T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KONYA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ARTERİYOVENÖZ FİSTÜL GELİŞİMİNDE SERUM OSTEOKALSİN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Arife BAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA/2025





T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KONYA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ARTERİYOVENÖZ FİSTÜL GELİŞİMİNDE SERUM OSTEOKALSİN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tez Danışmanı: Süleyman KARAKÖSE

Dr. Arife BAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA/2025

TEŞEKKÜR

Süreç boyunca desteğini esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Süleyman Karaköse'ye,

Tezim için yardımcı araştırmacı olmayı kabul eden ve ihtiyacım olan her an destekleri için Doç. Dr. Mustafa Cüneyt Çiçek, Doç. Dr. Çiğdem Damla Deniz, Dr. Öğr. Üyesi Abdullah Enes Ataş'a,

Tez planlamasından hasta toplaması ve sonuçların değerlendirilmesine kadar her aşamada desteğinden dolayı Prof. Dr. İbrahim Güney ve Doç. Dr. Mustafa Topal'a,

Tez planlamasından istatistik analiz ve değerlendirme aşamasına kadar ayırdığı değerli vakti ve destekleri için Doç. Dr. Muhammet Cemal Kızılarslanoğlu'na,

Sadece tez sürecinde değil mesleki ve sosyal alanda her zaman benim ve tüm asistan arkadaşlarımızın yardımına severek koşan yan dal asistanlarımız Dr. Beyza Doğan, Dr. Fatih Ergül ve Dr. Mikail Dağ'a,

Hasta toplama sürecimdeki yardımları için tıbbi sekreterimiz Zülal Bağcı'ya,

Numune toplama aşamasındaki yardımları için klinik ve poliklinik hemşirelerimize,

Tezimin fikir aşamasından sunumuna kadar her aşamada en az benim kadar heyecanlanan, maddi ve manevi olarak her an yanımda olan en büyük destekçim ve biricik eşim Kerim Yetiş Baş'a,

Ve bizi bugünlere getiren karşılığı ödenemez emekleri için ailelerimize,

Sonsuz teşekkür ederim.

Gurur duyacağınız bir hekim olmayı umuyorum.

Dr. Arife Baş

2025/Konya

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ii
İÇİNDEKİLER iii
SİMGELER VE KISALTMALAR vi
TABLOLAR DİZİNİ viii
ŞEKİLLER DİZİNİ ix
ÖZET x
ABSTRACT xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI 2
2.1.1. Tanım ve Sınıflandırma 2
2.1.2. Epidemiyoloji 3
2.1.3. Etyoloji 4
2.1.4. Tanı 4
2.1.5. Klinik 5
2.1.7. Tedavi 5
2.2. RENAL REPLASMAN TEDAVİLERİ 6
2.2.1. Hemodiyaliz 6
2.2.2. Periton Diyalizi 8
2.2.3. Renal Transplantasyon 9
2.3. ARTERİYOVENÖZ ERİŞİM YOLLARI 9
2.3.1. Santral Venöz Kateterler 9
2.3.2. Arteriyovenöz Greftler 10
2.3.3. Arteriyovenöz Fistüller 10

2.4. ARTERİYOVENÖZ FİSTÜLLER 11
2.4.1. Tanımı 11
2.4.2. Fistül Olgunlaşması ve Gelişimini Etkileyen Faktörler 11
2.4.3. Arteriyovenöz Fistül Gelişiminin Değerlendirilmesi 13
2.4.4. Arteriyovenöz Fistül Komplikasyonları 14
Juxtaanastomotik Stenoz 14
Arteriyovenöz Fistül Anevrizması 14
Steal Sendromu 15
Yara Komplikasyonları 15
Hiperdinamik Kalp Yetmezliği 15
Enfeksiyonlar 16
2.5. VASKÜLER KALSİFİKASYON VE ARTERİYEL SERTLİK 16
2.5.1. Vasküler Kalsifikasyon 16
2.5.1.1. Vasküler Kalsifikasyon Türleri 16
2.5.1.2. Vasküler Kalsifikasyon Mekanizmaları 17
2.5.1.3. Vasküler Kalsifikasyonun Belirlenmesi 18
2.5.1.4. Vasküler Kalsifikasyonun Biyokimyasal Belirteçleri 18
2.4.2. Arteriyel Sertlik 22
2.4.2.1. Nabız Dalga Analizi 24
2.4.2.2. Nabız Dalga Hızı 26
2.4.2.3. Augmentasyon Basıncı 27
2.4.2.4. Augmentasyon İndeksi 27
2.6. OSTEOKALSİN 28
2.6.1. Osteokalsin Yapısı ve Biyosentezi 28
2.6.2. Osteokalsinin Metabolik Etkileri 28
2.6.3. Osteokalsin ve Vasküler Kalsifikasyon İlişkisi 30

3. GEREÇ VE YÖNTEM 31
3.1. EVREN VE ÖRNEKLEM 31
3.2. VERİLERİN TOPLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ 31
3.3. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ 33
3.3. İZİNLER 33
4. BULGULAR 34
4.1. KATILIMCI ÖZELLİKLERİ 34
4.2. NABIZ DALGA HIZI ANALİZİ 36
4.3. BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER 36
4.4. FİSTÜL GELİŞİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 37
4.5. PRİMER FİSTÜL YETMEZLİĞİ GELİŞİMİNE GÖRE KATEGORİK VE SAYISAL PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI 38
4.6. OSTEOKALSİN DÜZEYİ VE NABIZ DALGA HIZININ KATEGORİK VERİLERE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ 43
4.7. OSTEOKALSİN, NABIZ DALGA HIZI VE DİĞER BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİN KORELASYON İNCELEMELERİ 48
5. TARTIŞMA 52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 65
7. KAYNAKLAR 67
8. ÖZGEÇMİŞ ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
9. EKLER 77

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACEİ: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

ACR: Albümin Kreatini Oranı

AER: Albümin Ekskresyon Oranı

AIx: Augmentasyon İndeksi

ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokörleri

AVF: Arteriyovenöz Fistül

AVG: Arteriyovenöz Greft

BGLAP: Kemik Gama-Karboksiglutamat Proteini

BGP: Kemik Gla Proteini

BMP -2/-4: Kemik Morfojenik Protein -2/-4

CCTA: Koroner Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi

DKB: Diyastolik Kan Basıncı

DM: Diyabetes Mellitus

ECM: Ekstraselüler Matriks

EKG: Elektrokardiyografi

FGF23: Fibroblast Growth Faktör 23

FGFR: Fibroblast Growth Faktör Reseptörü

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

HD: Hemodiyaliz

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol

MGP: Matriks Gla Proteini

MRA: Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri

NADP: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat

NADPH: İndirgenmiş Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat

NO: Nitrik Oksit

OAB: Ortalama Arter Basıncı

OIx: Ogmentasyon Basıncı

PD: Periton Diyalizi

PWA: Nabız Dalga Analizi

PWV: Nabız Dalga Hızı

RANK: Nükleer faktör-κB Reseptör Aktivatörü

RANKL: Nükleer Faktör-κB Ligand Reseptör Aktivatörü

RAS: Renin Anjiyotensin Sistemi

SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı

SGLT-2i: Sodyum-glikoz Kotransporter-2 İnhibitörü

SKB: Sistolik Kan Basıncı

SVK: Santral Venöz Kateter

VEH: Valvüler Endotel Hücreler

VİH: Valvüler İnterstisyel Hücreler

VDKH: Vasküler Düz Kas Hücreleri

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. *KBH Tanı Kriterleri* 2
Tablo 2. *KBH'nın GFR'ye Göre Sınıflandırılması* 3
Tablo 3. *KBH'nın Albuminüriye Göre Sınıflandırılması* 3
Tablo 4. Kalsifikasyonun Temel Uyarıcıları ve İnhibitörleri 19
Tablo 5. *Katılımcı Özellikleri* 35
Tablo 6. *Fistül Operasyonu Öncesinde Ölçülen Damar Çapları* 36
Tablo 7*. Nabız Dalga Analizi Sonucu Elde Edilen Verilerin Ortalama ± SS ve Ortanca (Min-Maks) Değerleri* 36
Tablo 8. *Biyokimya ve Spot İdrar Tetkik Sonuçları* 37
Tablo 9. *Primer Yetmezlik Değerlendirilmesi* 38
Tablo 10. *Primer Yetmezlik Gelişimine Göre Kategorik ve Sayısal Parametrelerin Karşılaştırılması* 42
Tablo 11. *Osteokalsin Düzeyinin Kategorik Verilere Göre İncelenmesi* 45
Tablo 12. *Nabız Dalga Hızı Düzeyinin Kategorik Verilere Göre İncelenmesi* 47
Tablo 13. *Osteokalsin ile Diğer Sayısal Verilere İlişkin Korelasyon Katsayıları ve Anlamlılık Değerleri* 49
Tablo 14*. Nabız Dalga Hızı ile Diğer Sayısal Verilere İlişkin Korelasyon Analizi* 51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hemodiyaliz İşlemi 7
Şekil 2. *Periton Diyalizi İşlemi* 8
Şekil 3. *Nabız Dalga Grafiği* 25

