuvar belirteç olan CRP ile proinflamatuvar sitokinlerin artışı diyaliz hastalarında morbidite artışına neden olmaktadır.

### **3. 6. ATEROSKLEROZ**

Ateroskleroz yaygın bir hastalık olup bütün orta ve büyük boy arterleri tutabilir. Günümüz bilgilerine göre, ateroskleroz belli genetik yapı ve riske sahip kişilerde çevresel risk faktörlerinin etkisiyle ortaya çıkan bir hastalıktır. Son yirmi yılda yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışma ateroskleroza yol açan etkenleri tanımlamıştır. Bu risk faktörleri yaş, cinsiyet, diyabetes mellitus, hipertansiyon, sigara içimi, obezite, hiperkolesterolemi, HDL kolesterolün düşük olması ve aile öyküsüdür. Gelişen aterosklerozda bu risk faktörleri dışında minör risk faktörleri adı altında toplanan ancak önemi major faktörler kadar kuvvetli kanıtlara dayandırılmayan faktörler de vardır. Bu faktörlerin asıl etkilerinin

major faktörlere eğilim sağlayarak olduğu sanılmaktadır. Bu faktörler aktivite azlığı, hipertrigliseritemi ve stresli kişilik yapısı sayılabilir. Son zamanlarda yeni risk faktörleri arasında hiperhomosisteinemi, lipoprotein (a) yüksekliği, faktör VII yüksekliği ve enfeksiyöz ajanlar sayılmaktadır.

Çevresel ve genetik faktörlerin etkisiyle oluşan ateroskleroz gelişiminde üç evre vardır;

1. yağlı çizgi
2. fibröz plak
3. komplike lezyon

### **Yağlı Çizgi Gelişimi**

Bütün risk faktörlerinin etkilerini vasküler endotel üzerinden yaptıkları bilinmektedir. Vasküler endotel tüm damarların içini kaplayan tek sıra halinde kana geçirgen olmayan bir tabakadan oluşur. Endotel hücreleri son derece aktif bir organ olup, damar tonusu ve pıhtılaşmaya eğilim fonksiyonunu düzenleyici bir rol oynar.

Yapılan çalışmalar, hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi, sigara yan ürünleri, biyomekanik güçlerde değişim ve hatta bazı enfeksiyonların endotel özelliklerini değiştirdikleri gözlenmiştir. Bütün bu dış etkenler endotel hücrelerinde bazı genleri aktive ederek bir inflamatuvar süreç başlatır. Endotel hücrelerinden bazı adezyon molekülleri (VCAM-1, ICAM-1, endotel orijinli lökosit adezyon molekülü (ELAM-1) ve selektinler), büyüme faktörleri (trombosit orijinli büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (PGF), TGF, M-CSF, GM-CSF) ile sitokinlerden (IL-1, TNF  $\alpha$ )'nın ekspresyonu artar. Bu salınan maddelerin etkisiyle, mononükleer hücreler endotele yapışır. Mononükleer hücrelerin üzerindeki çok geç aktive olan antijen-4 (VLA-4 integrin), VCAM-1'e bağlanınca adezyon sağlanır. Özellikle okside LDL ile yüklü monositler subendotelial

bölgeye geçerek aktive lipitten zengin makrofajları oluştururlar. Aterosklerozun ilk lezyonu bu köpük hücrelerinden zengin yapı olup yağlı çizgi adını alır. Bu erken lezyon on yaşındaki çocukların otopsilerinde bile görülmüştür.

### **Fibröz Plak**

Zaman içerisinde risk faktörlerinin de devam etmesi ile bu subendotelial depolanma giderek artar. Kolesterolde zengin hale gelip büyüyen erken lezyona düz kas hücreleri de katılır. Normalde sağlıklı düz kas hücreleri kontraktıl özellik taşıır. Halbuki buradaki düz kas hücreleri sentezleyici özelliğe sahiptir. Giderek artan bir ekstrasellüler matriks ve artan düz kas hücre ve lipid depolanması ile lezyon giderek büyür. Arter lümenini kısmen tıkamaya ve klinik olarak semptomların gelişmesine yol açmaya başlar. Asıl klinik olaylar bu aterosklerotik plağın rüptüre olması ile oluşur.

### **Komplike Lezyon**

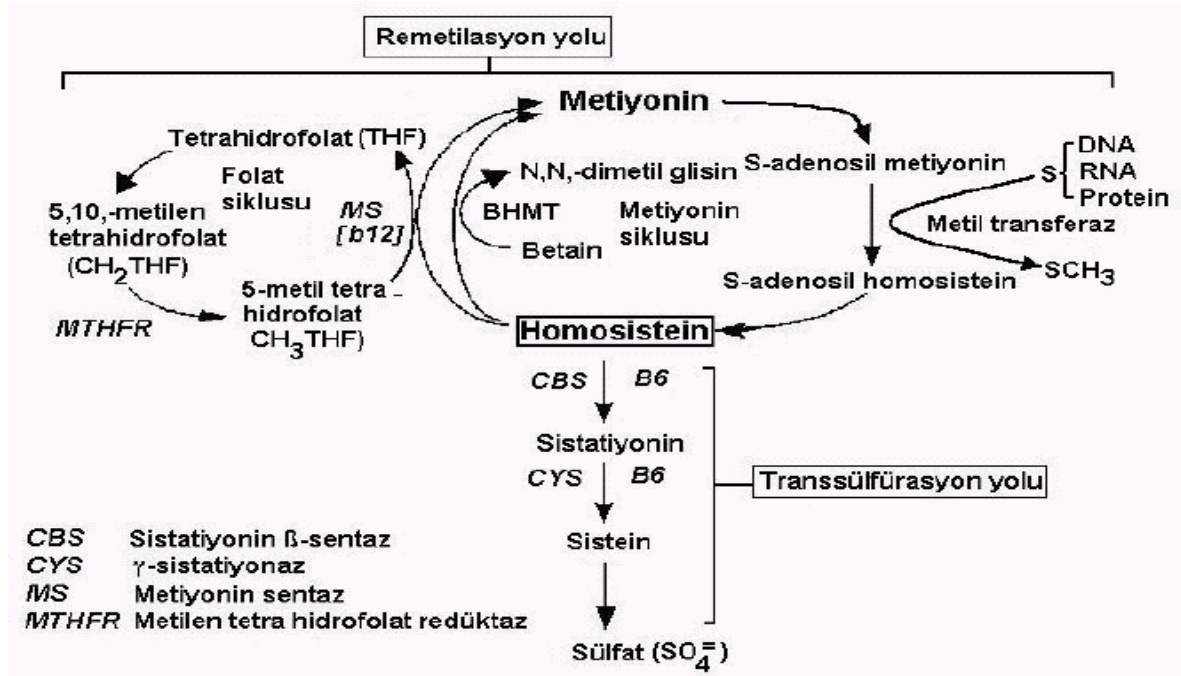
Aterosklerotik plak bir yandan dıştan mekanik stres ve risk faktörlerinin devam etmesi ile yıpranırken, öte yandan içten de yıpranır. Devam eden inflamatuvar süreç nedeniyle plak içi makrofajlar bazı matriks metaloproteinazlardan kollojenaz ve diğerleri plağın fibröz çatısını giderek yıpratırlar. Plağın fissüre veya rüptüre olması ile klinik olaylar ortaya çıkar. Plağın üstündeki endotel ayrılınca, subendotelial doku kan ile temasa geçer. Subendotelial doku, faktör VII ve lipoprotein (a)dan zengin olup trombojenik özelliktedir. Bu şekilde trombus oluşumu için bir uyarı ve trombüs gelişimi olur. Oluşan trombüsün damar lümenini parsiyel veya tam olarak tıkaması ile de akut koroner sendromlar meydana gelir.

Aterosklerotik lezyonların klinik olaylara yol açma potansiyeli plak içeriğine bağlıdır. Eğer plak lipidden zengin, inflamatuvar komponenti fazla ve düz kas çatısı ince ise rüptüre

olmaya ve klinik olaylara yol açma eğilimi fazladır. Yoğun olarak risk faktörlerine sahip kişilerde genellikle plak içeriği bu tehlikeli özellikleri taşır (29).

### 3.7. Homosistein :

Homosistein (2-amino-4-merkaptobutanoik asit) metionin metabolizmasında ara ürün olarak oluşan, ve klinik önemi son yıllarda giderek artan bir  $\alpha$  amino asittir. Vücutta transmetilasyon, transülfürasyon ve remetilasyon metabolik yolları ile metabolize olur (30). Homosistein Metabolizması; şekil 2’de özetlenmiştir.



Böbrek fonksiyonları plazma homosistein konsantrasyonunun önemli bir belirleyicisidir. GFR yaklaşık 70 ml/dk'nın altına düştüğü zaman, serum homosistein düzeyleri ters orantılı olarak artmaya başlar. Hiperhomosisteinemi sıklığı sağlıklı popülasyonda %5 iken SDBY hastalarında ise %84-92 arasında olduğu bildirilmiştir. Bunun nedeni olarak homosistein metabolizmasında üremik inhibisyonun etkili olduğu düşünülmektedir.

Homosisteinin normal plazma konsantrasyonu yaklaşık olarak 5-10  $\mu\text{mol/L}$ 'dir. Genel popülasyonda hiperhomosisteineminin başlıca belirleyicileri düşük B vitamin ve folik asit düzeyleri, ısıya duyarlı metilentetrahidrofolat (MTHFR) enzim izotipi, yüksek kreatinin ve düşük albümin düzeyidir. SDBY'de homosistein artışının başlıca nedenleri; üriner ekskresyonun azalması, B<sub>6</sub> vitaminin kullanıldığı transsülfirasyon yolunda olası defekt, extra renal katabolizmanın azalması, homosistein metabolizmasının azalması ve bilmediğimiz olası nedenlerdir. Bu nedenler içinde renal ekskresyonun azalmasının hiperhomosisteinemiye katkısı %1'den azdır (31,32).

Homosistein aracılıklı vasküler hasar direkt endotelial toksisite yanısıra trombosit ve pıhtılaşma faktörlerindeki fonksiyonel bozukluklar nedeniyle de gelişmektedir . Ayrıca hiperhomosisteineminin endotel hücre proliferasyonunu ve endotel bağımlı vazodilatasyonu inhibe ettiği ve endotelin antitrombotik fonksiyonlarını bozduğu da bilinmektedir. Üremik hastalarda homosisteinin özellikle okside formlarının birikimi nedeniyle serbest oksijen radikalleri aşırı miktarda üretilmekte, antioksidan savunma mekanizmaları bozulmakta, nitrik oksit biyoyararlanımı azalmakta ve endotel bağımlı vazodilatasyon negatif yönde etkilenmektedir. Diyaliz hastalarında endotel fonksiyonlarında geri dönüşsüz bozukluklar oluşabilmekte ve buna bağlı olarak kalıcı vasküler hasar gelişebileceği düşünülmektedir (33,34).

Yapılan çalışmalarda homosistein düzeylerindeki artış kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortaliteli için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. SDBY hastalarında homosistein düzeyindeki her 10  $\mu\text{mol/l}$ 'lik artışın aterotrombotik olaylarda %35 risk artışına, fatal kardiyovasküler komplikasyonlarda % 20'lik risk artışına neden olduğu rapor edilmiştir (24,35).

### 3.8. CRP

Akut faz reaktanlarının prototipidir. İlk kez 1930 yılında Tillett ve Francis tarafından tanımlanmıştır. Streptococcus pneumoniae'nın hücre duvarının C-polisakkarid antijenine bağlandığı için bu ad verilmiştir. Molekül ağırlığı 115.000 – 140.000 arasında olup yarı ömrü 19 saattir. Karaciğerden sentez edilir. Selluloz asetat ya da agar elektroforezde  $\beta$ - $\gamma$  arasında yer alır.

CRP sitokinlere göre daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir. CRP kompleman sisteminin aktivasyonu aracılığıyla, doku faktörleriyle birlikte birçok hücre adezyon molekülünün ekspresyonunu uyararak, endotelial makrofajlar tarafından LDL alımını artırıp, arter duvarına monosit geçişini arttırarak ateroskleroz gelişimini hızlandırmaktadır. Miyokard infarktüsü, stres, travma, infeksiyon, inflamasyon, cerrahi ve neoplazik proliferasyonda CRP seviyeleri dramatik olarak artış gösterir (31,36,37).

Standart CRP ölçümün klinik olarak belirgin inflamatuvar olayın araştırılmasında duyarlı aralığı yeterli olsa da, sağlıklı bireylerde kardiyovasküler risk ile ilişkili daha düşük CRP seviye değişikliklerinin saptanmasında yetersiz kalmaktadır. Bunun sonucu olarak high-sensitivity-CRP (hs-CRP) ölçümü geliştirilmiştir . Serum hs-CRP düzeylerinin ölçülmesi, ilk veya tekrarlanan koroner olayların tesbitinde yararlı olur. Plazma CRP düzeyi, koroner, serebral ve periferik arteriyel aterosklerozisin varlığı ile direkt korelasyon göstermektedir. Akut koroner sendromlu hastalarda risk derecelendirilmesinin tespitinde CRP seviyeleri yardımcı olabilir ve 0,16mg/dl'den daha yüksek hs-CRP düzeyi saptanmış kişiler kardiyovasküler olay oluşma riski taşıyor olabilirler . Günümüzde CRP'nin 5-10 mg/dL'nin üzerindeki serum değerleri inflamasyonu belirtmekte kullanılmaktadır (36-39).

Hemodiyaliz hastalarında serum CRP seviyesi sağlıklı kontrollere göre 5 ile 10 kat daha yüksektir. Diyaliz öncesi CRP düzeylerinin hemodiyaliz hastalarının mortalitesinde bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde HD ve PD hastalarında da



CRP düzeyindeki artışın surveyin belirleyicisi olduğu ve kardiyovasküler mortalite ve hospitalizasyon için güçlü bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir. Ayrıca serum CRP düzeyindeki artışın ortalama carotis arter intima alanı artışı için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Serum CRP düzeyleri ile albumin değerleri birlikte değerlendirildiğinde istatistiksel olarak CRP'nin kardiyovasküler hastalık açısından daha güçlü bir belirleyici olduğu tespit edilmiştir (20,23,37,38,40).