ÖZET

ARTERİYOVENÖZ FİSTÜL GELİŞİMİNDE SERUM OSTEOKALSİN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Arteriyo-venöz fistül (AVF) açılması ve gelişimi önemli bir süreçtir. Arteriyovenöz fistüller yüksek komplikasyon ve damar yolu erişim kaybı oranlarına sahiptir. Bu çalışmada osteokalsinin özellikle vasküler kalsifikasyon ve arteriyel sertlik üzerine olan etkileri göz önüne alarak fistül gelişiminde bir biyokimyasal belirteç olarak kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya son dönem böbrek hastalığı nedeni ile takipli, Ocak-Haziran 2024 tarihleri arasında Konya Şehir Hastanesi Kalp Damar Cerrahi Kliniğinde arteriyovenöz fistül açılan 70 katılımcı dahil edildi. Nabız dalga hızı (Pulse wave velocity-PWV) analizi ve ortalama arter basıncı ölçümü için noninvaziv ve manşet tabanlı bir yöntem sunan Mobil-O-Graph cihazı (IEM GmbH, Stolberg, Almanya) kullanıldı. Katılımcıların rutin kontrollerinde alınan kan tetkikleri analiz edildi. Serum osteokalsin seviyeleri, elektrohemilüminesans immünolojik analiz yöntemi kullanılarak belirlendi. Fistül gelişimi hastaların fistül operasyonundan sonraki altı aylık süre sonundaki ilk kontrollerinde fizik muayene ile değerlendirildi. Fistül aracılığı ile diyaliz tedavisi olamamak primer yetmezlik olarak değerlendirildi.

Bulgular: Arteriyovenöz fistül operasyonu sonrası primer yetmezlik gelişimi ile daha önceden bilinen trombüs öyküsü varlığı anlamlı düzeyde ilişkili olarak saptanmıştır **(p=0,028).** Primer yetmezlik gelişen grupta AVF gelişimi yeterli olan gruba göre boy uzunluğu daha kısa, vücut ağırlığı daha fazla olarak saptanmıştır (**p=0,033, p=0,025**). Osteokalsin düzeyleri yaş (**p=0,002**), boy uzunluğu (**p=0,035**), vücut kitle indeksi (**p=0,044**) ogmentasyon basıncı (**p=0,007**), fosfor düzeyi (**p=0,021**), fosfor ve kalsiyum değerleri çarpımı (**p=0,026**) ve parathormon düzeyi (**p<0,001**) ile ilişkili bulunurken primer yetmezlik gelişimini etkilememektedir. PWV; yaş (rho=0,612 **p<0,001**), augmentasyon indeksi (rho=0,254 **p=0,034**) ve radyal arter çapı (rho=0,410 **p=0,047**) ile pozitif korele olarak bulunurken AVF gelişimi ile ilişkisi olmadığı görülmüştür.

Sonuç: Arteriyovenöz fistüllerde primer yetmezlik gelişimi; bilinen trombüs öyküsü varlığı, boy uzunluğunun kısalması ve kilo artışı ile ilişkili olarak saptanırken osteokalsin düzeyleri ile ilişkisiz bulunmuştur. Total osteokalsin düzeylerinin son dönem böbrek hastalarında AVF için primer yetmezlik gelişimini öngörmede bir prediktif belirteç olarak kullanılması bu çalışmada yararlı bulunmamıştır.

ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECT OF SERUM OSTEOCALCIN LEVEL ON THE DEVELOPMENT OF ARTERIOVENOUS FISTULA

Objective: The creation and maturation of an arteriovenous fistula (AVF) is a critical process. Arteriovenous fistulas have high complication rates and a significant risk of vascular access loss. This study aimed to investigate the usability of osteocalcin as a biochemical marker in AVF development, considering its effects on vascular calcification and arterial stiffness.

Patients and Methods: Seventy patients with end-stage renal disease who underwent arteriovenous fistula surgery at the Cardiovascular Surgery Clinic of Konya City Hospital between January and June 2024 were included in the study. Pulse wave velocity (PWV) analysis and mean arterial pressure measurements were performed using the Mobil-O-Graph device (IEM GmbH, Stolberg, Germany), which provides a non-invasive, cuff-based method. The blood tests obtained during the participants' routine check-ups were analyzed. Serum osteocalcin levels were determined using the electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) method. AVF maturation was assessed through physical examination at the end of the six-month postoperative period. The inability to undergo dialysis via the AVF was considered primary failure.

Results: A significant relationship was found between primary AVF failure and a history of thrombosis (**p=0,028**). Patients in the primary failure group had shorter height and higher body weight compared to those with sufficient AVF maturation (**p=0,033, p=0,025**). Osteocalcin levels were found to be associated with age (**p=0.002**), height (**p=0,035**), body mass index (**p=0,044**), augmentation pressure (**p=0.007**), phosphorus level (**p=0,021**), calcium-phosphorus product (**p=0,026**), and parathyroid hormone level (**p<0,001**), but were not associated with primary AVF failure. PWV was positively correlated with age (rho=0.612, **p<0,01**), augmentation index (rho=0.254, **p=0,034**), and radial artery diameter (rho=0.410, **p=0,047**), but showed no significant relationship with AVF maturation.

Conclusion: The development of primary failure in arteriovenous fistulas was found to be associated with a history of known thrombosis, shorter height, and weight gain, whereas it was not related to osteocalcin levels. In this study, total osteocalcin levels were not found to be useful as a predictive marker for primary failure in arteriovenous fistulas among end-stage renal disease patients.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son dönem böbrek hastalığı nedenli renal replasman ihtiyacı; yaşam süresinin uzaması ile diyabet, hipertansiyon gibi renal yetmezlikle sonuçlanabilecek kronik hastalıkların artışına bağlı olarak dünya çapında ciddi oranlarda artış göstermiştir (1). Hemodiyaliz (HD) renal replasman tedavileri arasında en yaygın tedavi yöntemi olma özelliğini günümüzde de korumakta ve uzun vadeli damar yolu erişim ihtiyacını gündeme getirmektedir. Hemodiyaliz için kullanılan damar yolu erişim yöntemleri arasında ilk ve en güvenilir tercih olarak arteriyovenöz fistül (AVF) tercih edilmektedir (2). Uzun yıllardır kullanılmasına rağmen AVF'ler yüksek primer yetmezlik ve damar yolu erişim kaybı oranlarına sahiptir. Primer yetmezlik gelişimi durumunda damar yolu açıklığını sağlamak için ek cerrahi müdahaleler veya yeni AVF oluşturulması gündeme gelmekte bu durum ülkeler için ekonomik, hastalar için psikososyal yük oluşturmaktadır. AVF için primer yetmezliği öngörebilecek biyokimyasal belirteçler üzerine çalışmalar sürmektedir ancak halen etkin kullanılabilecek bir belirteç saptanamamıştır (3).

Son yıllarda kemik kaynaklı ve kemik metabolizması üzerine etkileri bilinen protein yapılı bir hormon olan osteokalsinin enerji, üreme, arteriyel sertlik ve vasküler kalsifikasyon mekanizmaları üzerine olan etkileri kanıtlanmıştır (4). Çalışmamızda osteokalsinin özellikle arteriyel sertlik ve vasküler kalsifikasyon üzerine olan etkilerini göz önüne alarak fistül gelişimine etkisi olup olmadığını incelemek ve fistül gelişimi için bir prediktif belirteç olarak kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.1.1. Tanım ve Sınıflandırma

Kronik böbrek hastalığı (KBH), etiyolojik nedenlerden bağımsız olarak en az üç aydır mevcut olan böbrek yapı veya işlev anormalliği olarak tanımlanabilir. KBH tanımı birçok farklı böbrek hasarı belirteci içermesine rağmen sınıflandırma glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve albuminüri miktarına göre yapılır (1). Tablo 1'de KBH tanı kriterleri, Tablo 2'de kronik böbrek hastalığının GFR'ye göre sınıflandırılması ve Tablo 3'te kronik böbrek hastalığının albüminüri miktarına göre sınıflandırılması özetlenmiştir.

Tablo 1. *KBH Tanı Kriterleri*

(Aşağıdakilerden herhangi birinin en az 3 ay süreyle mevcut olması)

Renal Hasar Belirteçleri (Bir veya daha fazlasının birlikte bulunması)	• Albuminüri (ACR≥ 30 mg/g (≥ 3mg/mmol)) • İdrar Sediment Anomalileri • Persistan Hematüri • Elektrolit Bozukluğu ve Tübüler Hastalıklara Bağlı Diğer Anomaliler • Histolojik Olarak Tanımlanmış Anomaliler • Görüntüleme Yöntemleri ile Saptanmış Anormallikler • Renal Transplantasyon Öyküsü
Azalmış GFR	• GFR<60 ml/dk/1,73 m² (GFR sınıflamasına göre G3a-G5)

ACR: Albümin kreatinin oranı, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, ml:mililitre, dk:dakika, m^2:metrekare, mg:miligram, mmol:milimol

Tablo 2. *KBH'nın GFR'ye Göre Sınıflandırılması*

Evre	**GFR (ml/dk/1.73 m²)**	**Terimler**
G1	≥ 90	Normal/Yüksek
G2	60-89	Hafif Azalma
G3a	45-59	Hafif-Orta Derece Azalma
G3b	30-44	Orta-Ciddi Derece Azalma
G4	15-29	Ciddi Derecede Azalma
G5	<15	Son Dönem Renal Yetmezlik

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, m^2: metrekare, ml:mililitre, dk:dakika

Tablo 3. *KBH'nın Albuminüriye Göre Sınıflandırılması*

	AER	**ACR (yaklaşık hesaplanan)**		
Evre	**(mg/24sa)**	mg/mmol	mg/g	**Terimler**
A1	<30	<3	<30	Normal/Hafif artış
A2	30-300	3-30	30-300	Orta Seviyede Artış
A3	>300	>30	>300	Ciddi Derecede Artış

ACR: Albümin Kreatinin Oranı, AER:Albümin Ekskresyon Oranı, mg:miligram, sa:saat, mmol: milimol, g: gün

2.1.2. Epidemiyoloji

2017 yılında, tüm yaşlara yönelik yapılan Küresel Hastalık Yükü, Yaralanmalar ve Risk Faktörleri Çalışmasında 697,5 milyon (649,2-752,0) KBH vakası olduğu saptanmış ve %9,1 (%8,5-%9,8) küresel prevalans bulunmuştur. 2019 yılında 1,43 milyon kişi KBH nedeniyle hayatını kaybetmiştir. KBH, yaşlanma ve risk faktörlerinin (diyabet ve hipertansiyon dahil) artan yükü nedeniyle 1990-2019 yılları arasında önde gelen ölüm nedenleri arasında 19. sıradan 11. sıraya yükselmiştir ve bu faktörlerin tümü KBH' den kaynaklanan ölümlerin yarısından fazlasına katkıda bulunmaktadır (1).

2021 yılı itibari ile dünya çapında yaklaşık üç milyon son dönem böbrek hastası sürekli olarak hemodiyalize bağımlıdır. Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan kişi sayısı 2018 sonu itibariyle 785.000'i aşmıştır ve bu sayılardaki istikrarlı artış devam etmektedir. Ülkemizde ise KBH ve eşlik eden hastalıkların prevalansını inceleyen CREDIT çalışmasında, yetişkin nüfusta KBH

prevalansının %15,7 olarak belirlendiği rapor edilmiştir. Bu hastaların yaklaşık üçte birinin evre 3-5 KBH hastası olduğu saptanmıştır. Bu veriler, KBH'nın ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu olduğunu göstermektedir (5,6).

2.1.3. Etyoloji

KBH saptandığında etyolojisinin belirlenmesi hastalık yönetiminde hastaya özel yaklaşımı değiştirmesi nedeni ile ciddi önem arz etmektedir. KBH doğuştan ve genetik nedenlere bağlı olabilmekle beraber bazı sistemik hastalıklara sekonder olarak da gelişebilir. Dünya çapında KBH'nın en sık nedeni diyabet ve hipertansiyondur. Tip 2 diyabetes mellitus (DM) tanı anında, Tip 1 DM 'de ise tanıdan 5 yıl sonra KBH için tarama önerilmektedir. Kardiyovasküler hastalık (KVH) varlığı da KBH için yüksek risk oluşturmaktadır (1).

İleri yaş, sigara kullanımı, obezite, sedanter yaşam tarzı, genetik yatkınlık KBH gelişimi için risk faktörlerindendir. DM, hipertansiyon, sistemik lupus eritomazozus, sistemik vaskülitler, miyelolenfoproliferatif hastalıklara sekonder glomerülonefritler, polikistik böbrek hastalığı, obstrüktif üropati, vezikoüretral reflü, renal amiloidoz ve ilaç ilişkili nefropati gelişmiş ülkelerde SDBH'nın en yaygın nedenlerindendir. Gelişmekte olan ülkelerde ise enfeksiyonlar ve kronik piyelonefrit tedavisiz kalıp tübülointerstisyel fibrozis ve nefroskleroza yol açarak SDBH nedeni olarak daha sık görülmektedir. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı da SDBH'nın nadir nedenlerinden biri olarak görülmektedir (6).

2.1.4. Tanı

Yüksek ACR, hematüri veya düşük GFR tesadüfi olarak tespit edildikten sonra böbrek hasarı varlığını doğrulamak için testlerin tekrarlanması önerilmektedir. Kronikliğin değerlendirilmesi için en az 3 ay süre ile var olan geçmiş düşük GFR değerlerinin varlığı, geçmiş albuminüri ve proteinüri ölçümleri yol göstericidir. Bunun yanında böbrek boyutlarında küçülme ve kortikal kalınlıkta azalmayı destekleyen görüntüleme bulguları, fibrozis ve atrofi gibi patolojik buğuların varlığı da KBH tanısı için destekleyicidir (1).

Tıbbi geçmiş, klinik bağlam, kişisel öykü ve aile öyküsü, sosyal ve çevresel faktörler, ilaçlar, fizik muayene, laboratuvar ölçümleri, görüntüleme ve genetik sonuçlar, patolojik incelemeler beraber değerlendirilerek etyolojiye yönelik değerlendirme yapılması önerilmektedir (1,7).

2.1.5. Klinik

KBH'nın ilerleyici seyri, glomerüler filtrasyon hızında SDBH'na doğru sürekli bir düşüşle ilişkilidir. KBH'nın tüm komplikasyonları, GFR ve albuminüri kategorileri ilerledikçe katlanarak artmaktadır. Benzer şekilde KBH komplikasyonları için mutlak risk, özellikle KVH, kalp yetmezliği ve ölüm oranı olmak üzere neredeyse her aşamada yaşlı yetişkinlerde genç yetişkinlere göre daha yüksektir (1,8,6,9).

Kronik böbrek hastalığı bulunan bireylerde artan inflamasyon ve oksidatif stresin kardiyovasküler mortalite ile ilişkilendirildiği gösterilmiş, KBH'nın ilerleyen evrelerinde inflamasyon düzeyinin arttığı sonucuna varılmıştır (9).