### **3.9. KAROTİS ARTER İNTİMA MEDIA KALINLIĞI**

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda başlıca mortalite nedeni aterosklerotik kalp hastalığıdır. Kardiyovasküler hastalık bulguları genellikle ateroskleroz ilerledikten sonra ortaya çıkmaktadır. Arteryal duvar değişiklikleri klinik olarak sessiz seyreden uzun bir süreç sonrasında gelişir ve yaygın intimal kalınlaşma ile başlar. Erken dönemdeki bu değişiklikler, iki boyutlu B-Mode ultrasonografi ile değerlendirilebilir. İntima-media kalınlığı (İMK) ilk olarak 1986 yılında pignoli tarafından B-mod ultrason ile ölçülmüştür. 1990'lı yıllardan itibaren İMK ölçümü için karotis arter tercih edilmeye başlanmış olup bu tarihten sonra karotis İMK (KİMK)'sı aterosklerozu belirlemede yeni bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır (41-44).

Arterler, en içte intima, ortada media ve en dışta adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşurlar. İntima aterosklerotik lezyonun olduğu bölgedir. İntima kalınlaşmasından ateroskleroz, media tabakasının kalınlaşmasından ise hipertansiyon sorumlu tutulmaktadır. İMK'nın kalınlaşması intima ve/veya media tabakasının kalınlaşması ile meydana gelmektedir. B-mod ultrason ile İMK'nın ölçülmesi intima-media birbirinden ayrılmaz.

Karotis arterleri yüzeyel yerleşimleri, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır (44,45).

Bu gün için KIMK ölçümünde standart bir protokol belirlenmemiştir. Bazı araştırmacılar birden fazla yerden ölçüm yaparken, bazı araştırmacılar tek ve sabit bir yerden görüntü almaktadırlar. Bazı çalışmalarda sadece sağ karotis arter incelenirken, bazı çalışmalarda ise her ikisi de incelenmektedir(41,42).

Sağlıklı bireylerde IMK'nın ortalama değeri 0,4-1,0 mm olup yıllık 0,01-0,03 mm'lik artış göstermektedir. Karotis arterde meydana gelen aterosklerotik değişikliklerin tüm vücuttaki aterosklerozun bir göstergesi olup ve gerek SDBY'li hastalarda gerekse normal popülasyonda kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin habercisi olduğu kabul edilmektedir. Schulte-Altendorneburg ve arkadaşları yaptıkları çalışmada in vivo olarak ölçülen karotis intima-media kalınlığının (KA-IMK) postmortem olarak karotis arter örneğinin patoloji ve histolojik incelemesinden elde edilen sonuçlar ile uyumlu olduğu tespit etmişlerdir. Bu nedenle, günümüzde ultrasonografik olarak karotis arterde intima-media kalınlığının ölçülmesi sistemik ve koroner aterosklerozun güvenilir bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (44-48).

Yapılan bir çok çalışmada KIMK ile kardiyovasküler risk faktörleri (sigara, BMİ, fibrinojen, homosistein, diyabet, sol ventrikül hipertrofisi, kan basıncı, obesite) arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde inflamasyon göstergeleri olan fibrinojen, CRP, leptin, adezyon molekülü, growth faktör ile KIMK arasında ilişki saptanmıştır. Ortalama yaşı 32 olan sağlıklı semptomu olmayan 518 kişi üzerinde yapılan çalışmada ise

KIMK'nın bağımsız belirleyicileri olarak, yaş, siyah ırk, sistolik kan basıncı, LDL-kolesterol, HDL kolesterol (negatif ilişki) ve serum insülin düzeyi tespit edilmiş (49-51).

138 SDBY'li hastada (92 HD ve 46 PD ) dahil edildiği bir çalışmada KIMK'nın belirleyicileri olarak; yaş, serum CRP düzeyi, plazma homosistein düzeyi, dializ süresi ve kan basıncı tesbit edilmiştir. Carotis arterde plak sayısının belirleyicileri olarak ise; yaş, serum CRP düzeyi, plazma homosistein düzeyi ve serum albümin düzeyi tesbit edilmiştir . 59 PD hastasında yapılan çalışmada da yaş, erkek cinsiyet, CRP, Lip(a) ve homosistein düzeylerinin KIMK'nın bağımsız bir göstergesi olduğu tespit edilmiştir. 63 PD hastası ile 40 kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada ise KIMK ile yaş, sistolik kan basıncı, CRP, albumin (negatif ilişki) ve interseleüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) seviyesi arasında korelasyon bulunmuş. 61 PD hastasında KIMK'nın akut faz proteinleri, sitokinler ve diğer risk faktörleri ile ilişkisinin araştırıldığı 1 yıl takip çalışmasında KIMK ile yaş, CRP TNF- $\alpha$  ile pozitif, HDL-kolesterol ile negatif ilişki olduğu tespit edilmiştir (52-55).

## **2.10.VASKÜLER KALSİFİKASYON**

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda görülen kalsifikasyon; kalsifik üremik arteriopati (kalsiflaksis), extraosseöz yumşak doku kalsifikasyonu ve solid organ kalsifikasyonu olarak sınıflandırılabilir. Kalsifikasyonun en erken ve en yaygın olduğu yer; ayak bilekleri olup bunu sıklık sırasına göre abdominal aorta, ayaklar, pelvis, el ve elbileği izler (56).

Vasküler ve valvüler kalsifikasyon en yaygın ve belkide en önemli klinik manifestasyondur. Vasküler kalsifikasyon damar duvarında iki tabakada oluşmaktadır. İlk olarak düz kas hücrelerinin bulunduğu media tabakasında, sonra aterosklerotik plağın

bulunduğu intima tabakasında oluşmaktadır. Damar kalsifikasyonu bŸyŸk ve orta derecedeki arterleri etkilerken venleri etkilemez. Damar kalsifikasyonu arter duvarını sertleştirir ve bŸyŸk elastik arterlerin nabız hızlarını artırır. Arter duvarının sertleşmesi nabız basıncını artırır. Sol ventrikŸl hipertrofisine (bŸyŸk arterlerin kompliansını azaltır) ve artmış kardiyovaskŸler mortalite riskine neden olurlar. Bu oluşum aort, koroner arter ve diğer muskŸler arterlerde gŸrŸlŸr. Periferik arterlerin media tabakasındaki kalsifikasyon normal yaşlanmada karakteristiktik olup aynı zamanda KBY ve DM’li hastalarda gŸrŸlen damar hastalığının ortak Ÿzelliđidir. KBY hastalarında medial arter kalsifikasyonu KVS mortalitenin gŸçlŸ bir gŸstergesidir (57).

VaskŸler kalsifikasyonu Ÿlçmede ve tespit etmede çeşitli metodlar geliştirilmiştir. Bu metodlardan en değerli 2 metod; EBCT (electron beam tomografi) ve multiplise spiral CT dir. Diğer kullanılan metodlar ise; Ekokariografi, ultrason, CT, MR ve angiografidir ( 56).

SDBY hastalarında vaskŸler kalsifikasyonla ilişkili risk faktŸrleri olarak ; yaş, diyaliz sŸresi, hiperkalsemi, hiperfosfatemi, hiperparatiroidi, Ca X P ŸrŸnŸ, oral kalsiyum fosfor bağlayıcılarının alımı, kalsifikasyon inhibitŸr proteinlerin eksikliği, DM, HT, dislipidemi, hiperhomosisteinemi, fibrinojen ve CRP dŸzeyindeki artış ve hipoalbuminemi sayılabilir (56).

Hızlanmış kalsifiye ateroskleroz ve kapak kalsifikasyonları diyaliz hastalarının kardiyovaskŸler hastalıklarının ana unsurunu oluşturur. Aynı zamanda diyaliz hastalarında damar kalsifikasyonu yakın zamanda bağımsız bir risk faktŸrŸ olarak ortaya konmuştur. 1969 ve 1977’deki otopsi bulgularında HD hastalarında vaskŸler kalsifikasyon sıklığı %50-80 tespit edilmiş. EBCT (electron beam tomografi) ile diyaliz hastalarında aynı yaş grubundaki sağlıklı kişilere gŸre 2-5 kat yŸksek koroner kalsifikasyon skoru tespit edilmiş. Koroner kalsifikasyon da koroner aterosklerotik plak yŸkŸ, MI ve unstabil plakla ilişkili bulunmuş. Hiperfosfatemi, artmış kalsiyum fosfor çarpımı (Ca x P), hiperparatiroidiyi

kapsayan tipik üremik metabolik bozukluk ve artmış Ca alımı kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin bağımsız belirleyicileridir (8,56,58-61).

Goodman ve arkadaşları 20-30 lu yaşlardaki genç diyaliz hastalarında koroner arter kalsifikasyonlarının sık olduğunu göstermişler ve bu kalsifikasyonun direk olarak hiperfosfatemi, artmış kalsiyum fosfor çarpımı (Ca x P), artmış Ca alımı ile ilişkili olduğunu tespit etmişler. Oh ve arkadaşları 19-39 yaş arasındaki çocuklukta başlamış KBY olan hastaların %92'sinde koroner kalsifikasyon olduğunu göstermişlerdir. Vasküler kalsifikasyon ile diyaliz süresi arasında güçlü bir ilişki bulunmuş, buna ek olarak da Ca x P ve CRP düzeyindeki artış ve mikroinflamasyon ile de ilişki bulunmuş. Bu konuda yapılmış başka bir çalışmada ise EBCT ile diyaliz hastalarında, aynı yaş grubundaki KBY olmayan kişilere göre 2-5 kat yüksek koroner kalsifikasyon skoru tespit edilmiş olup koroner kalsifikasyon da koroner aterosklerotik plak, MI ve instabil plaklarla ilişkili bulunmuş (9,62,63).

Koroner kalsifikasyon ve artmış CRP düzeyleri arasındaki korelasyon yakın zamanda Framingham kohort çalışmasında açıklanmış olup; nonüremik popülasyonda vasküler kalsifikasyon patogenezinde daha çok inflamatuvar süreçlerin rol aldığı gösterilmiştir (64).

### **3.10.1.VASKÜLER KALSİFİKASYON İNHİBİTÖRLERİ**

Fizyolojik konsantrasyonlarda Ca ve fosfat çok çabuk çökebilir. Memelilerde Ca ve fosfat presipitasyonunun engellenmesi için ekstrasellüler ortamda düzenlenmiş çok ciddi bir denge mevcuttur. Transgenik hayvan deneyleri kalsifikasyon süreci hakkındaki anlayışı geliştirmiş olup Ca regülatör faktörlerin kalsifikasyon inhibitör özelliklerini tanımlamıştır. **Tablo 3**'de bazı kalsifikasyon inhibitör proteinleri ve özellikleri belirtilmiştir (59).

**Tablo 3 kalsifikasyon inhibitör proteinleri**

<b>Kalsifikasyon inhibitörleri</b>	<b>Deneysel ve klinik fenotip</b>
<b>Fetuin-A (AHSG)</b>	Fetuin-A $-/-$ : Vitamin D veya kalsiyum zengin diyet ile C57BL/6 farelerde yumuşak doku, parenkimal kalsifikasyon, spontan diffüz kalsifikasyon
<b>Matriks Gla protein (MGP)</b>	MGP $-/-$ fare: ciddi media ve kıkırdak kalsifikasyonu MGP mutasyon (Keutel sendrom):pulmoner stenoz, vasküler ve kıkırdak kalsifikasyon
<b>Osteoprotegerin (OPG)</b>	OPG $-/-$ farelerde osteoporoz ve aorta ve renal arter kalsifikasyonu
<b>Bone morfogenetic protein-7 (BMP-7)</b>	BMP-7 $-/-$ fare: böbrek,iskelet ve göz gelişim bozukluğu Ateroskleroza mahkum üremik LDL-reseptör $-/-$ farelerde BMP-7 tedavisi vasküler kalsifikasyonu önler ve vasküler osteokalsin ekspresyonunu azaltır.
<b>ANK</b>	ANK $-/-$ fare: artiküler kalsifikasyon, progresif artrit
<b>Klotho</b>	homozigot allel KL-VS; koroner arter hast, erken ölüm

### **3.10.2.FETUİN-A**

Fetuin-A 60 kDa ağırlığında, hepatositlerden sentezlenen yüksek serum konsantrasyonuna (0.4-1.0 g/l) sahip olan serum proteindir. Serumda  $\alpha 2$  bandının baskın parçası olarak bulunan negatif akut faz reaktandır (65).

Fetuin-A en önemli sistemik kalsifikasyon inhibitör proteindir. 25 yıl önce düşük fetuin-A akut inflamasyon göstergesi ve negatif akut faz reaktanı olarak tanımlanırdı. Yaklaşık olarak serum presipitasyon inhibitör kapasitesinin %50'sine sahiptir. Ayrıca fetuin-A TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$  antagonisti) agonisti olarak görev yapar. TGF- $\beta$  agonisti; fetuin-A molekülünün  $\beta$  glikan benzeri bağ ile growth faktöre bağlanması ile oluşur ve ayrıca insülin tirozin kinaz aktivesi ile ilişkilidir (65-67).

İnvitro olarak fetuin-A, Ca ve P içeren hücresiz solüsyonlarda bile kristal formasyonunu azaltarak hidroksiapatit formasyonunun potent inhibitörü olduğu

gösterilmiş. Ca ve P ile stabil kolloidal yapı oluşturur ve “calsiprotein” particles olarak adlandırılır (68).

Yeni olarak fetuin-B varlığı ortaya çıkmış olup bu molekül fetuin-A ile benzer boyut ve özelliktedir. Fetuin-A dan farklı olarak fetuin-B cinsiyet bağımlı ve serum düzeyi daha düşüktür. Fetuin-B'nin kalsifikasyon inhibitör etkisi henüz anlaşılammıştır ancak muhtemelen daha az etkilidir (65,69).

İnvivo genetik alt yapısına bağlı olarak, fetuin-A eksikliği bulunan farelerde (fetuin-A -/-) çok ciddi yumşak doku kalsifikasyonları spontan olarak , vit D verilmesi veya mineral zengin diyet sonrası oluşturulmuş (70).