2.1.7. Tedavi

Yaşam tarzı değişiklikleri, tütün kullanımının kısıtlanması, kilo kontrolü, fiziksel egzersiz, dengeli beslenme; sodyum, fosfat, potasyum ve protein alımının kişiye göre düzenlenmesi, sistolik kan basıncı (SKB)'nın 120 mmHg ve altında tutulması, glisemik kontrol, uygun hastalara renin anjiyotensin sistemi (RAS) inhibitörleri kullanımı, sodyum-glikoz cotransporter-2 inhibitörleri (SGLT-2i), mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA), serum bikarbonat değerinin 18 mmol/l'den daha yüksek tutulması, aneminin tedavi edilmesi, ürik asit kontrolü, statin bazlı tedavilerle lipidemi kontrolü gibi hastaya özel yaklaşımlar ile kronik sürecin ilerlemesinin durdurulması veya yavaşlatılması hedeflenmektedir (1).

Proteinüri, KBH ilerleyişini etkileyen önemli bir unsur olarak kabul edilmektedir ve bu durumun azaltılması, hastalığın seyrini yavaşlatmak veya durdurmak açısından kritik bir öneme sahiptir. RAS inhibitörleri, yani anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB) ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ), proteinüriyi azaltarak KBH'nın ilerlemesini yavaşlatmaktadır (9).

KBH'nin beşinci aşaması olan SDBH renal replasman tedavilerini gerektirir. Genellikle GFR 5-10 ml/dk düzeyinde iken alifatik aminler, fenoller ve guanidin gibi toksik moleküllerin atılamaması nedeni ile ortaya çıkan üremik sendrom bulantı ve kusma, iştahsızlık, kaşıntı, anormal tat duyusu, uyku hali, mental küntlük gibi semptomlar ile cilt solukluğu, kanama eğilimi, ağız kokusu, nörolojik defisitler, hipervolemi, perikardit, serozit, anoreksi, dirençli elektrolit bozuklukları, kan basıncının kontrol edilememesi gibi bulgular ile ortaya çıkabilir. Bazı hastalarda semptomlar GFR 5 mL/dk/1,73 m²'ye kadar tolere edilebilirken, bazı hastalarda ise GFR 20 mL/dk/1,73 m² seviyelerinde dahi semptom ortaya çıkabilir. Bu klinik tablo geliştiğinde RRT planlanmalıdır. Renal replasman tedavileri (RRT)'ni günümüzde hemodiyaliz, periton diyalizi (PD) ve renal transplantasyon oluşturmaktadır (6,7).

2.2. RENAL REPLASMAN TEDAVİLERİ

Günümüzde HD, PD ve transplantasyon olmak üzere üç çeşit RRT uygulanmaktadır. Böbrek yetmezliği geri döndürülebilir nedenlerle oluşmuşsa, böbrek fonksiyonları düzelene kadar genellikle HD veya nadiren PD uygulanmakta ve böbrek nakli ön planda düşünülmemektedir. Ancak, böbrek fonksiyonları geri dönüşsüz şekilde bozulan hastalarda, tedavi seçeneklerinden biri olarak RRT seçenekleri arasında karar verilirken hastanın klinik durumu, yaşam koşulları ve kişisel tercihleri de dikkate alınmaktadır. Yaşam süresi, yaşam kalitesi ve maliyet açısından en uygun tedavi genellikle böbrek nakli olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle, tüm hastalar nakil açısından değerlendirilip bilgilendirilmesi önerilmektedir. HD ve PD arasında yaşam süresi ve maliyet açısından belirgin bir fark bulunmamakla birlikte, tedavi yöntemlerindeki farklılıklar nedeniyle yaşam kaliteleri farklı olabilmektedir. Bu farklılıklar, tedavi modalitelerinin hastanın yaşam kalitesini nasıl etkilediğini göz önünde bulundurarak uygulanmaktadır (7).

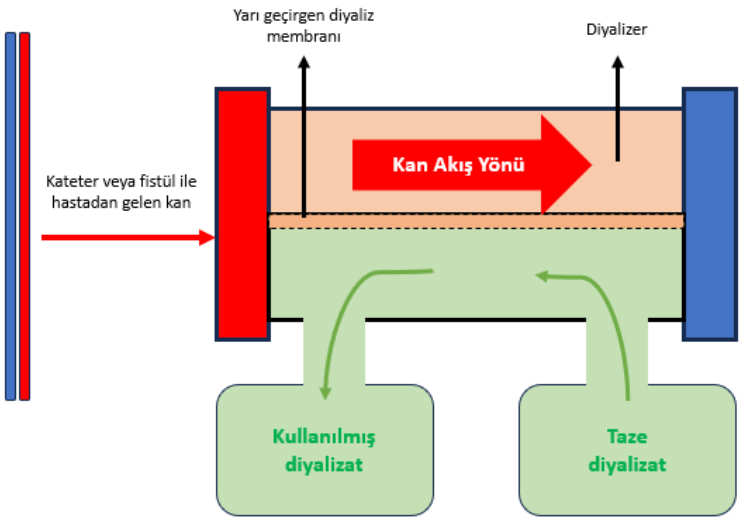
2.2.1. Hemodiyaliz

Hemodiyaliz, dünya çapında SDBH için en yaygın olarak kullanılan renal replasman tedavi modalitesidir. Dr. Willem Kolff'un geliştirdiği yapay böbrek cihazı ile ilk kez 1943 yılının mart ayında Hollanda'da klinik olarak başarılı bir şekilde uygulanmıştır.

ABD'de uzun süreli hemodiyaliz, böbrek yetmezliği tedavisinde kullanılan sürekli bir yöntem olarak kronik böbrek hastalığı tedavisinin %60'ından fazlasını oluşturmaktadır ve yaklaşık 500.000 hastayı etkilemektedir (7,10,11,3,12).

Hemodiyaliz işlemi sırasında, kanda biriken üremik maddeler ve fazla su vücuttan uzaklaştırılır. Üremik toksinler, difüzyon ve konveksiyon yöntemleriyle temizlenirken, fazla su ultrafiltrasyon yöntemiyle vücuttan atılır. Hemodiyaliz sırasında, gerekli miktarda kanın (200-500 mL) damardan çekilebilmesi için arteriyovenöz fistül (AVF), arteriyovenöz greft (AVG) veya santral vene yerleştirilen çift lümenli kateter kullanılır. AVF ve AVG genellikle kronik böbrek hastalarında tercih edilirken, kateterler akut tedavilerde veya AVF hazırlığı yapılmamış kronik hastalarda kullanılır. (7).

Hemodiyaliz sırasında, AVF varlığında genişlemiş vene iki iğne yerleştirilir veya çift lümenli kateter kullanılır. Bir iğne kanı damardan alarak hemodiyaliz cihazına yönlendirir. Cihaz, belirli bir solüt konsantrasyonuna sahip diyalizat sıvısını (300-800 mL/dk) alır ve bu sıvı, kılcal borucuklardan oluşan sentetik bir yarı geçirgen zar aracılığıyla kanla temas eder. Üre ve kreatinin gibi yüksek konsantrasyondaki toksinler difüzyon yoluyla temizlenirken, fazla su yarı geçirgen zara uygulanan negatif basınçla uzaklaştırılır. Kan vücut dışına alındığı için pıhtılaşmayı önlemek amacıyla heparin kullanılır (7). Hemodiyaliz işleminin şematik gösterimi Şekil 1'de yer almaktadır.