### **3.10.2.1.DİYALİZ HASTALARINDA FETUİN-A'NİN KLİNİK ROLÜ**

312 hemodiyaliz hastası üzerinde yapılan karşılaştırmalı çalışmada kısa ve uzun dönem hemodiyaliz hastalarında normal böbrek fonksiyonu olanlara göre fetuin-A düzeyi önemli oranda düşük bulunmuş. Bu hastalardan kalsiflaksisi olanların serumlarının Ca X P kristal formasyonunu inhibe etme özellikleri önemli oranda düşüktü, bu etki muhtemelen pürifiye fetuin-A'nın eklenmesi ile geri çevrilebilir. Serum fetuin-A düzeyleri CRP düzeyleri ile ters orantılı bulunmuş, tüm nedenlere ve kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalitenin inflamasyonla ilişkili prediktörü olarak tanımlanabileceği ifade edilmiştir(11,70).

Stenvinkel ve arkadaşları yaptıkları çalışmada fetuin-A gen polimorfizmini (Thr256Scr) tanımladılar. Bu gen düşük fetuin-A düzeyleri ve alternatif polimorfizm taşıyan hastalara göre daha iyi prognoz ile ilişkilidir. Bu çalışmacılara göre fetuin-A eksikliği hipoalbuminemi ve yüksek CRP düzeylerine göre mortalitenin daha potent prediktörüdür. Fetuin-A eksikliği MIA sendromunun anahtar elamanı olup genetik yatkınlıkla birlikte eş zamanlı olarak tanımlanmalıdır (17).

Moe ve arkadaşları fetuin-A düşüklüğü ile koroner kalsifikasyon arasında negatif korelasyon olduğunu ve fetuin-A'nın koroner kalsifikasyonun patogeneğinde önemli bir göreve sahip olduğunu ifade ettiler (71).

Mehrota R. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; Prediyalitik dönemdeki diabetik nefropatili hastalarda , serum fetuin-A düzeyi ile koroner arter kalsifikasyon skoru arasında direk bir ilişki olduğunu tespit etmişler (72).

Wang ve arkadaşları 238 PD hastasında fetuin-A'nın MIA sendromu ve vasküler kalsifikasyonla ilişkisinin araştırmışlar. Fetuin-A ile MIA sendromu arasında ilişki bulunduğunu ve fetuin-A düzeyindeki en fazla düşüşün MIA sendromunun 3 komponentinide taşıyanlarda olduğunu tespit etmişler. Yine bu çalışmada fetuin-A ile CRP, IL-6 arasında negatif, albumin arasında pozitif korelasyon bulunmuş (16).

Honda ve arkadaşları 176 SDBY hastasında CRP, IL-6, albumin ve fetuin-A'nın malnütrisyon, KVH ve mortalite ile ilişkisini araştırmışlar. Malnütrisyonun en iyi prediktörünün CRP ve IL-6; KVH'nin IL-6; malnütrisyonun ise albumin, IL-6 ve fetuin-A olduğunu tespit etmişler. Honda ve arkadaşlarına göre KVH ve mortalitenin en güvenilir göstergesi IL-6'dı (73).

### **3.11.VALVÜLER KALSİFİKASYON**

Mitral valvüler kalsifikasyon (MVK) ve aortik valvüler kalsifikasyon (AVK) yaşlanma ile ortaya çıkan, kronik, noninflamatuvar, dejeneratif bir süreçtir. EBCT çalışmalarına göre % 45-59 hastada mitral kapak kalsifikasyonu, % 34-55'de ise aort kalsifikasyon prevalansı tespit edilmiştir. EKO çalışmalarında ise mitral kapak prevelansı % 44,5 ve % 52'si aort kapağındadır. Damar kalsifikasyonu tutulan organa göre birçok klinik problemlere neden olur (63,74-76)



Yapılan çok sayıda çalışmada; non-KBY populasyonunda ateroskleroz ile AVK ve MVK riski açısından benzer risk faktörlerine ( yaşlanma, DM, HT, hiperlipidemi gibi) sahip olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular AVK ve MVK'nın aterosklerozun varlığını gösterebileceğini göstermektedir. Koroner ateroskleroz gelişen hastalarda yapılan patolojik çalışmalarda erken aterosklerotik lezyonu gösteren köpüksü hücrelerin toplanmasının posterior mitral yaprakçıkların ventrikül yüzünde ve her bir aortik kapakçığın aortik yüzünde görülmüş (77-79).

Kronik böbrek yetmezliği olmayan populasyonda yapılan büyük kohort çalışmalarda AVK ve MVK'nın kardiyovasküler mortalite ve morbiditede artış ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Allison ve arkadaşlarının koroner arter hastalığı olmayan 1241 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada MVK ve AVK'nın vücudun diğer bölgesindeki aterosklerozun bir göstergesi olduğunu ifade etmektedirler (80-82).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalarda valvüler kalsifikasyonun tüm nedenlere ve KVS nedenlere bağlı mortalitenin önemli bir prediktörü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda valvüler kalsifikasyonu olan hastalardaki tüm nedenlere ve KVS nedenlere bağlı mortalite oranının aterosklerotik vasküler komplikasyonu olan hastalardan farklı olmadığı ifade edilmektedir (8).

Atar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; 65 yaş altındaki MVK (+) olan hastalarda yaygın ve şiddetli obstruktif KAH riskinin MVK (-) olanlara göre yüksek olduğunu tespit etmişler. Bu konuda yapılan diğer bir çalışmada da MVK varlığının KVS olay, KVS ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölümün prediktörü olduğu ve MVK'nın subklinik KAH'ın göstergesi olabileceği ifade edilmektedir (83,84).

#### IV. MATERYAL ve METOD

Çalışmaya kliniğimizde takip edilmekte olan SDBY tanısı almış olan 39 HD ve 39 PD hastası dahil edildi.

##### **Dışlanma kriterleri;**

1. Altı aydan kısa süreli diyaliz tedavisi alan
2. Kanseri olması
3. Son bir ay içinde ağır travma, cerrahi operasyon veya yanık öyküsü olması
4. Akut enfeksiyonun bulunması
5. Klinik olarak KVH olan (EKG’de geçirilmiş MI, spesifik anginal ağrı tarifleyen, geçirilmiş by-pass operasyonu, periferik damar hastalığı, serebro vasküler olay öyküsü olan ve invaziv koroner arter girişimi yapılmış hastalar)
6. Semptomatik ve dekompanse karaciğer hastalığının olması
6. Son üç ay içinde herhangi bir nedenle hospitalize edilen hastalar
7. Son üç ay içinde peritonit geçiren hastalar

Çalışmaya alınan tüm hastaların; yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, VKİ, primer hastalıkları, diyaliz süreleri ve sigara kullanım bilgileri kaydedildi. Ayrıca hastaların eritropoetin kullanımı, antihipertansif ve antihiperlipidemik ilaç kullanım bilgileri kaydedildi. Sistolik KB  $\geq 140$ mmHg ve/veya diastolik KB’ı  $\geq 90$ mmHg olan hastalar hipertansif hasta olarak kabul edildi.

HD grubunda 24 , PD grubunda 25 erkek hasta vardı. HD grubunda 12 diyabetik hasta varken, PD grubunda 11 hasta diyabetikti. 30 HD ve 37 PD hastası antihipertansif ilaç kullanıyordu. Antihipertansif ilaç kullanmasına rağmen hipertansif hasta sayısı HD grubunda 9 iken, PD grubunda 10 idi. 35 HD ve 11 PD hastası antihiperlipidemik ilaç kullanmaktaydı.

32 HD ve 22 PD hastası eritropoetin kullanıyordu. HD grubunda 5, PD grubunda 2 hasta sigara kullanıyordu. HD hastaları haftada 3 kez 4'er saat süreyle, semisentetik diyaliz membranı kullanılarak bikarbonatlı diyalize alınmaktaydı.

Kan örnekleri PD hastalarında bir gece açlık sonrası kontrole geldikleri sabah, HD hastalarında ise bir gece açlık sonrası haftanın ikinci seansı öncesi alındı. Her hastadan tüm kan örnekleri aynı anda alındı.

Alınan kan örnekleri uygun tüplere konularak 4000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Rutin biyokimya için alınan numuneler SÜMTF. Merkez Biyokimya laboratuvarında, hemogram ve sedimentasyon için alınan numuneler SÜMTF. Hematoloji laboratuvarında çalışıldı.

Kan örnekleri alındıktan sonra 5 dakika 4000 devirde santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldı. Lipid parametreleri (Lip (a), HDL, total kolesterol ve trigliserit düzeyi), ferritin, elektrolitler, albümin ve CRP düzeyleri ölçümü için serum örnekleri kullanıldı. Serum albümin analizi spektrofotometrik Beckman Coulter Synchron LX Systems'lerinde bromkrezol ile renk reaksiyonuna göre kolorimetrik olarak ölçüldü. Serum CRP analizi antijen-antikor reaksiyonu ile oluşan spesifik antijen-antikor kompleksinin türbidimetrik olarak ölçümüyle Beckman Coulter Synchron LX System'lerinde gerçekleştirildi. Parathormon düzeyleri için antikoagülan içeren tüpe alınan örnekler kullanıldı ve ticari ELSA-PTH kitiyle (CIS bio international, Yvette Cedex/France) immunoradyometrik yöntemle çalışılarak gama sayacında okundu. Sonuçlar pg/ml cinsinden hesaplandı.

LDL kolesterol değeri; Total kolesterol – (Trigliserit düzeyi/5 + HDL) = LDL kolesterol, formülüyle hesaplandı.

Homosistein için alınan numuneler en geç 10 dakika içinde santrifüj edilip ayrılan serumları -20° derecede saklanarak biriktirildi. Biriktirilen serumlar haftalık olarak Fluoresence Polarization İmmunoassay (FPIA) yöntmi ile çalışıldı.

Fetuin-A analizi için antikoagülanlı santrifüj tüplerine yeterli hacimde tam kan alındı. Oda ısısında 20-30 dakika içinde kanın pıhtılaşmasını takiben soğutmalı santrifüjde  $4\pm 2$  0C derecede 2000-3000 x g devirde 15 dakika santrifüj edilerek serum elde edildi. Elde edilen serumdan Human Fetuin-A ELISA analiz yöntemlerine uygun miktarlarda serum örnekleri ependorf kapaklı tüplere alınarak serum örnekleri -70 0C derecede saklandı. Daha sonrada toplanan serumlar ELISA kit analiz yöntemi ile gerçekleştirildi.

Kilo ve boy ölçümleri Periton diyalizi uygulayan hastalarda kontrole geldikleri sabah değişim sonrası karınlarında diyalizat yokken yapıldı. Hemodiyaliz hastalarında ise diyaliz seansı sonrası yapıldı.

Kan basıncı ölçümü supin pozisyonda 10 dakika istirahat sonrası yapıldı. Periton diyaliz hastalarında karınlarında diyalizat yokken, hemodiyaliz hastalarında isen kan örneklerinin alındığı hafta diyaliz seansı öncesi ölçüldü.

Tüm hastaların ekokardiografileri ve carotis arter incelemeleri, hastaların tedavi durumu, klinik ve laboratuvar bilgileri hakkında daha önce bilgilendirilmemiş aynı kardiyolog tarafından yapıldı. Her ölçüm sabah saat 08.00 ile 11.00 arasında, hastaların en az 15 dakika istirahat sonrası supin pozisyonda yapıldı. Karotis intima-media kalınlığı (KIMK) her iki ana karotis arter bifurkasyonunun yaklaşık 10 mm proksimalinden ölçüldü. Ölçümler sonrası sağ ve sol carotis arter ölçümleri toplanıp ikiye bölünerek ortalama carotis intima media kalınlığına ulaşıldı. Ayrıca ekokardiografi ile hastaların kalp kapak kalsifikasyonlarının varlığı araştırıldı.

Vücut kitle indeksi ve serum albümin düzeyleri nutrisyonel parametre olarak kabul edildi. İnflamasyon parametresi olarak CRP, ferritin, fibrinojen kullanıldı. Aterosklerozu değerlendirmek için serum homosistein, lipid parametreleri, KIMK ve kalp kapak kalsifikasyonu kullanıldı.

## V. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistik değerlendirmede, ikili gruplar arası farklılıklar parametrik koşullarda Student's t testi ile, parametrik olmayanlar ise Mann Whitney-U testi ile karşılaştırıldı. İki değişken arası ilişki Pearson korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler chi-kare testi ile irdelendi. Fetuin-A ve KIMK'ya etki eden faktörler çoklu droğrusal regresyon analizi ile belirlendi. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0.05$  olarak alındı.

## VI. BULGULAR

### 6.1. HD ve PD hastalarının karşılaştırılması

Tüm hastalar diyaliz tipine göre ayrılarak incelendiğinde; HD ve PD hasta grupları arasında yaş ( $P=0.67$ ), diyaliz süresi ( $P=0.42$ ), VKİ ( $P=0.52$ ), erkek hasta oranı ( $r^2=0.05$   $P=0.81$ ), sigara kullanan hasta oranı ( $r^2=0.11$   $P=0.07$ ), hipertansif hasta oranı ( $r^2=1.1$   $P=0.28$ ), diabetik hasta oranı ( $r^2=0.06$   $P=0.8$ ), Nabız basıncı ( $P=0.52$ ), SKB ( $P=0.29$ ), DKB ( $P=0.39$ ), Hb ( $P=0.97$ ), fosfor ( $P=0.28$ ), Ca x P ( $P=0.66$ ), PTH ( $P=0.24$ ), HDL ( $P=0.62$ ), Lip a ( $P=0.24$ ), CRP ( $P=0.28$ ), ürik asit ( $P=0.69$ ), albumin ( $P=0.06$ ), açısından fark yoktu.

Hastaların demografik özellikleri tablo 4'de, klinik özellikleri tablo 5'de gösterilmiştir.

**Tablo 4 : Hastaların demografik özellikleri**

	HD	PD	P
Erkek/Kadın	24/15	25/14	0.81
Yaş (yıl)	51.5 $\pm$ 14.4	50.2.4 $\pm$ 14.6	0,67
Diyaliz süresi (ay)	28.8 $\pm$ 21.1	27.0 $\pm$ 24.7	0.42
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26.7 $\pm$ 6.4	25.9 $\pm$ 4.1	0.52

İki grup arasında HD hastaları PD hastalarına göre daha yaşlı olup, daha uzun süreli diyaliz tedavisi alıyordu ve VKİ daha yüksekti. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**Tablo 5 : Hastaların klinik özellikleri**

	HD	PD	P
Nabız basıncı (mmHg)	46.6 ± 8.6	47.6 ± 7.7	0.52
Sistolik KB (mmHg)	124.3 ± 12.9	128.2 ± 16.0	0.29
Diastolik KB (mmHg)	77.6 ± 7.0	80.2.0 ± 10.6	0.39
DM hasta oranı	12 (%30.8)	11 (%28.2)	0.8
HT hasta oranı	31 (%71.8)	32 (%82.1)	0.28
Antihipertansif kullanan	31 (%79.5)	36 (%92.3)	0.1
Sigara kullanan	7 (%17.9)	2 (%5.1)	0.07
Statin kullanan	34 (%87,2)	10 (%25,6)	<0,01
EPO kullanan	31 (%79)	22 (%56)	0,02

Her iki grup arasında statin ve EPO kullanımını açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark vardı. HD hastaların 34'ü (%87) statin kullanırken, PD hastalarının 10'u (%25) statin kullanıyordu (P<0.001). Benzer şekilde HD hastaların 31'i (%79). PD hastalarının ise 22'si (%56) EPO kullanıyordu (P=0,02).

Her iki grubun nutrisyonel parametreleri Tablo 6'da, inflamasyon parametreleri tablo 7'de, diğer lab bulguları tablo 8'de ve EKO bulguları tablo 9'da gösterilmiştir.

**Tablo 6: Nutrisyonel parametreler**

	HD	PD	P
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	25.6 ± 5.8	27.3 ± 4.8	0.13
Albümin (gr/dl)	3.6 ± 0.3	3.7 ± 0.3	0.06

Her iki grup arasında nutrisyonel parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmedi. HD hastalarının 23'nün VKİ'i 25 kg/m<sup>2</sup>'nin üstünde iken, PD hastalarının ise 22'sinin VKİ'i 25 kg/m<sup>2</sup>'nin üstünde idi. HD grubunda 8 hastası hipoalbüminemik iken, PD grubunda ise 6 hasta hipoalbüminemik idi.

**Tablo 7: İnflamasyon parametreleri**

	HD	PD	P
--	----	----	---

CRP (mg/l)	14.1 ± 8.9	13.0 ± 10.1	0.28
Ferritin (ng/ml)	509.8 ± 251.9	355.3 ± 237.0	0.07
Fibrinojen (mg/dl)	367.2 ± 74.1	430.1 ± 75.3	<0.001

Hemodiyaliz hastalarında ferritin (P=0,07) daha yüksek iken periton diyaliz hastalarında fibrinojen (P<0.001) daha yüksekti.

**Tablo 8: Hastaların diğer laboratuvar değerleri**

	HD	PD	P
Kolesterol (mg/dl)	168.4 ± 33.4	199.7 ± 40.7	<0.001
Trigliserit (mg/dl)	147.9 ± 77.1	183.8 ± 75.1	0.041
HDL (mg/dl)	41.7 ± 9.8	39.8 ± 8.0	0.62
LDL (mg/dl)	95.2 ± 27.2	118.7 ± 37.3	0.002
Lipoprotein (a) (mg/dl)	33.4 ± 37.2	43.4 ± 36.6	0.24
Hb (g/dl)	11.5 ± 1.5	11.5 ± 1.7	0.97
Ürik asit	5.9 ± 1.1	5.8 ± 1.1	0.69
Kalsiyum (mg/dl)	8.4 ± 0.4	8.7 ± 0.6	0.003
Fosfor (mg/dl)	5.3 ± 4.3	4.5 ± 1.1	0.28
Ca x fosfor (mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> )	41.2 ± 13.3	40.1 ± 10.2	0.66
Parathormon (pg/ml)	354.6 ± 272.8	460.5 ± 407.9	0.24
Homosistein (µmol/l)	24.7 ± 8.6	20.3 ± 7.4	0.01
Fetuin-A (ng/ml)	28.6 ± 5.9	34.2 ± 4.8	<0.001

İki grup birbiri ile karşılaştırıldığında; PD hastalarında HD hastalarına göre total kolesterol, trigliserit ve LDL kolesterol düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu tesbit edildi. Bu nedenle PD hastaları HD hastalarına göre daha aterojenik bir lipid profiline sahipti. Ayrıca PD hastalarında fetuin-A ve kalsiyum istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Bunun yanında; HD hastaları PD hastalarına göre daha yüksek homosistein düzeyine sahipken, iki grup arasında fosfor, Ca x fosfor, ürik asit, lip a ve hb düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

**Tablo 9: Hastaların EKO bulguları**

	HD	PD	P
Ort. karotis intima media (mm)	1.54 ± 0.2	1.31 ± 0.2	0.001
Aort kapak kalsifikasyonu	12	6	0.1
Mitral kapak kalsifikasyonu	5	5	1
Aort + mitral kapak kalsifikasyonu	13	9	0,4

İki grup karşılaştırıldığında; HD hastalarının PD hastalarına göre istatistiki olarak anlamlı derecede daha yüksek ort. KIMK değerlerine sahip olduğunu tesbit ettik.

Hemodiyaliz ve periton diyaliz hastalarında istatikselsel olarak anlamlı farklılık bulunan değerler Tablo 10’da gösterilmiştir.

**Tablo 10 : HD ve PD hastaları arasındaki farklılıklar**

	HD	PD	P
Kolesterol (mg/dl)	168.4 ± 33.4	199.7 ± 40.7	<0.001
Trigliserit (mg/dl)	147.9 ± 77.1	183.8 ± 75.1	0.041
LDL (mg/dl)	95.2 ± 27.2	118.7 ± 37.3	0.002
Kalsiyum (mg/dl)	8.4 ± 0.4	8.7 ± 0.6	0.003
Ferritin (ng/ml)	509.8 ± 251.9	355.3 ± 237.0	0.07
Fibrinojen (mg/dl)	367.2 ± 74.1	430.1 ± 75.3	<0.001
Homosistein (µmol/l)	24.7 ± 8.6	20.3 ± 7.4	0.01
Fetuin-A (ng/ml)	28.6 ± 5.9	34.2 ± 4.8	<0.001
Ort. karotis intima media (mm)	1.54 ± 0.29	1.31 ± 0.24	0.001

Her iki hasta grubunda MIA sendromunun komponentleri aşağıdaki şekillerle özetlenmiştir. değerlendirirken Serum albümin düzeyinin < 3.5 gr/dl olması malnutrisyon, serum CRP düzeyinin > 10 mg/dl olması inflamasyon ve KIMK > 1mm olması ateroskleroz olarak kabul edilmiştir. HD hastalarının 39’unda MIA sendromunun en az 1 komponenti mevcutken, PD hastalarının 38’inde MIA sendromunun en az 1 komponenti mevcuttu. 1 PD hastasında MIA sendromunun hiçbir komponenti yoktu. 12 HD ve 19 PD hastası MIA sendromunun sadece 1 komponentini taşıyordu. 21 HD ve 14 PD hastası MIA sendromunun 2 komponentini taşıyordu. 6 HD ve 5 PD hastası MIA sendromunun 3 komponentini de taşıyordu. MIA sendromunun komponentleri açısından her iki grup arasından istatikselsel olarak anlamlı fark yoktu (Pearson korelasyon katsayısı=4,07, P= 0,2) (Tablo 11).

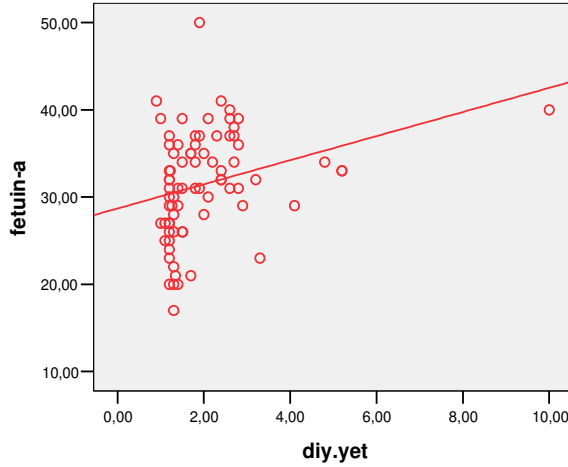
**Tablo 11 : HD ve PD hastalarında MIA sendromu komponentleri**

		HD	PD
MIA	0	0	1
	1	12	19
	2	21	14
	3	6	5



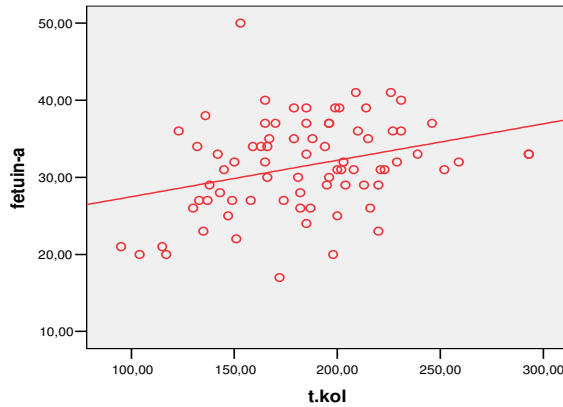
## 6.2. Fetuin- A düzeyi ile laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Fetuin-A ile laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında ; tüm hasta grubunda diyaliz yeterliliği ile ( KT/V) arasında pozitif korelasyon tespit ettik ( $r= 0,29$   $P= 0.009$ ) (Şekil 3). HD ve PD grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise korelasyon yoktu.

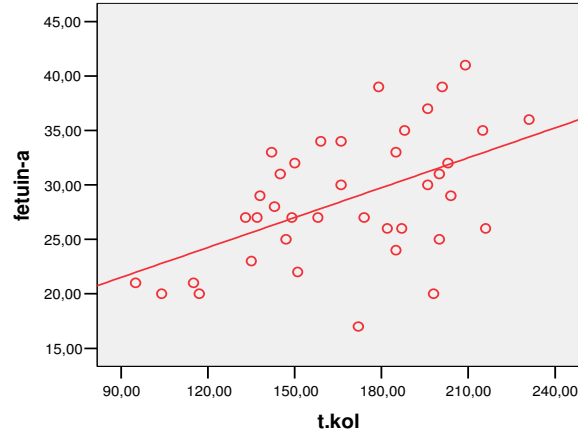


**Şekil 3: Tüm hastalarda fetuin-A ve Diyaliz yeterliliği ( KT/V) arasındaki ilişki**

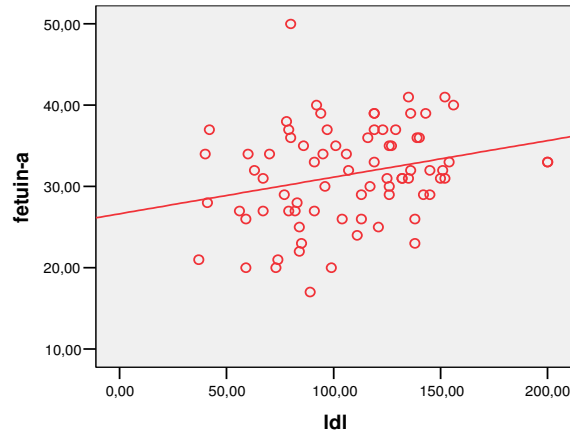
Fetuin-A ile total kolesterol düzeyi ( $r= 0,31$   $P= 0.01$ ) ve LDL ( $r= 0,25$   $P= 0.01$ ) arasında pozitif korelasyon tespit ettik. HD ve PD grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise HD grubunda fetuin-A ile total kolesterol ( $r= 0,51$   $P= 0.001$ ) ve LDL ( $r= 0,39$   $P= 0.01$ ) arasında pozitif korelasyon mevcut iken PD grubunda korelasyon yoktu (Şekil 4-7).



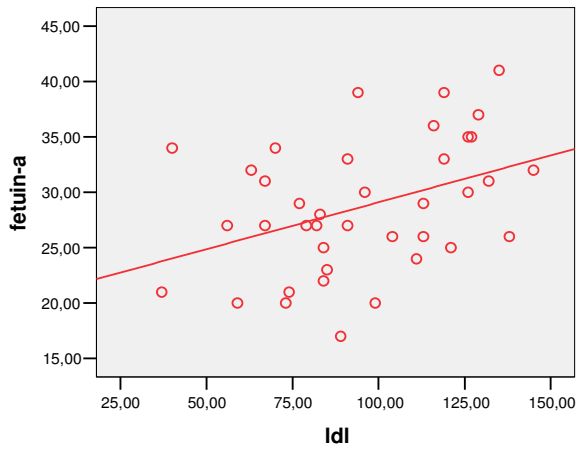
**Şekil 4 : Tüm hastalarda fetuin-A ve total kolesterol düzeyi arasındaki ilişki**



**Şekil 5: HD hastalarında fetuin-A ve T.kolesterol arasındaki ilişki**

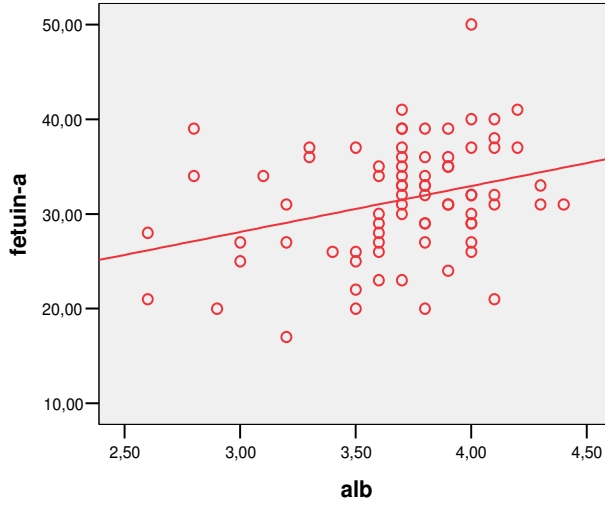


**Şekil 6: Tüm hastalarda fetuin-A ve LDL arasındaki ilişki**

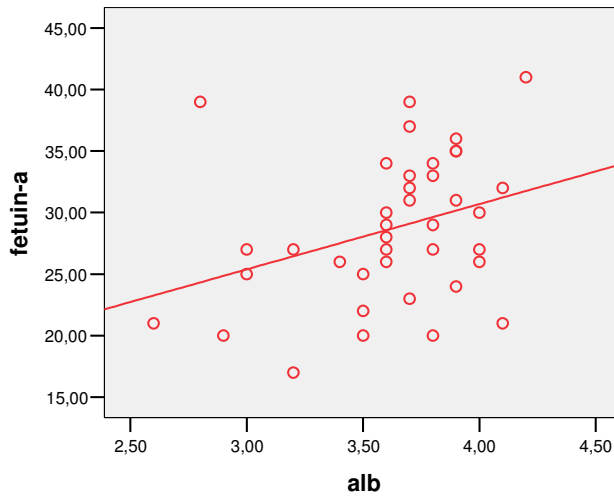


**Şekil 7: HD hastalarında fetuin-A ve LDL arasındaki ilişki**

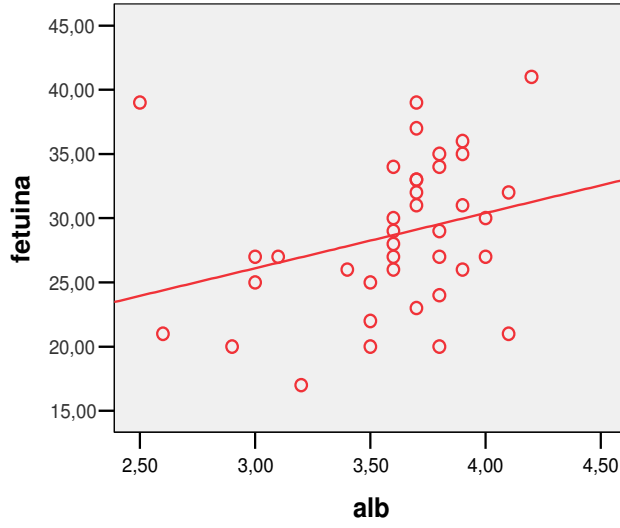
Fetuin-A ile albumin arasında pozitif korelasyon tespit ettik ( $r= 0,30$   $P= 0.006$ ). HD ve PD grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise fetuin-A ile albumin arasında HD grubunda ( $r= 0,33$   $P= 0.03$ ) ve PD grubunda ( $r= 0,28$   $P= 0.08$ ) pozitif korelasyon mevcuttu (Şekil 8-10).