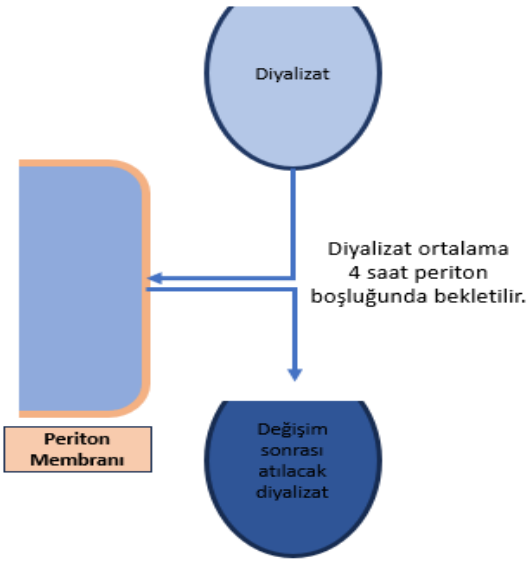


Şekil 1. Hemodiyaliz İşlemi

2.2.2. Periton Diyalizi

Periton diyalizi, peritonu doğal bir diyaliz membranı olarak kullanarak, üremik toksinlerin ve fazla sıvının vücuttan uzaklaştırılmasını sağlar. Üremik toksinler difüzyon yoluyla diyaliz sıvısına geçerken, glukoz veya diğer osmotik maddeler aracılığıyla oluşturulan ozmotik basınç sayesinde fazla sıvı çekilir. Bu yöntemde, hemodiyalizde kullanılan yapay diyaliz membranı yerine, doğal periton zarı görev yapar. Periton diyalizi, akut ve kronik böbrek hastalıklarının tedavisinde kullanılmakta olup, genellikle hasta tarafından sterilite kurallarına uygun şekilde ev ortamında uygulanır. Periton zarı üzerinde çok küçük (4-6 Å), orta (40-60 Å) ve geniş (100-200 Å) olmak üzere üç farklı boyutta por bulunur. Bu porlar, madde alışverişinin gerçekleşmesini sağlamaktadır. Periton diyalizi solüsyonları, kateter aracılığıyla periton boşluğuna verilir. Kateterler, genellikle diyaliz tedavisine başlamadan yaklaşık üç hafta önce yerleştirilir (7).

PD'nin evde yapılabilmesi, hemodinamik açıdan hastaları etkilememesi, daha serbest sıvı alımı imkanı sağlaması ve kalan böbrek fonksiyonlarının HD'ye göre daha uzun süre korunması gibi avantajları bulunmaktadır. Ancak, peritonit riski, uzun dönemde yüksek glukoz konsantrasyonuna maruz kalmanın periton membranının yapısını bozması ve protein malnütrisyonu gibi olumsuz etkileri de bulunmaktadır. (7). Periton diyalizi işlemi Şekil 2'de şemasal olarak gösterilmiştir.



Şekil 2. *Periton Diyalizi İşlemi*

2.2.3. Renal Transplantasyon

Böbrek transplantasyonu, neredeyse tam bir fonksiyon geri kazanımı sağlar ve SDBH'nın en etkili tedavi yöntemi olarak bilinmektedir. Transplant böbrek yakın akrabalardan temin edilse dahi rejeksiyon ihtimali varlığını korur. Allogreft nakli, yeni organa ihtiyaç duyan hastaların yalnızca %10'u için mümkündür (6,7).

2.3. ARTERİYOVENÖZ ERİŞİM YOLLARI

Böbrek yetmezliğinin hemodiyaliz ile etkin bir şekilde tedavi edilebilmesi, genellikle haftada birkaç kez kan değişimi yapılmasını sağlayacak güvenilir bir damar erişimine dayanır. Günümüzde, hemodiyaliz için damar erişimi sağlamak amacıyla üç ana yöntem kullanılmaktadır. Bunlardan biri AVF'dir. Hastanın üst kolunda veya ön kolunda bir arter ve bir ven cerrahi olarak doğrudan birbirine bağlanır. AVF genellikle en uzun ömürlü ve en güvenilir damar erişim yöntemlerinden biri olarak kabul edilir. İkinci bir tercih olarak AVG, eğer AVF oluşturulması mümkün değilse veya uygun değilse, bir arter ve veni bağlamak için sentetik bir greft kullanılmasına dayanır. Üçüncü seçenek olarak santral venöz kateterler (SVK) hemodiyaliz başlangıç aşamasında veya kısa süreli olarak kullanılabilir. Bu kateter, büyük bir venin içine yerleştirilir ve genellikle geçici durumlar için kullanılır çünkü uzun süreli kullanımı primer yetmezlik riski taşır. (12).

2.3.1. Santral Venöz Kateterler

SVK'lar hem kısa süreli hem de uzun süreli vasküler erişim sağlamak için kullanılmaktadır. Kısa süreli SVK'lar genellikle hastane içi kullanım için tasarlanmış, nispeten sert malzemelerden yapılmakta ve kısa süreli kullanımda tercih edilmektedir. Kalıcı SVK'lar, daha uzun süreli kullanım için tasarlanmış olup, poliüretan-polikarbonat kopolimer veya silikon gibi materyallerden üretilmektedir. Cilt altına yerleştirilir ve sağ atriyuma kadar ilerler. Ancak, uzun süreli SVK kullanımı birçok komplikasyon riski taşır. Enfeksiyonlar görülen en sık komplikasyon olup katetere lokalize olma veya kan dolaşımında ortaya çıkma yolu ile kendini gösterebilmektedir. Enfeksiyonlar hastane yatışlarında artma ve intravenöz antibiyotik tedavi ihtiyacı nedeni ile yaşam kalitesinde düşüş ile ilişkilendirilmektedir. Tünelli kateter kullanan

hastalarda, septisemiden ölüm riski greft veya fistül kullanan hastalara göre yaklaşık yedi kat daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu durum, uzun süreli kateterlerin potansiyel olarak daha yüksek mortalite riski taşıdığını göstermektedir (12,11).

Kateterin etrafında fibrin kılıf oluşumu veya tromboz, kateterin işlevsiz hale gelmesine neden olabilmektedir. Bu durum, kateterin devam eden kullanımı için tekrarlanan müdahaleler gerektirmekte ve bu müdahaleler genellikle değişken başarı oranlarına göstermektedir. İlk yıl içinde kateter trombozu ve kateter çıkarılma oranları sırasıyla %91 ve %52 olarak tahmin edilmektedir. SVK'lar ayrıca santral ven stenozuna neden olabilmekte, bu da gelecekteki hayat kurtarıcı AVF veya SVK erişimlerinin başarısını sınırlamayı gündeme getirmektedir (12).

2.3.2. Arteriyovenöz Greftler

AVG, AVF seçeneği bulunmayan, yüzeysel veni olmayan, diyabetik ya da yaşlı olup uygun damar yolu olmayan, damar yolu hasar görmüş ve yeni bir damar yolu ihtiyacı ile başvuran hastalarda tercih edilebilir. AVG genellikle üst ekstremiteye yerleştirilirken, daha nadir olarak alt ekstremiteye de uygulanabilir (13).

2.3.3. Arteriyovenöz Fistüller

AVF bir arterin cerrahi yöntemle bir vene anastomoz yapılması ile oluşturulur. Bu işlem, arteriyelizasyon sürecini başlatarak venöz çıkışın genişlemesine neden olur ve fistülün hemodiyaliz amacıyla kanüle edilmesini mümkün kılar. Transplantasyon veya PD düşünülmeyen hastalar için HD gereksinimi doğmadan birkaç ay önce, dominant olmayan kolda, tercihen radyal arter ve sefalik venin birleşimiyle AV fistül oluşturulur. Bu işlem, sefalik vene yüksek kan volümü akışı sağlamak amacıyla yapılır. Vasküler erişim disfonksiyonu önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir ve sağlık hizmeti sağlayıcıları için büyük bir ekonomik yük oluşturmaktadır (10,11,7).

2.4. ARTERİYOVENÖZ FİSTÜLLER

2.4.1. Tanımı

1966 yılında cerrahi olarak Kenneth Charles Appell tarafından ilk kez oluşturulan AVF kullanımına Brescia ve arkadaşları öncülük etmiştir. O tarihten bu yana, bu alanda önemli bir gelişme kaydedilmemiştir. Brescia-Cimino radyosefalik AVF, yarım yüzyıldan fazla bir süre geçmesine rağmen, otojen AVF oluşturulması için hala tercih edilen bir prosedür olarak kullanılmaktadır (12,3,14).

Uluslararası kılavuzlar SDBH olanlar için damar yolu erişiminde, mortalite azalması ve kateterle ilişkili komplikasyonlardan kaçınma imkanı sunması nedeni ile AVF önermektedir (2,15,14).