Şekil 8 : Tüm hastalarda fetuin-A ve Albümin arasındaki ilişki

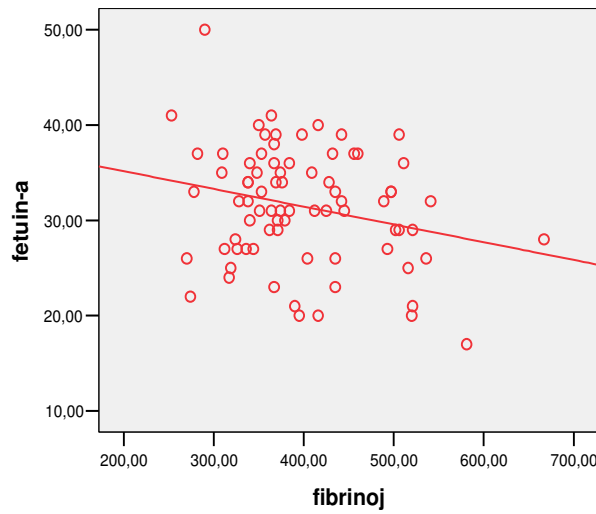


Şekil 9:HD hastalarında fetuin-A ve albümin arasındaki ilişki

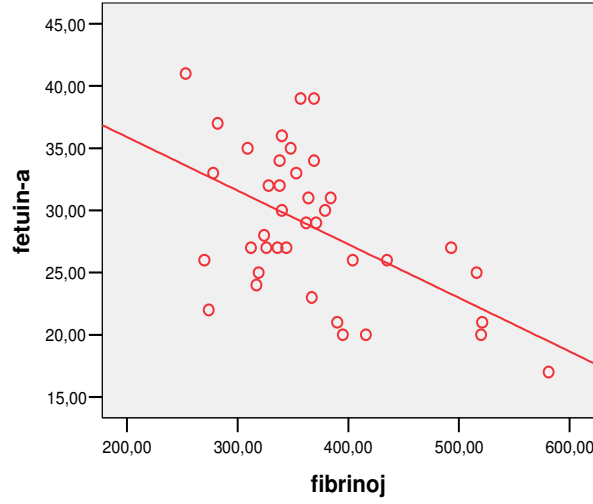


**Şekil 10:PD hastalarında fetuin-A ve albümin arasındaki ilişki**

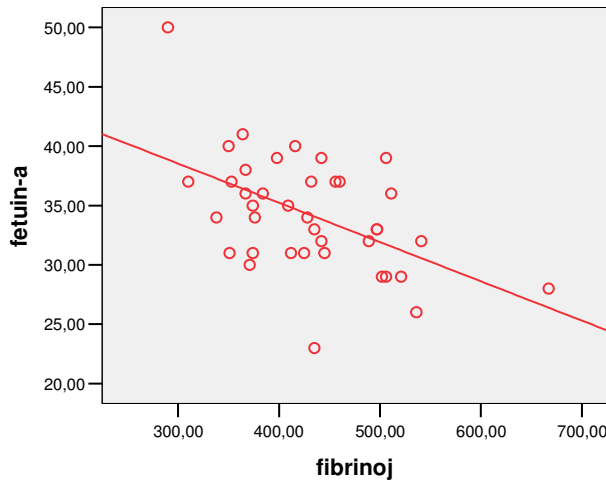
Fetuin-A ile fibrinojen arasında ise negatif korelasyon tesbit ettik ( $r= -0,24$   $P= 0.02$ ). HD ve PD grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise fetuin-A ile fibrinojen arasında HD grubunda ( $r= -0,42$   $P= 0.006$ ) ve PD grubunda ( $r= -0,45$   $P= 0.003$ ) negatif korelasyon tesbit ettik (Şekil 11-13).



**Şekil 11 : Tüm hastalarda fetuin-A ve fibrinojen arasındaki ilişki**

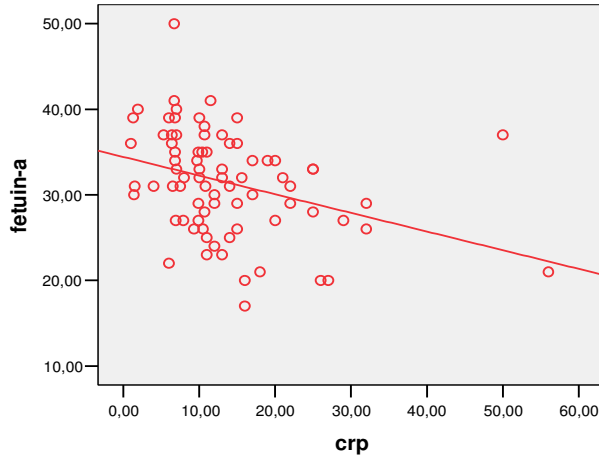


**Şekil 12 : HD hastalarında fetuin-A ve fibrinojen arasındaki ilişki**

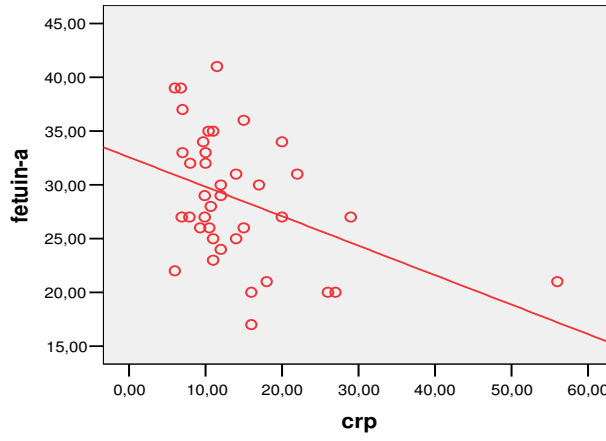


**Şekil 13 : PD hastalarında fetuin-A ve fibrinojen arasındaki ilişki**

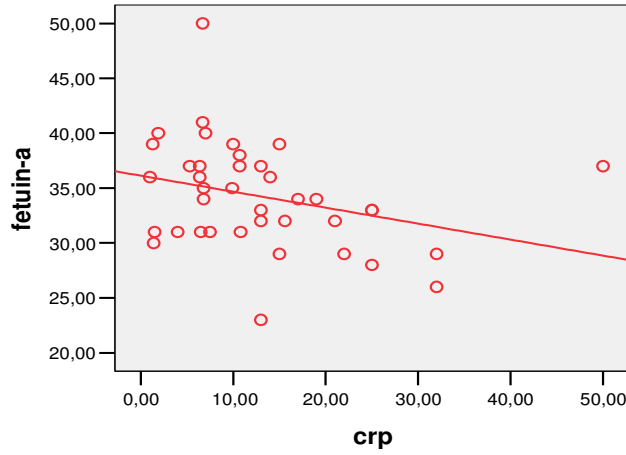
Fetuin-A ile CRP arasında ise negatif korelasyon tesbit ettik ( $r = -0,34$   $P = 0,002$ ). HD ve PD grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise fetuin-A ile CRP arasında HD grubunda ( $r = -0,41$   $P = 0,008$ ) ve PD grubunda ( $r = -0,36$   $P = 0,02$ ) negatif korelasyon tesbit ettik (Şekil 14-16).



**Şekil 14 : Tüm hastalarda fetuin-A ve CRP arasındaki ilişki**

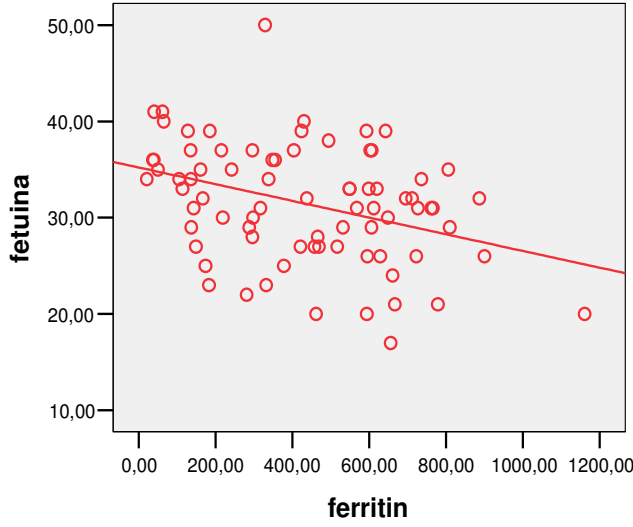


**Şekil 15 : HD hastalarında fetuin-A ve CRP arasındaki ilişki**

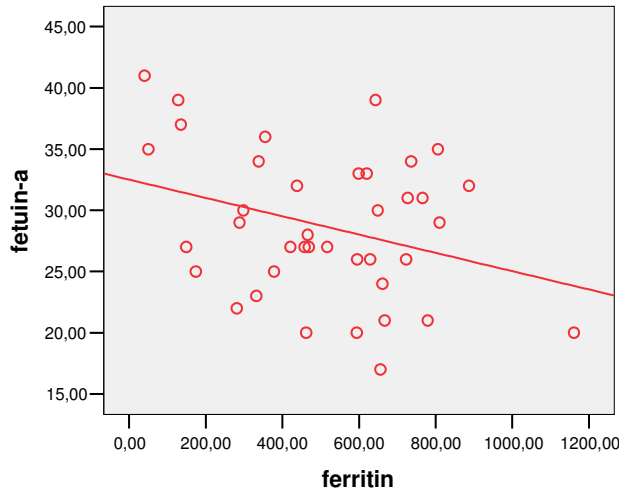


### Şekil 16 : PD hastalarında Fetuin-A ve CRP arasındaki ilişki

Fetuin-A ile ferritin arasında ise negatif korelasyon tesbit ettik ( $r= -0,36$   $P= 0.001$ ). HD ve PD grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise HD grubunda fetuin-A ile ferritin arasında negatif korelasyon arasında mevcut iken ( $r= -0,31$   $P= 0.04$ ) PD grubunda korelasyon yoktu (Şekil 17,18).



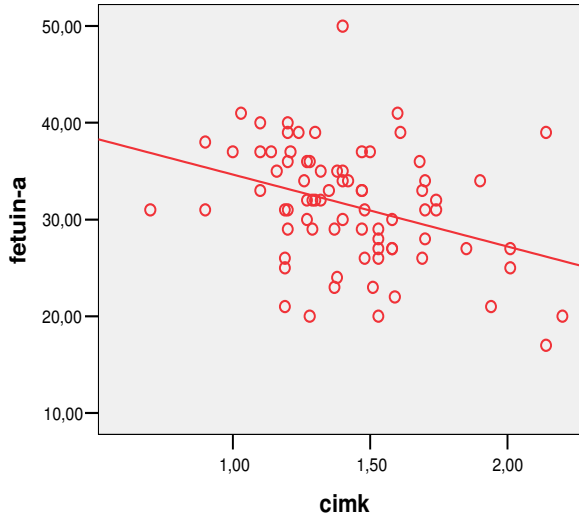
### Şekil 17 : Tüm hastalarda fetuin-A ve ferritin arasındaki ilişki



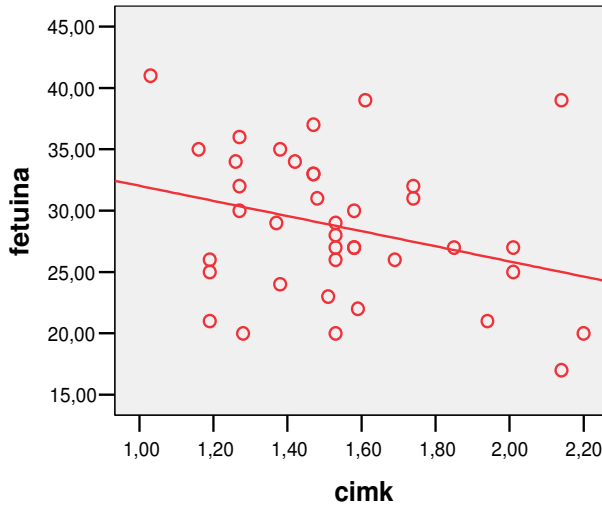
### Şekil 18 : HD hastalarında fetuin-A ve ferritin arasındaki ilişki

### 6.3. Fetuin- A düzeyi ile EKO bulgularının karşılaştırılması

Fetuin-A düzeyi ile KIMK arasında negatif bir ilişki ( $r= -0,35$   $P= 0.01$ ) mevcuttu. HD ve PD grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise HD grubunda fetuin-A ile KIMK arasında negatif korelasyon arasında mevcut iken ( $r= -0,30$   $P= 0.06$ ) PD grubunda korelasyon yoktu (Şekil 19,20).