AVF, AVG veya SVK ile karşılaştırıldığında daha düşük tromboz, enfeksiyon, açıklığı korumak için yapılan müdahaleler ve genel mortalite oranları nedeniyle tercih edilen vasküler erişim türüdür. AVF'nin primer yetmezlik oranları %20 ila %60 arasında değişmektedir ve genellikle erken tromboz veya olgunlaşma başarısızlığının bir sonucu olarak ortaya çıkar. Sağkalımını iyileştirme stratejileri arasında kısa süreli anti-trombosit tedavi ve uygun olmayan anatominin ultrason ile ameliyat öncesi tanımlanması yer almaktadır (15,10,14).

2.4.2. Fistül Olgunlaşması ve Gelişimini Etkileyen Faktörler

AVF'nin kullanılabilmesi için damar yolu olgunlaşması şarttır. Fistül olgunlaşması, hemodiyaliz için düzenli kanülasyona ve yeterli kan akışına izin verecek kadar damar duvarının kalınlaşması ve damarın genişlemesi sürecini kapsayan dinamik bir yeniden şekillenme sürecidir. Bu süreç, fistülün etkin bir şekilde çalışabilmesi için kritik öneme sahiptir (12,2).

AVF olgunlaşması sırasında nitröz oksit salınımı, elastinin parçalanması gibi olayların gerçekleşmesi ile vasküler oluşum kolaylaşmakta ve drene eden venin genişlemesi sağlanmaktadır. Anastomoz yapan arterde kan akışı önemli ölçüde artmakta (64 ml/dk olan radyal arter kan akışı 10 kat, 220 ml/dk kan akışı olan brakiyal arter kan akışı 1000 ml/dk'nın üzerine çıkar), ve ven duvarı düzenli kanülasyona izin verecek şekilde kalınlaşmaktadır. Venöz çıkış yolu yüksek basınç, shear stres ve

oksijen açısından zengin bir ortama maruz kalır. Bu süreç, düz kas hücrelerinin (VDKH) proliferasyonu, ekstraselüler matriksin (ECM) bozulması ve yeniden düzenlenmesi ile immün regülasyon mekanizmalarını tetikler. Bunun sonucunda, venöz duvar kalınlaşır ve lümen genişler, bu da venöz arteriyelizasyon olarak adlandırılan bir dönüşümü başlatır. Bu yapısal değişiklikler, kan akışında artış sağlayarak AVF'nin olgunlaşmasına zemin hazırlar (14,2).

Erken tromboz, yetersiz kan akışı, yetersiz klirens, güvenilir olmayan kullanımın bir kombinasyonu klinik olgunlaşma eksikliğine işaret eder. Otuz yedi çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde klinik olgunlaşmanın gerçekleşmeme oranı %23 olarak saptanmıştır. İki büyük randomize klinik çalışma bu riski sırasıyla %47 ve %62 olmak üzere çok daha yüksek olarak saptamıştır (10,16,2).

Fistül olgunlaşma başarısızlığı, bir dizi altta yatan faktörden etkilenir. Bu faktörler arasında hasta yaşı, kan damarı boyutu, kan akışı, damar remodeling sürecinin kapsamı ve diabetes mellitus ile kardiyovasküler hastalık gibi komorbiditelerin varlığı bulunur. AVF oluşturulurken hastalar genellikle evre 5 KBH veya SDBH aşamasındadır. Bu durum damarların üremik ortamdan etkilenmesine yol açar. Ayrıca, SDBH hastalarında yaygın olarak görülen hipertansiyon, damarların sürekli yüksek kan basıncıyla karşılaşmasına neden olur. Bu etkenler damar sağlığını bozarak arteriyel sertleşme, damar kireçlenmesi, ateroskleroz riskinde artış ve vasküler onarımın zayıflaması gibi sorunlara katkıda bulunur (15,12).

Patolojik düzeyde, fistül olgunlaşma başarısızlığı genellikle uygunsuz neointimal hiperplazi ve uygunsuz içe ve dışa doğru yeniden şekillenmeye yol açan vasküler hasardan kaynaklanabilmektedir. AVF olgunlaşma başarısızlığı genellikle enfeksiyon, tromboz ve santral ven stenozu gibi durumlarla ilişkilidir. Bu kısıtlılıklar hastaların uzun süre SVK kullanmak zorunda kalmasına neden olabilir (12,17,14,11).

Biyolojik düzeyde, AVF olgunlaşmasındaki başarısızlık genellikle birkaç faktörden kaynaklanır. Bunlar arasında hemodinamik hasar, özellikle laminer olmayan akımın neden olduğu hasar, cerrahi işlem ve/veya vasküler duvar shear stres yer alır. Bu faktörler, genellikle vasküler duvarda meydana gelen hasar nedeniyle ortaya çıkan juxtaanastomotik stenozla ilişkilidir. Juxtaanastomotik stenoz, fistülün verimli bir

şekilde olgunlaşmasını engelleyerek, tedavi sürecinde komplikasyonlara yol açabilir (12,15).

Klinik olgunlaşmayı daha iyi anlamak ve zamanında müdahaleye olanak sağlamak için başarısızlık riski taşıyan fistülleri erken tespit etmek büyük önem taşımaktadır. Ameliyat sonrası dönemde rutin bakımın bir parçası olarak akış, çap ve derinliğin ölçülmesi artık klinisyenlere karar vermede rehberlik etmek için makul görünmektedir. Öngörülen yardımsız olgunlaşma olasılığına dayanarak olgunlaşmayı kolaylaştırmak için zamanında müdahale (anjiyoplasti, kollateral ven oklüzyonu vb.) veya yeni bir fistülün erken planlanması santral venöz katetere maruziyeti azaltabilir (18).

2.4.3. Arteriyovenöz Fistül Gelişiminin Değerlendirilmesi

Fistül matürasyonunun değerlendirilmesi için standart kriterler bulunmamakta ve pek çok farklı görüş olgunlaşma için farklı şartları kabul etmektedir. Klinik olgunlaşma için kullanılan standartlardan biri altılar kuralıdır. Bu kurala göre olgun bir fistül en az 600 ml/dk kan akışına sahip olmalı, en az 6 mm çapa ulaşmalı, cilt yüzeyinde 6 mm veya daha az derinliğe ulaşmalıdır. Robin ve arkadaşlarının 2018 de 10 hastada yaptığı bir çalışmada altılar kuralının önerilerini de içine alan birinci gün, 2 ve 6 hafta sonra gerçekleştirilen ayrıntılı ultrasonografik ölçümlerin %75 inde fistül olgunlaşmasının nasıl öngörülebileceğini açıklanmıştır. Fistül kan akışı ve çapları değerlendirildiğinde 85. persentildeki fistül kan akışı ve çapındaki artışlar, 15. persentil ile kıyaslandığında yardımsız klinik olgunlaşma olasılığında dört kat veya daha fazla artışla ilişkilendirilmiştir. Ulusal Diyabet ve Sindirim ve Böbrek Hastalıkları Enstitüsü Hemodiyaliz Fistül Olgunlaşması çalışmasına göre ise olgunlaşma; dört ardışık diyaliz seansında ortalama makine kan pompalama hızının 300 ml/dk veya daha fazla olması veya dört haftalık bir süre boyunca gerçekleştirilen diyaliz seanslarının en az %75'inde iki iğneli fistül kullanılarak tek havuz Kt/V değerinin 1,4 veya üzerinde ölçülmesidir. Literatürdeki diğer çalışmalara göre, olgun AVF'ler için minimum akış hızı olarak 300 mL/dk ile 400 mL/dk arasında daha düşük değerler önerilmektedir. Genel olarak akış ve olgunlaşma arasındaki ilişki 500 ml/dk ve 1200 ml/dk kan akımları arasında doğru orantılı iken derinlik ve çapa göre değişmektedir. Bu ölçümlerin genel tahmin değeri orta düzeyde kabul edilmiştir. KDOQI 2024 rehberine göre, AVF fonksiyonunun

değerlendirilmesi, kol, göğüs, boyun ve yüz bölgelerinin fiziksel muayenesi ile başlar, AVF hattının tamamının palpasyonu, kolun kaldırılması, nabız ve şişlik gibi anormalliklerin incelenmesi ve nabız güçlendirme testlerinin uygulanmasını içerir (1,2,19,14,11,18).