Şekil 19 :Fetuin-A ve KIMK arasındaki ilişki



Şekil 20 : HD hastalarında fetuin-A ve KIMK arasındaki ilişki



Fetuin-A ile aortik valvüler kalsifikasyon (AVK) arasında negatif ilişki mevcut iken bu ilişki mitral valvuler kalsifikasyonda (MVK) tespit edilmedi. HD ve PD grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise fetuin-A ile valvüler kalsifikasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (tablo 12-14).

**Tablo 12 : Tüm hastalarda Fetuin-A ve valvüler kalsifikasyon arasındaki ilişki**

		Fetuin-A (ng/ml)	P
AVK	var	28,7 ±5,9	0,03
	yok	32,2 ±5,9	
MVK	var	31,2 ±6,2	0,88
	yok	31,5 ±6,0	
AVK + MVK	var	29,6 ±6,0	0,15
	yok	32,1 ±5,9	

**Tablo 13 :HD hastalarında fetuin-A ve valvüler kalsifikasyon arasındaki ilişki**

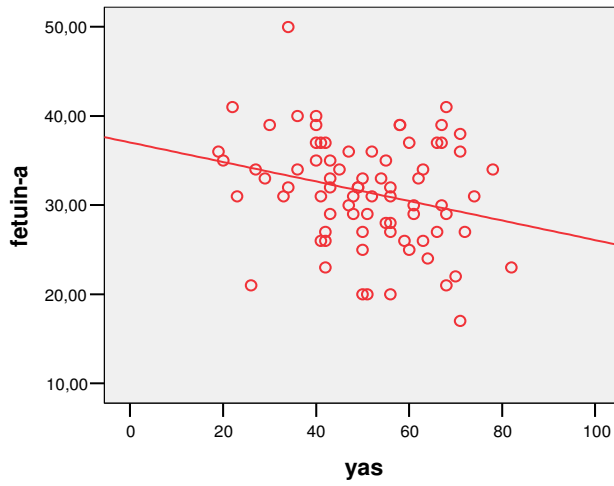
		Fetuin-A (ng/ml)	P
AVK	var	27,5 ±6,4	0,4
	yok	29,2 ±5,7	
MVK	var	27,6 ±6,8	0,7
	yok	28,8 ±5,8	
AVK + MVK	var	27,3 ±6,1	0,2
	yok	29,3 ±5,8	

**Tablo 14 :PD hastalarında fetuin-A ve valvüler kalsifikasyon arasındaki ilişki**

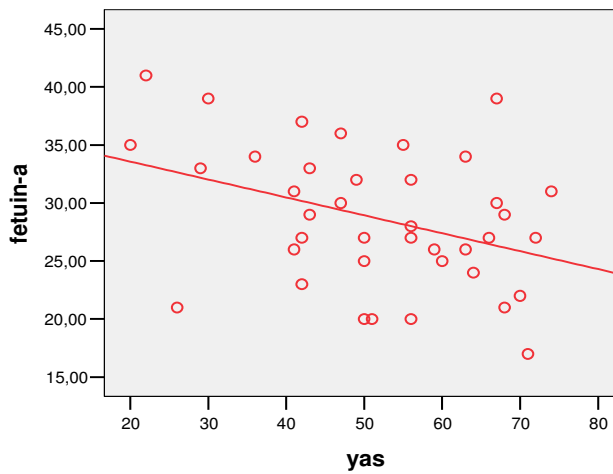
		Fetuin-A (ng/ml)	P
AVK	var	31,3 ±4,4	0,1
	yok	34,7 ±4,8	
MVK	var	34,8 ±2,8	0,6
	yok	34,1 ±5,1	
AVK + MVK	var	33,0 ±4,3	0,6
	yok	34,6,3 ±5,0	

#### 6.4. Fetuin-A düzeyi ile bazı demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

Fetuin-A ile yaş arasında negatif bir korelasyon tespit ettik ( $r = -0,26$   $P = 0,02$ ) (şekil 21). Hastaları HD ve PD olarak gruplara ayırdığımızda; HD grubunda benzer şekilde fetuin-A ile yaş arasında negatif bir korelasyon mevcut iken ( $r = -0,37$   $P = 0,01$ ) (şekil 22), PD grubunda korelasyon yoktu ( $r = -0,05$   $P = 0,76$ ).



Şekil 21 :Tüm hastalarda fetuin-A ve yaş arasındaki ilişki



Şekil 22 : HD hastalarında fetuin-A ve yaş arasındaki ilişki

Fetuin-A düzeyini DM'si olanlarda istatikselsel olarak anlamlı derecede düşük tespit ettik (P= 0.01). Ancak diğer demografik özelliklerle [ HT (P= 0.5), sigara (P= 0.08), cinsiyet (P= 0.8)] anlamlı ilişki tespit etmedik. Hastaları HD ve PD olarak gruplara ayırdığımızda; HD grubunda demografik özelliklerle fetuin-A arasında istatikselsel olarak anlamlı ilişki yoktu. PD grubunda ise DM'si (P= 0.03) ve HT'si (P= 0.04) olanlarda olmayanlara göre fetuin-A düzeyi istatikselsel olarak anlamlı derecede düşüktü (Tablo 15-17).

**Tablo 15 : Fetuin-A ile demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişki**

		Fetuin-A (ng/ml)	P
DM	var	28,8 ±5,7	0,01
	yok	32,5 ±5,9	
HT	var	31,68 ±6,1	0,55
	yok	30,7 ±5,9	
sigara	var	28,2 ±6,8	0,08
	yok	31,8 ±5,8	
cinsiyet	erkek	31,5 ±6,6	0,83
	kadın	31,2 ±5,0	

**Tablo 16 : HD hastalarında fetuin-A ile demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişki**

		Fetuin-A (ng/ml)	P
DM	var	26,4 ±5,7	0,08
	yok	29,7 ±5,8	
HT	var	27,5 ±5,3	0,2
	yok	30,6 ±7,1	
sigara	var	27,0 ±7,4	0,2
	yok	29,0 ±5,6	
cinsiyet	erkek	27,9 ±6,0	0,3
	kadın	29,8 ±5,8	

**Tablo 17 : PD hastalarında fetuin-A ile demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişki**

		Fetuin-A (ng/ml)	P
DM	var	31,5 ±4,5	0,03
	yok	35,2 ±4,6	
HT	var	34,9 ±4,7	0,04
	yok	30,8 ±4,1	
sigara	var	32,5 ±7,0	0,5
	yok	34,3 ±4,9	
cinsiyet	erkek	35,0 ±5,2	0,1
	kadın	32,7 ±3,8	

## 6.5. Fetuin- A düzeyinin MIA sendromunun komponentleri ile karşılaştırılması

Fetuin-A düzeyinin MIA sendromu ile ilişkisine bakıldığında; MIA sendromunun komponent sayısı arttıkça fetuin-A düzeyi düşmekteydi. Fetuin-A düzeyi MIA sendromunun 1 komponentini taşıyanlarda en yüksek iken , 3 komponentini taşıyanlarda en düşüktü (Tablo 18). MIA sendromunun 1 komponenti ile 2 komponentini taşıyanlar arasında fetuin-A düzeyi açısından istatikselsel olarak anlamlı fark vardı (P= 0.002). Aynı fark 1 ile 3 komponentini taşıyanlarla fetuin-A arasında da vardı (P= 0.007). MIA sendromunun 3 komponentini taşıyanlarda 2 komponentini taşıyanlara göre Fetuin-A düzeyi daha düşüktü, fakat bu istatikselsel olarak anlamlı degildi (P= 0.4).

**Tablo 18:Fetuin-A düzeyi ile MIA sendromunun komponentlerinin karşılaştırılması**

		Fetuin-A	n	
MIA KOM	1	34.3 ± 5,3	32	*,**
	2	29.9 ± 4,0	35	*
	3	27.8 ± 6,7	11	**

\*:Bir komponent ile 2 komponenti bulunanlar arasında anlamlı ilişki mevcut (p<0,05)

\*\* :Bir komponent ile 3 komponenti bulunanlar arasında anlamlı ilişki mevcut (p<0,05)

## VII. TARTIŞMA

KBY hastalarında da aterosklerotik kalp hastalığı başlıca morbidite ve mortalite nedeni olup, tüm ölümlerin yaklaşık yarısından sorumludur. Hızlanmış kalsifiye ateroskleroz ve kapak kalsifikasyonları diyaliz hastalarının kardiovasküler hastalıklarının ana unsurunu oluşturur. Aynı zamanda diyaliz hastalarında vasküler kalsifikasyon yakın zamanda bağımsız bir risk faktörü olarak ortaya konmuştur (2-4).

Moe ve ark. fetuin-A düşüklüğü ile koroner kalsifikasyon arasında negatif korelasyon olduğunu ve fetuin-A'nın koroner kalsifikasyonun patogenezinde önemli bir göreve sahip olduğunu ifade ettiler (71). Bu konuda yapılan diğer bir çalışmada ise 132 HD hastasında multislice CT ile koroner kalsiyum skoruna bakmışlar ve koroner kalsiyum skoru ile fetuin-A düzeyi arasında negatif bir korelasyon tespit edilmiş (85).

Fetuin-A konusunda yapılan çalışmalarda genel olarak bir çalışma (86) hariç KBY hastalarında kontrol grubuna göre serum fetuin-A düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş. Hermans ve ark. yaptıkları çalışmada serum fetuin-A düzeyi yönünden SDBY hastalar ile kontrol grubu arasında fark bulunmamış (86).

HD ve PD hastalarında Fetuin-A düzeyinin karşılaştırıldığı sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalardan Hermans ve ark. yaptıkları çalışmada HD hastalarında PD hastalarına göre serum fetuin-A düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (86). Buna karşın Stenvinkel ve ark.nın yaptıkları çalışmada ise HD ile PD hastalarında serum fetuin-A düzeyi açısından istatistiksel olarak fark tespit edilmemiş (17).Bizim çalışmamızda ise HD hastalarında PD hastalarına göre serum fetuin-A düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (P=0.001).

Diyaliz hastalarında CRP düzeyindeki artışın ile kardiyovasküler mortalite ile olan ilişkisi uzun süredir biliniyor. Ketteler ve ark. 312 hemodiyaliz hastası üzerinde yaptıkları

karşılaştırmalı çalışmada kısa ve uzun dönem hemodiyaliz hastalarında normal böbrek fonksiyonu olanlara göre fetuin-A düzeyini önemli oranda düşük bulmuşlar. Bu çalışmada serum fetuin-A düzeyleri CRP düzeyleri ile ters orantılı bulunmuş, tüm nedenlere ve kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalitenin inflamasyonla ilişkili prediktörü olarak tanımlanabileceği ifade edilmiştir (11). Biz de çalışmamızda benzer şekilde tüm hastalarda serum fetuin-A düzeyi ile serum CRP düzeyi arasında negatif bir korelasyon tespit ettik ( $r = -0,34$   $P = 0.002$ ). Benzer bulguyu gerek HD gerekse de PD grubunda tespit ettik.

Stenvinkel ve ark. 258 SDBY hasta ve 70 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada Ketteler ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmadakine benzer şekilde fetuin-A düzeyini kontrol grubuna göre önemli oranda düşük bulmuşlar. Yine bu çalışmada daha önceki çalışmalara benzer şekilde (11,16) fetuin-A ile CRP, IL-6 arasında negatif, albumin ile pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiş. Ayrıca fetuin-A düzeyindeki düşüklüğün yaş, sigara, DM, albumin, KVH ve inflamasyondan bağımsız olarak mortalite ile ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir (17). Bu çalışmalara zıt olarak Hermans ve ark. çalışmalarında fetuin-A ile CRP ve albumin arasında ilişki tespit edilmemiş olup bu durumu çalışmaya aldıkları hastaların inflamasyon seviyesinin düşük olmasına bağlamışlardır. Biz de çalışmamızda Stenvinkel ve ark. yaptığı çalışmadaki bulguya benzer şekilde serum fetuin-A düzeyi ile CRP arasında negatif ( $r = -0,34$   $P = 0.002$ ), albumin ile pozitif korelasyon tespit ettik ( $r = 0,30$   $P = 0.006$ ). Benzer bulguyu gerek HD gerekse de PD grubunda tespit ettik.

Fetuin-A hakkında yapılan çalışmaların büyük kısmında KT/V ve CaxP ile fetuin-A arasında ilişki tespit edilmemiş. Ancak Coen ve ark.nın 132 HD hastası üzerinde yaptıkları çalışmada KT/V ve CaxP ile fetuin-A arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiş (85). Bizim çalışmamızda serum fetuin-A düzeyi ile KT/V arasında pozitif bir

korelasyon tespit ettik ( $r= 0,29$   $P= 0.009$ ). Ancak HD ve PD grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise ilişki tespit edilmedi. CaxP ile fetuin-A arasında ise ilişki tespit etmedik.

Fetuin-A konusunda diyalize girmeyen diabetik nefropatili (DN) hastalarda yapılan bir çalışmada serum fetuin-A düzeyi Latin DN'li hastalarda kontrol grubuna ve Afrika kökenli Amerikalı DN'li hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş olup erken evre DN'li hastalarda serum fetuin-A düzeyi ile koroner arter kalsifikasyon skoru arasında direk bir ilişki olduğunu tespit edilmiş. Yine bu çalışmada serum fetuin-A düzeyi ile TG ve albümin düzeyi arasında pozitif bir korelasyon bulunmuş (72). Bizim çalışmamızda da serum fetuin-A düzeyi DM'li SDBY hastalarda DM olmayan SDBY'li hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $P=0.01$ ). Ayrıca PD grubunda DM'si ( $P= 0.03$ ) olanlarda olmayanlara göre fetuin-A düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü. Ancak bizim çalışmamızda TG düzeyi ile serum fetuin-A düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $P=0.1$ ).