2.4.4. Arteriyovenöz Fistül Komplikasyonları

Literatürdeki çalışmalara göre on iki aylık süre boyunca primer yardımsız fistül açıklığı oranı yaklaşık %40'tır. Tromboz, stenoz ve zayıf kan akışı gibi sorunlar, fistülün klinik olarak olgunlaşmamasına neden olabilir. Bu durumlar, fistülün yeterli performans göstermesini engelleyebilir. Fistüllerin yaklaşık %70-86'sı, olgunlaşmayı sağlamak ve işlevini sürdürebilmek için fistül oluşumundan sonraki ilk yıl içinde hasta başına yılda iki veya üç müdahaleye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu müdahaleler, fistülün optimal performansını sağlamak ve olgunlaşma sürecindeki potansiyel komplikasyon ve yetmezlik durumlarını yönetmek amacıyla yapılır (12,14).

Juxtaanastomotik Stenoz

Fistüllerde tipik olarak, neointimal hiperplazi nedeniyle anastomozda ve çevresindeki damarda daralma görülür. VDKH'ler, fibroblastlar, miyofibroblastlar ve kemik iliği kaynaklı hücreler gibi farklı hücre türleri intimada birikerek stenoz sürecini başlatır. Bu hücre birikimi, ECM aşırı birikimine, inflamatuar hücrelerin infiltrasyonuna ve hücreler arası etkileşimlerin artmasına neden olur. Bu olaylar, sonuç olarak, aşırı içe doğru yeniden şekillenme ve AVF darlığı ile sonuçlanır. Bu daralma, juxtaanastomotik stenoz olarak bilinir. Juxtaanastomotik stenoz, anastomotik stenoz ve arteriyel stenozu da içeren daha geniş bir terim olan perianastomotik stenozun bir parçasıdır. Perianastomotik stenoz, fistülün etkin bir şekilde çalışmasını engelleyebilecek daralmaları kapsar (12,14,11).

Arteriyovenöz Fistül Anevrizması

AVF'lerde hem gerçek hem de psödo anevrizmal değişiklikler gelişebilmektedir. Psödo-anevrizma, lokal olarak hematomla sonuçlanan vasküler duvar hasarından

kaynaklanır. Gerçek anevrizma ise damar duvarındaki zayıflama ve genişleme sonucu oluşan şişkin bir alanı ifade etmektedir (12).

AVF anevrizması için ortak bir tanım hala tartışmalıdır. Bazı tanımlar, anevrizmanın venöz çapta iki kattan fazla bir artış olarak kabul edilmesini savunurken, diğerleri bu artışın üç kattan fazla olması gerektiğini önermektedir. Kullanılan tanıma bağlı olarak, fistüllerde anevrizma oluşma oranları %43 ile %60 arasında değişmektedir. Birçok vasküler anevrizma iyi huyludur, stabil kalır ve hastalar genellikle asemptomatiktir. Bu hastalar, büyük, kıvrımlı ve kozmetik olarak şekil bozan bir fistüle sahip olmalarına rağmen sorunsuz bir şekilde diyalize girebilmektedirler. Ancak, bazı fistüllerde genişleyen anevrizmalar, rüptür riski taşıyabilir ve bu durum acil revizyon veya ligasyon gerektirmektedir. AVF anevrizma rüptür oranları, %0,8 ile %5,6 arasında değişmektedir. Bu nedenle, AVF'ler zaman içinde küçük ama önemli bir yırtılma riski ile birlikte önemli oranlarda mekanik arızaya eğilimlidir (12).

Steal Sendromu

Genellikle önceden var olan periferik vasküler hastalık varlığında distal uzuvdan kan şantı olduğunda gelişmektedir. Arter ve ven birleşim bölgesinin aşağısında kalan dokularda yetersiz kan akışı ve iskemi ile sonuçlanmaktadır (12).

Yara Komplikasyonları

Cerrahi prosedürden kaynaklanan yara komplikasyonlarıdır. Kullanılan cerrahi tekniğe göre yara komplikasyonu oranları farklılık gösterebilir. Uzun insizyon ve operasyon uzunluğu yara ile ilgili komplikasyon riskini artıran ana faktörlerdendir. İnsizyon ve operasyon süreci kısaldığında hematom oluşumu, cerrahi yara enfeksiyonu vb. komplikasyon oranlarının azaldığı gösterilmiştir (12,20).

Hiperdinamik Kalp Yetmezliği

Fistül oluşturulması sonrasında artan kalp debisinden kaynaklanan aşırı iş yükü, kalp yetmezliğine neden olabilmektedir. Arteriyovenöz fistül nedeni ile gelişen

hiperdinamik kalp yetmezliği bulguları fistül ligasyonu sonrasında gerileme gösterebilmektedir (12,21).

Enfeksiyonlar

AVF kullanan hastalarda damar yolu enfeksiyonu oranı, hasta yılı başına sadece %0,5-1,5 olarak tespit edilmiştir. Bu oran, fistüllerin diğer erişim yöntemlerine göre enfeksiyon açısından daha güvenilir olduğunu göstermektedir. AVG kullanan hastalarda enfeksiyon gelişme oranı %10-15 civarındadır. AVG, AVF'lere kıyasla daha yüksek enfeksiyon riski taşımaktadır (12).

2.5. VASKÜLER KALSİFİKASYON VE ARTERİYEL SERTLİK

2.5.1. Vasküler Kalsifikasyon

Vasküler kalsifikasyon çoğunlukla kronik ve ilerleyici hastalıkların göstergesi olup, damarlarda mineralizasyonun başlaması ve ilerlemesi ile karakterize kemik oluşumuna benzeyen aktif bir süreçtir. Dünya nüfusunun da yaşlanması ile giderek daha önemli hale gelmektedir. Yaşlanma, erkek cinsiyet, tip 2 DM, sigara kullanımı, hipertansiyon, dislipidemi ve metabolik sendrom varlığı vasküler kalsifikasyonu ciddi oranda artırmaktadır. Sürecin temelini oksidatif stres ve inflamasyon oluşturmaktadır (8,22).

2.5.1.1. Vasküler Kalsifikasyon Türleri

Ateroskleroz ilişkili olan intimal kalsifikasyon ve ateroskleroz ilişkisiz mediyal kalsifikasyon olmak üzere iki tür kalsifikasyon türü bilinmektedir. İntimal kalsifikasyon nekroz ve inflamasyon ilişkili iken medial kalsifikasyon daha çok ekstraselüler matriksin azalması, ekstraselüler matriks vezikülleri ve mineral birikimi ile karakterizedir. Medial kalsifikasyon sıklıkla KBH, hipertansiyon ve diyabet ilişkilidir. Arteriyel mediyal kalsifikasyon KBH'da serum fosfat seviyeleri ile yüksek oranda paralellik gösterir. Arteriyel kalsifikasyonun bir başka öngörülen mekanizması, hücre dışı ve dokular arası fosfatların kalsiyum birikimini teşvik etmesi ve kalsifikasyon sürecini başlatmasıdır (23,22).

Kardiyovasküler kalsifikasyonlar makrokalsifikasyonlar ve mikrokalsifikasyonlar olarak da sınıflanabilir ve kesin bir eşik değer belirlenmemiş olsa da 50 mikrometre çap genellikle sınır olarak kabul edilmektedir. Makrokalsifikasyon çoğunlukla vasküler duvar sertleşmesi ile ilişkili ve daha inert olabilirken, mikrokalsifikasyonlu plaklar inflamatuar patern ile karakterizedir (22).