Fetuin-A insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini inhibe ederek insülin rezistansına neden olmakta ve ateroskleroz için önemli bir risk faktörü olma özelliğini taşımaktadır (11). Ix ve ark. 711 nondiyabetik KAH bulunan metabolik sendromlu hasta üzerinde metabolik sendrom ile fetuin-A arasındaki ilişkiye baktıkları çalışmada serum fetuin-A düzeyi ile HT, VKİ ve inflamasyondan bağımsız olarak metabolik sendrom ve aterojenik lipid profili arasında önemli bir ilişki olduğunu tespit etmişler. Bu çalışmada fetuin-A düzeyi ile yaş, alkol kullanım oranı erkek cinsiyet oranı arasında negatif ilişki mevcut iken hb, albümin, CRP, Fibrinojen, VKİ arasında doğrusal bağımsız bir ilişki olduğu tespit edilmiş. Fetuin-A düzeyindeki artışın derecesi kan şekeriindeki yükseklik ve kan basıncı hariç metabolik sendromun her bir komponenti ile ilişkili bulunmuş. Bununla birlikte fetuin-A düzeyi en belirgin olarak lipit parametresi ile ilişkili bulunmuş. Fetuin-A düzeyi

ile LDL, TG, VLDL arasında pozitif korelasyon varken HDL ile arasında negatif bir korelasyon olduğu tespit edilmiş (87). Bizim çalışmamızda benzer şekilde tüm hasta grubunda Total kolesterol ve LDL seviyeleri ile serum fetuin-A düzeyi arasında pozitif korelasyon mevcuttu ( $r= 0,31$   $P= 0.01$  ve  $r= 0,25$   $P= 0.01$ ). Benzer bulgu HD grubunda mevcut iken PD grubunda yoktu. Diğer lipit parametreleri ile serum fetuin-A düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Çalışmamızda fetuin-A düzeyi ile yaş arasında negatif korelasyon vardı ( $r= -0.26$   $P= 0.02$ ). Benzer bulgu HD grubunda mevcut iken ( $r= -0,37$   $P= 0.01$ ) PD grubunda yoktu. Bu çalışmadan farklı olarak serum fetuin-A düzeyi ile albümin arasında pozitif korelasyon tespit ettik ( $r= 0,30$   $P= 0.006$ ). Benzer bulguyu gerek HD gerekse de PD grubunda tespit ettik. Fetuin-A düzeyi ile fibrinojen ve CRP düzeyi arasında farklı olarak negatif korelasyon vardı ( $r= -0,24$   $P= 0.02$  ve  $r= -0,34$   $P= 0.002$ ). Benzer bulgu HD ve PD grubunda da tespit edildi. Ancak VKİ, cinsiyet ve hb ile fetuin-A arasında ise anlamlı bir ilişki yoktu. Çalışmamızda daha önceki çalışmalardan farklı olarak fetuin-A düzeyi ile ferritin arasında negatif korelasyon tespit ettik ( $r= -0,36$   $P= 0.001$ ). HD ve PD grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise HD grubunda fetuin-A ile ferritin arasında negatif korelasyon mevcut iken ( $r= -0,31$   $P= 0.04$ ) PD grubunda korelasyon yoktu.

Wang ve ark., 238 PD hastasında fetuin-A'nın MIA sendromu ve valvüler kalsifikasyonla ilişkisini araştırdıkları çalışmada, fetuin-A ve valvüler kalsifikasyon ile MIA sendromu arasında ilişki bulunduğunu ve fetuin-A düzeyinin PD hastalarında tüm klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu tespit etmişler. MIA sendromunun komponent sayısı arttıkça fetuin-A düzeyinin azalmakta olduğunu ve fetuin-A düzeyindeki en fazla düşüşün MIA sendromunun 3 komponentinide taşıyan hastalarda olduğunu tespit etmişler. Benzer şekilde valvüler kalsifikasyon olmayan hastalarda olanlara göre fetuin-A düzeyinin yüksek olduğu tespit edilmiş. Yine bu çalışmada fetuin-A ile CRP, IL-6 arasında negatif, albumin



arasında pozitif korelasyon bulunmuş. İleri yaş ve DM varlığı ile fetuin-A arasında ise ters ilişki tespit edilmiş (16). Bizim çalışmamızda da; fetuin-A ile CRP arasında negatif, albumin ile pozitif korelasyon bulduk. Yine benzer şekilde fetuin-A ile AVK (P=0.03) ve DM (P=0.01) varlığı arasında ters ilişki tespit ettik. Ancak MVK ile fetuin-A arasında anlamlı ilişki tespit etmedik, bunun MVK bulunan hasta sayımızın az olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda MIA sendromunun komponent sayısı arttıkça fetuin-A düzeyinin azalmakta olduğunu tespit ettik.

Aterosklerozun gelişiminde genel popülasyonda olduğu gibi SDBY hastalarında da hiperhomosisteineminin bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Diyaliz tedavi modelinin plasma homosistein düzeyi üzerine etkisini araştırıldığı çalışmalarda HD hastalarının PD hastalarına göre daha yüksek homosistein düzeyine sahip olduklarını bulunmuş (88,89). Benzer şekilde biz de homosistein düzeyini HD hastalarında PD hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tesbit ettik (sırasıyla  $30.3 \pm 32.7$ ,  $20.3 \pm 7$ , P=0,01).

Özet olarak;

Biz bu çalışmamızda kliniğimizde takip edilen; 6 aydan uzun süreli hemodiyaliz ve periton diyaliz tedavisi uygulanan, bilinen bir kardiyovasküler hastalık (Angina pectoris, geçirilmiş MI veya anjioplasti, periferik arter hastalığı, serebrovasküler olay) öyküsü olmayan hastalarda vasküler ve valvüler kalsifikasyon ile fetuin-A ilişkisini incelediğimiz bu çalışmada;

- 1- PD hastalarının serum fetuin-A düzeyi HD hastalarına göre daha yüksekti (P=0.001).
- 2- HD hastalarının KIMK değeri PD hastalarına göre daha yüksekti (P=0.001).
- 3- MIA sendromunun komponentleri açısından her iki grup arasından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (P=0,2).

- 4- Serum fetuin-A düzeyi ile T.Kolesterol ve LDL arasında anlamlı pozitif korelasyon tesbit ettik (sırasıyla  $P=0.01$ ,  $P=0.01$ ). Ancak PD ve HD grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde HD grubunda bu ilişki mevcut iken (sırasıyla  $P=0.01$ ,  $P=0.01$ ), PD grubunda böyle bir ilişki yoktu.
- 5- Serum fetuin-A düzeyi ile Diyaliz yeterliliği (KT/V) arasında anlamlı pozitif korelasyon tesbit ettik ( $P=0.009$ ). Ancak PD ve HD grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde böyle bir ilişki yoktu.
- 6- Serum fetuin-A düzeyi ile albümin arasında anlamlı pozitif korelasyon tesbit ettik ( $P=0.006$ ). HD grubunda bu ilişki mevcut iken ( $P=0.03$ ), PD grubunda zayıf bir ilişki vardı ( $r= 0,28$   $P= 0.08$ ).
- 7- Serum fetuin-A düzeyi ile serum CRP düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon tesbit ettik ( $P=0.002$ ). Gerek HD grubunda gerekse PD grubunda bu ilişki vardı (sırasıyla  $P=0,008$  ve  $P=0,02$ )
- 8- Serum fetuin-A düzeyi ile serum fibrinojen düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon tesbit ettik ( $P=0.02$ ). Gerek HD grubunda gerekse PD grubunda bu ilişki vardı (sırasıyla  $P=0.006$ ,  $P=0.003$ ).
- 9- Serum fetuin-A düzeyi ile serum ferritin düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon tesbit ettik ( $P=0.001$ ). HD grubunda bu ilişki mevcut iken ( $P=0.04$ ), PD grubunda böyle bir ilişki yoktu.
- 10- Serum fetuin-A düzeyi ile yaş arasında anlamlı negatif korelasyon tesbit ettik ( $P=0.002$ ). HD grubunda benzer şekilde negatif bir korelasyon mevcut iken ( $P= 0.01$ ), PD grubunda korelasyon yoktu.
- 11- Fetuin-A düzeyini DM'si olanlarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit ettik ( $P= 0.01$ ).

12- Serum fetuin-A düzeyi ile KIMK arasında anlamlı negatif korelasyon tesbit ettik (P=0.01).

13- Serum fetuin-A düzeyini AVK bulunan hastalarda bulunmayanlara göre anlamlı derecede düşük tespit ettik (P= 0.03). Ancak serum fetuin-A düzeyi ile MVK arasında ilişki yoktu.

14- MIA sendromunun komponent sayısı arttıkça fetuin-A düzeyi düşmekteydi. Fetuin-A düzeyi MIA sendromunun 1 komponentini taşıyanlarda en yüksek iken, 3 komponentini taşıyanlarda en düşüktü.

PD hastalarında HD hastalarına göre TG, LDL, fibrinojen ve kalsiyum düzeylerinin daha yüksek ve statin kullanan hasta oranının daha az olmasına karşın KIMK'nın daha ince olmasının bu hastalardaki serum fetuin-A düzeyinin yüksekliği ve homosistein düzeyinin düşüklüğü ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu konuda daha büyük serilere ve fizyopatolojisinin izahına yönelik daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## VIII. ÖZET

**Amaç:** KVH bulgusu olmayan 39 HD ve 39 PD hastasında vasküler ve valvüler kalsifikasyon ile fetuin-A ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

**Materyel ve Metod:** Çalışmaya kliniğimizde takip edilmekte olan SDBY tanısı almış klinik ve EKG’de aterosklerotik kalp hastalığı bulgusu bulunmayan 39 HD ve 39 PD hastası dahil edildi. Hastalarda nutrisyonel parametreleri değerlendirmek için VKİ ve serum albümin düzeyine bakıldı. İnflamasyonu değerlendirmek için serum CRP, ferritin ve fibrinojen düzeyleri incelendi. Ateroskleroza değerlendirmek için karotis arter intima media kalınlığı (KIMK) ölçüldü ve kalp kapak kalsifikasyonuna bakıldı.. Ayrıca hastalarda kan örnekleriyle eş zamanlı olarak alınan numunelerde serum fetuin-A ve homosistein düzeyine bakıldı.

**Bulgular:** PD hastalarında fetuin-A düzeyi ve KIMK değeri yüksek iken homosistein düzeyi düşüktü. Fetuin-A düzeyi ile diyaliz yeterliliği (KT/V), total kolesterol, LDL ve albumin arasında pozitif korelasyon, fibrinojen, ferritin ve CRP arasında ise negatif korelasyon tesbit ettik. Fetuin-a düzeyi ile yaş arasında da negatif korelasyon tesbit ettik DM’si olan hastalarda olmayanlara göre fetuin-A düzeyi daha düşüktü. MIA sendromunun komponent sayısı arttıkça fetuin-A düzeyinin azalmakta olduğunu tespit ettik.

**Sonuç olarak:** PD hastalarının HD hastalarına göre TG, LDL, fibrinojen ve kalsiyum düzeylerinin daha yüksek olmasına karşın KIMK’nın daha ince olmasının bu hastalardaki serum fetuin-A düzeyinin yüksekliği ve homosistein düzeyinin düşüklüğü ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu konuda daha büyük serilere ve fizyopatolojisinin izahına yönelik daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **IX- SUMMARY**

**Study:** We aimed to investigate the relationship between fetuin-A and vascular and valvular calcification in 39 HD and 30 PD patients without cardiovascular disease.

**Method:** 30 HD and 30 PD patients without cardiovascular clinical and electrocardiographical atherosclerotic heart disease included in this study. We used BMI and albumin as nutritional markers. Also CRP, ferritin and fibrinogen were used as inflammation markers. To evaluate atherosclerosis we assessed carotid artery intima media thickness and valvular calcification in all patients. At the same time serum fetuin-A and homocysteine levels are also evaluated.

**Results:** PD patients had have higher fetuin-A levels and carotid artery intima media thickness with lower homocysteine levels than HD patients. We determined positively correlation between fetuin-A levels with KT/V, total cholesterol, LDL, albumin, and we determined negatively correlation between fetuin-A level with fibrinogen, ferritin , CRP and age. In diabetic patients fetuin-A levels significant lower than non-diabetic patients.

**Conclusion:** The PD patients had high trigliserid, LDL, total cholesterol , fibrinogen and calcium levels. However carotid artery intima media thickness were lower in PD group. We conclude that can be explained by the high fetuin-A and low homocysteine levels in PD group. Large studies and big series are necessary for understanding the pathophysiology of fetuin-A.

## **X. KAYNAKLAR**

1. NKFK/DOQI Guidelines 2002.
2. Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Am J Med Sci.* 2003 Apr; 325(4): 163-7. Review.
3. Menso J. Nube. The acute phase response in chronic haemodialysis patients: a marker of cardiovascular disease ?. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 3):19-23.
4. Paparello J, Kshirsagar A, Batlle D. Comorbidity and cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2002 Nov;22(6):494-506. Review.
5. Tammy Keough-Ryan, MD, Tom Hutchinson, MB, BCh, Brenda MacGibbon, PhD, Martin Senecal, MSc. Studies of prognostic factors in end-stage renal disease: an epidemiological and statistical critique. *Am J Kidney Dis.*2002;39:1196-1205.
6. Jaradad MI, Molitoris BA. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2002 Nov;22(6):459-73. Review.
7. Blacher, J, Guerin, AP, Pannier, B et al "Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease" *Hypertension.* 2001; 38: 938-42
8. Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Li PK, Lui SF, Sanderson JE, Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Jan;14(1):159-68.
9. 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
10. Ketteler M, Westenfeld R, Schlieper G, Brandenburg V. Pathogenesis of vascular calcification in dialysis patients. *Clin Exp Nephrol.* 2005 Dec;9(4):265-70. Review.
11. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnen AH, Bohm R, Metzger T, Wanner C, Jahnke-Dechent W, Floege J. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet.* 2003 Mar 8;361(9360):827-33.
12. Türkiye’de Nefroloji-Dializ ve Transplantasyon Registry 2004
- 13.USRDS. 2003 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD; 2003.

14. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int.* 1999 Dec;56(6):2214-9.
15. Garg AX, Clark WF, Haynes RB, House AA. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I. *Kidney Int.* 2002 Apr;61(4):1486-94.
16. Wang AY, Woo J, Lam CW, Wang M, Chan IH, Gao P, Lui SF, Li PK, Sanderson JE. Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Aug;20(8):1676-85.
17. Stenvinkel P, Wang K, Qureshi AR, Axelsson J, Pecoits-Filho R, Gao P, Barany P, Lindholm B, Jogestrand T, Heimbürger O, Holmes C, Schalling M, Nordfors L. Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: Impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney Int.* 2005 Jun;67(6):2383-92
18. Peter Stenvinkel. The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl 7):36-40.
19. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Heimbürger O, Lindholm B, Bergström J. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Jan;13 Suppl 1:S28-36.
20. Peter Stenvinkel, Olof Heimbürger, Bergt Lindholm, George A.Kaysen and Jonas Bergström. Are two types of malnutrition in chronic renal failure ? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:953-960.
21. Ikizler TA, Wingard RL, Sun M, Harvell J, Parker RA, Hakim RM. Increased energy expenditure in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1996 Dec;7(12):2646-53.
22. Kamyar Kalantar-Zadeh, MD, MPH, T. Alp İkizler, MD, Glasye Block, PhD, Morrel M. Avram, MD; and Joel D. Kopple, MD. Malnutrition-Inflammation complex syndrome in dialysis patients: Causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003;42:864-881.
23. Demir M, Tonbul HZ. Son Dönem Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Malnütrisyon-İnflamasyon-Ateroskleroz (MIA Sendromu). *Türk Nefroloji Derneği Dergisi.* 2005; 4; 160-165.
24. Ducloux D, Klein A, Kazory A, Devillard N, Chalopin JM. Impact of malnutrition-inflammation on the association between homocysteine and mortality. *Kidney Int.* 2006 Jan;69(2):331-5.

25. Ng YH, Meyer KB, Kusek JW, Yan G, Rocco MV, Kimmel PL, Benz RL, Beddhu S, Dwyer JT, Toto RD, Eknoyan G, Unruh ML. Hemodialysis timing, survival, and cardiovascular outcomes in the Hemodialysis (HEMO) Study. *Am J Kidney Dis.* 2006 Apr;47(4): 614-24.
26. Fung F, Sherrard DJ, Gillen DL, Wong C, Kestenbaum B, Seliger S, Ball A, Stehman-Breen C. Increased risk for cardiovascular mortality among malnourished end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis.* 2002 Aug;40(2):307-14
27. Kamyar Kalantar-Zadeh, Morton Kleiner, Eileen Dunne, Grace H.Lee, and Friedrich C.Luft. A modified quantitative subjective global assessment of nutrition for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1732-1738.
28. Speidl WS, Graf S, Hornykewycz S, Nikfardjam M, Niessner A, Zorn G, Wojta J, Huber K. High-sensitivity C-reactive protein in the prediction of coronary events in patients with premature coronary artery disease. *Am Heart J.* 2002 Sep;144(3):449-55.
29. Tokgözüoğlu L. Ateroskleroz patogenezi. *İstanbul ARGOS iletişim ve yayıncılık,* 2001;21-29
30. Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annu Rev Nutr.* 1999;19:217-46. Review
31. Dr. İsmail Temel, Dr. Elif Özerol Homosistein metabolizma bozuklukları ve vasküler hastalıklarla ilişkisi İnönü Üniv. Tıp Fakültesi dergisi 2002;9:149-
32. Paik-Seong Lim, Wan-Ru Hung, Yau-Huei Wei. Polimorphism in Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene: Its impact on plasma homocysteine levels and Carotid Atherosclerosis in ESRD patients Receiving Hemodialysis. *Nephron* 2001;87:249-256
33. Massy ZA, Ceballos I, Chadeaux-Latscha B, Nguyen-Khao T, Descamps-Latscha B, Driieke T, Jungers P. Homocysteine, oxidative stress, and endothelium function in uremic patients. *Kidney Int Suppl* 2001; 59:S243-245.
34. Bakkaloğlu AS: Homosistein ve kronik böbrek yetmezliği Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 11(2): 68-73, 2002.
35. Francesca Mallamacı, Carmine Zoccalı, Giovanni Tripepi, Isabella Fermo, Francesco A. Benedetto, Alessandro Cataliotti et al. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in haemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61:609-614.
36. Futterman LG, Lemberg L. High-sensitivity C-reactive protein is the most effective prognostic measurement of acute coronary events. *Am J Crit Care.* 2002 Sep;11(5):482-6.
37. Wanner C, Metzger T. C-reactive protein a marker for all-cause and cardiovascular mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17 Suppl 8:29-32; discussion 39-40. Review



38. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol.* 2004 Aug;29(8):439-93. Review.
39. Biasucci LM. C-Reactive Protein and secondary prevention of coronary events. *Clin Chim Acta.* 2001 Sep 15;311(1):49-52. Review.
40. Zimmermann J, Herrlinger S, Prut A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55:648-58.
41. Ökçün B, Küçüköğlü S. Karotis intima-media kalınlığı. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji* 2003;16(6):532-540
42. Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J.* 2002 Nov;144(5):753-9. Review
43. Mayet J, Stanton AV, Chapman N, Foale RA, Hughes AD, Thom SA. Is carotid artery intima-media thickening a reliable marker of early atherosclerosis? *J Cardiovasc Risk.* 2002 Apr;9(2):77-81.
44. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986; 74:1399-1406.
45. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond G. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb.* 1993;13:482-486.
46. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, Mallamaci F, Tripepi G, Malatino LS, Boger R; CREED Investigators. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Feb; 13(2):490-6.
47. Nishizawa Y, Shoji T, Maekawa K, Nagasue K, Okuno S, Kim M, Emoto M, Ishimura E, Nakatani T, Miki T, Inaba M. Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2003 Mar;41 (3 Suppl 1) :S76-9.
48. Schulte-Altendorneburg G, Droste DW, Felszeghy S, Kellermann M, Popa V, Hegedus K, Hegedus C, Schmid M, Modis L, Ringelstein EB, Csiba L. Accuracy of in vivo carotid B-mode ultrasound compared with pathological analysis: intima-media thickening, lumen diameter, and cross-sectional area. *Stroke.* 2001 Jul;32(7):1520-4.

49. Lamont D, Parker L, White M, Unwin N, Bennett SM, Cohen M, Richardson D, Dickinson HO, Adamson A, Alberti KG, Craft AW. Risk of cardiovascular disease measured by carotid intima-media thickness at age 49-51: lifecourse study. *BMJ*. 2000 Jan 29; 320 (7230) :273-8.
50. Urbina EM, Srinivasan SR, Tang R, Bond MG, Kieltyka L, Berenson GS; Bogalusa Heart Study. Impact of multiple coronary risk factors on the intima-media thickness of different segments of carotid artery in healthy young adults (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol*. 2002 Nov 1;90(9):953-8.
51. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus GV, Veglia F, Ventura A, Mancia G, Baggio G, Sampieri L, Rubba P, Collatina S, Serrotti E. Systolic and pulse blood pressures (but not diastolic blood pressure and serum cholesterol) are associated with alterations in carotid intima-media thickness in the moderately hypercholesterolaemic hypertensive patients of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study. PHYLLIS study group. *J Hypertens*. 2001 Jan;19(1):79-88.
52. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Fermo I, Foca A, Paroni R, Malatino LS. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. Creed Investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients. *J Hypertens*. 2000 Sep;18(9):1207-13
53. Ohkuma T, Minagawa T, Takada N, Ohno M, Oda H, Ohashi H. C-reactive protein, lipoprotein(a), homocysteine, and male sex contribute to carotid atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2003 Aug;42(2):355-61.
54. Papagianni A, Kokolina E, Kalovou M, Vainas A, Dimitriadis C, Memmos D. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation, malnutrition and intercellular adhesion molecule-1 in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 May;19(5):1258-63. Epub 2004 Feb 19.
55. Stompor T, Krasniak A, Sulowicz W, Dembinska-Kiec A, Janda K, Wojcik K, Tabor B, Kowalczyk-Michalek ME, Zdzienicka A, Janusz-Grzybowska E. Changes in common carotid artery intima-media thickness over 1 year in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Feb;20(2):404-12
56. Floege J, Ketteler M. Vascular calcification in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Aug;19 Suppl 5:V59-66. Review
57. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Sep;18(9):1731-40.
58. Giachelli CM. Vascular calcification mechanisms. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Dec;15(12):2959-64. Review.
59. Ketteler M, Westenfeld R, Schlieper G, Brandenburg V, Floege J. "Missing" inhibitors of calcification: general aspects and implications in renal failure. *Pediatr Nephrol*. 2005 Mar; 20(3):383-8. Epub 2004 Nov 10. Review.

60. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2001 Oct;38(4): 938-42.
61. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Oct;12(10):2131-8.
62. Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, Mehls O, Schaefer F. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation*. 2002 Jul 2;106(1):100-5.
63. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, Chertow GM. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol*. 2002 Feb 20;39(4):695-701.
64. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Kupka MJ, Manning WJ, Clouse ME, D'Agostino RB, Wilson PW, O'Donnell CJ. C-reactive protein is associated with subclinical epicardial coronary calcification in men and women: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002 Sep 3;106(10):1189-91.
65. Ketteler M. Fetuin-A and extraosseous calcification in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005 Jul;14(4):337-42. Review
66. Demetriou M, Binkert C, Sukhu B, Tenenbaum HC, Dennis JW. Fetuin/alpha2-HS glycoprotein is a transforming growth factor-beta type II receptor mimic and cytokine antagonist. *J Biol Chem*. 1996 May 31;271(22):12755-61.
67. Mathews ST, Singh GP, Ranalletta M, Cintron VJ, Qiang X, Goustin AS, Jen KL, Charron MJ, Jahnen-Dechent W, Grunberger G. Improved insulin sensitivity and resistance to weight gain in mice null for the Ahsg gene. *Diabetes*. 2002 Aug;51(8):2450-8.
68. Heiss A, DuChesne A, Denecke B, et al. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem*. 2003 Apr 11;278(15):13333-41.
69. Denecke B, Graber S, Schafer C, Heiss A, Woltje M, Jahnen-Dechent W. Tissue distribution and activity testing suggest a similar but not identical function of fetuin-B and fetuin-A. *Biochem J*. 2003 Nov 15;376(Pt 1):135-45.
70. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, Muller-Esterl W, Schinke T, Jahnen-Dechent W. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest*. 2003 Aug;112(3):357-66.

71. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, O'Neill K, Duan D, Koczman J, Westenfeld R, Jahnen-Dechent W, Chen NX. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int.* 2005 Jun;67(6):2295-304
72. Mehrotra R, Westenfeld R, Christenson P, Budoff M, Ipp E, Takasu J, Gupta A, Norris K, Ketteler M, Adler S. Serum fetuin-A in nondialyzed patients with diabetic nephropathy: relationship with coronary artery calcification. *Kidney Int.* 2005 Mar; 67(3): 1070-7)
73. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, Barany P, Wang K, Pecoits-Filho R, Stenvinkel P, Lindholm B. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2006 Jan;47(1):139-48.
74. Derici U, El Nahas AM. Vascular calcifications in uremia: old concepts and new insights. *Semin Dial.* 2006 Jan-Feb;19(1):60-8.
75. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1996 Mar;27(3):394-401
76. Ribeiro S, Ramos A, Brandao A, Rebelo JR, Guerra A, Resina C, Vila-Lobos A, Carvalho F, Remedio F, Ribeiro F. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant.* 1998 Aug;13(8):2037-40.
77. Boon A, Cheriex E, Lodder J, Kessels F. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. *Heart.* 1997 Nov; 78(5): 472-4.
78. Drolet MC, Arsenault M, Couet J. Experimental aortic valve stenosis in rabbits. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Apr 2;41(7):1211-7.
79. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation.* 1994 Aug;90(2):844-53.
80. Otto CM, Lind BK, Kitman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med.* 1999 Jul 15;341(3):142-7.
81. Kamensky G, Lisy L, Polak E, Píknova E, Plevová N. Mitral annular calcifications and aortic plaques as predictors of increased cardiovascular mortality. *J Cardiol.* 2001;37 Suppl 1:21-6
82. Allison MA, Cheung P, Criqui MH, Langer RD, Wright CM. Mitral and aortic annular calcification are highly associated with systemic calcified atherosclerosis. *Circulation.* 2006 Feb 14;113(6):861-6

83. Atar S, Jeon DS, Luo H, Siegel RJ. Mitral annular calcification: a marker of severe coronary artery disease in patients under 65 years old. *Heart*. 2003 Feb;89(2):161-4
84. Fox CS, Vasan RS, Parise H, Levy D, O'Donnell CJ, D'Agostino RB, Benjamin EJ; Framingham Heart Study. Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003 Mar 25;107(11):1492-6.
85. Coen G, Manni M, Agnoli A, Balducci A, Dessi M, De Angelis S, Jankovic L, Mantella D, Morosetti M, Naticchia A, Nofroni I, Romagnoli A, Gallucci MT, Tomassini M, Simonetti G, Splendiani G. Cardiac calcifications: Fetuin-A and other risk factors in hemodialysis patients. *ASAIO J*. 2006 Mar-Apr;52(2):150-6.
86. Hermans MM, Brandenburg V, Ketteler M, Kooman JP, van der Sande FM, Gladziwa U, Rensma PL, Bartolet K, Konings CJ, Hoeks AP, Floege J, Leunissen KM. Study on the relationship of serum fetuin-A concentration with aortic stiffness in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 May;21(5):1293-9.
87. Ix JH, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ali S, Ketteler M, Whooley MA. Association between human fetuin-A and the metabolic syndrome: data from the Heart and Soul Study. *Circulation*. 2006 Apr 11;113(14):1760-7.
88. Andreas Vychytil, Manuela Födinger, Menelaos Papagiannopoulos, Gabriele Wölfl, Walter H.Hörl, Gere Sunder-Plassmann. Peritoneal elimination of homocysteine moieties in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 1999;55:2054-2061.
89. Malnutrition-inflammation-atherosclerosis (MIA) syndrome components in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. Tonbul HZ, Demir M, Altintepe L, Guney I, Ekrem Y, Turk S, Yeksan M, Yildiz A. *Ren Fail*. 2006;28(4):287-94.

## **XI. TEŞEKKÜR**

Yetişmemde büyük emeği ve fedakarlığı olan annem ve babama,  
desteğini daima yanımda hissettiğim eşime,  
Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez hazırlanmasında destek ve değerli katkılarını  
esirgemeyen tez danışman hocam **Prof. Dr. Süleyman TÜRK**'e,  
Uzmanlık eğitimim boyunca gösterdikleri yakın ilgi ve destekten dolayı, birlikte  
çalışmaktan onur duyduğum tüm hocalarıma, asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personele,  
Anabilim Dalı Başkanımız **Prof. Ali DEMİR**'in şahsında  
teşekkürü bir borç bilirim.