2.5.1.2. Vasküler Kalsifikasyon Mekanizmaları

Ektopik kalsifikasyon oluşum mekanizmasına yönelik birkaç teori bulunmaktadır. Bunların bir kısmı VDKH'lerin lokal olarak, daha sonra kalsifiye hücrelere de dönüşebilen osteoblast benzeri hücrelere değişimi ile ilişkilidir. Osteoblastlara doğru fenotipik bir değişim geçiren VDKH'ler mineralizasyonda rol oynayan bir dizi proteinin salınımını artırır. Valvüler endotel hücreleri (VEH) ve valvüler interstisyel hücreler (VİH) kan akışı ve kayma stresi ile etkileşime girer ve VEH'de görüldüğü gibi mezenkimal progenitör hücre genlerinin (Twist1, Msx1/2 ve Sox9) ekspresyon kapasitesini kazanarak kalsifikasyon gelişimini modüle eden fenotipik değişime uğrayabilir. VEH, nitrik oksitin düzenlenmesi yoluyla aktive miyofibroblast benzeri VİH veya osteoblast benzeri VİH'e farklılaşabilen hücre aktivasyonunu ve kalsifikasyonunu düzenler. Laminer kaymaya kıyasla daha güçlü ve tahrip edici olan salınımlı kayma stresi, ekstraselüler matrisin aşırı üretimini ve yeniden şekillenmesini, üç katmanlı yapının kaybını ve kristal birikimini daha da tetikler. Kanın aşağı akış basıncının düzenleyicisi olan aortik kapak fonksiyonu kalsifikasyon nedeniyle bozulduğunda, arterlerdeki nabız basıncı da belirgin şekilde düşer. Bu değişiklik vasküler düşük kayma stresini indükler ve özellikle bifurkasyon noktalarında hem aortik hem de vasküler kalsifikasyonu artıran bir döngü içinde arter kalsifikasyonunu indükler. Kalsifikasyonunun bir diğer olası mekanizması ise apoptik süreçler yoluyla hücre dışı fosfat ile etkileşime girerek VİH halkası ile çevrili nekrotik bir çekirdekten oluşan kalsifik nodüllere çöken kalsiyum salınımıdır (22).

Kronik inflamasyon; üremi, yüksek proinflamatuvar sitokin seviyeleri, karbonil ve oksidatif stres, artmış enfeksiyon sıklığı, protein-enerji kaybı ve artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. Oksidatif stres artışı ve antioksidan düzeylerinin azalması kalsifikasyon ile ilişkili bulunmuş olup bu maddeler arasında

miyeloperoksidaz, süperoksit, hidrojen peroksit, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz aktivitesi, nitrik oksit-NO sentaz ayrışması, total süperoksit dismutaz, katalaz, IL-6, IL-1β ve TNF-α vb. sayılabilir. İnfiltre monositlerden farklılaşmış makrofajlar ve göç etmiş T hücrelerinin yanı sıra apolipoproteinler ve oksitlenmiş fosfolipidler tarafından teşvik edilen enflamatuvar süreçler, kalsifik mineral birikiminden daha önce meydana çıkar ve kalsifikasyona zemin oluşturur. Özellikle, CD14 lipopolisakkarit reseptörü, osteokalsin ve kemik alkalin fosfataz yüzey ekspresyonu ile karakterize edilen osteojenik monositlerin koroner kan dolaşımındaki fraksiyonunun, stabil olmayan koroner plaklardaki nekrotik çekirdek ve mikrokalsifikasyonlar ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (22,9).

Hemodiyaliz sırasında esas olarak küçük solütler kandan uzaklaştırılabilirken kanda kalan proteine bağlı daha büyük üremik toksinlerin oluşturduğu doğrudan hasar, ikincil metabolik bozukluklar ve nöroendokrin disfonksiyonlar da arteriyel skleroz ve kalifikasyona yol açar (6).

2.5.1.3. Vasküler Kalsifikasyonun Belirlenmesi

Koroner arter kalsifikasyonu ve ekstra koroner kalsifikasyon elektrokardiyografi (EKG) senkronu ile veya EKG senkronizasyonu olmaksızın bilgisayarlı tomografi ile kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilebilir. Konvansiyonel ekokardiyografi anulus, yaprakçıklar, papiller kaslar, aort kapağı ve çıkan aort gibi farklı bölgelerdeki kardiyak kalsifikasyon varlığını değerlendirme imkanı sunmaktadır. Transözofageal ekokardiyografi, 3D ekokardiyografi, koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografi ve kardiyak manyetik rezonans görüntüleme gibi ikinci düzey incelemeler de uygun hastalarda valvüler ve vasküler kalsifikasyon için yol göstericidir (22).

2.5.1.4. Vasküler Kalsifikasyonun Biyokimyasal Belirteçleri

Ektopik kalsifikasyonların tanı ve yönetimi için biyobelirteçlerin klinik kullanımı ortalama yaşam süresinin de uzaması ile giderek daha fazla değer kazanmaktadır. Sürecin kalsifikasyon başlatıcıları, destekleyicileri ve inhibitörleri arasındaki karmaşık bir etkileşimden kaynaklandığı kabul edilmektedir. Tablo 4'te kalsifikasyonun

düzenleyicileri olarak tanımlanan çeşitli biyobelirteçlerden bazıları bulunmaktadır. Farklı yolaklara ait birçok yeni biyobelirteç arasında fetuin a ve matrix Gla proteini (MGP) özellikle tartışılmaktadır (22).

Tablo 4. *Kalsifikasyonun Temel Uyarıcıları ve İnhibitörleri*

Kalsifikasyonun ana uyarıcıları	Kalsifikasyonun ana inhibitörleri
İnflamatuvar Sitokinler	Adiponektin
Kalsiyum-fosfor Ürünleri (CaxP)	Östrojen
Oksidatif Stres	Bilurubin
Mitokondriyal Disfonksiyon	Fetuin A
BMP-2/-4	Osteopontin
Osteokalsin	Osteoprotegrin
FGF 23	Vitamin D
SA10012	MGP
İleri Glikasyon Son Ürünleri	Selerostin
Parathormon	Magnezyum
Kayma Gerilimi	Pirofosfat
Serbest NOS	
Endotelyal Disfonksiyon	
Katepsin K	
Leptin	

FGF 23: Fibroblast growth faktör 23, BMP-2/-4: Kemik Morfojenik Protein -2/-4, MGP: Matriks Gla Protein, NOS: azalmış nitrik oksit, artmış süperoksit

Kemik morfojenik protein-2 ve -4 (BMP-2 ve BMP-4), ileri glikasyon son ürünleri ve S100A12 gibi birçok faktör vasküler kalsifikasyonda rol oynayabilir. Endotel disfonksiyonu, nitrik oksit (NO) seviyesinde azalma ve shear stres hem kapak hem de damar düzeyinde kalsifikasyona yol açan ilk ve önemli faktördür. Eğriliklerin iç bölgelerinde veya stenozların üst kısmında meydana gelebilen düşük kan akışına bağlı endotel kayma stresi, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL) alımını, sentezini ve geçirgenliğini, inflamasyonu, oksidatif stresi ve adezyon moleküllerini, hücre dışı matris bozulmasını, vasküler düz kas hücrelerinin göçünü, farklılaşmasını ve proliferasyonunu teşvik eden hücre içi bir sinyal kaskadının indüklenmesiyle ilişkilidir. Hematom gelişen kapaklardan türetilen primer VİH'lerin kırmızı kan hücreleri ile teması, inflamasyonu indükler ve interlökin-6, interlökin-1β, kemik

sialoprotein b, osteoprotegrin, nükleer faktör kappa B reseptörü, BMP-2 ve kas segmenti homebox-2, osteokalsin üretimi ve kalsiyum birikiminin uyarılması ile osteoblastik bir fenotipe doğru yönlendirir, tüm olaylar aort kapaklarının fibrozisi ve mineralizasyon sürecinde katkı sağlayabilir (22).

Hiperfosfateminin, vasküler düz kas hücrelerinin osteokondrojenik bir fenotipe dönüşümünü tetiklediği ve bu dönüşümün aortik media, kalp kapakları ve böbrek gibi dokularda ektopik kalsifikasyona yol açtığı bilinmektedir. 2022 yılında klotho mutant fareler ile yapılan bir deneysel çalışmada yüksek fosfor düzeylerinin vasküler düz kas hücrelerinde kalsifikasyonu ve osteokalsinin m-RNA sentezini indüklediği gösterilmiştir (24).

Magnezyum, vasküler ve valvüler kalsifikasyona karşı koyarak fosfatı bağlar ve kalsiyum fosfat kristal büyümesine karşı koyarak vasküler düz kas hücresinin osteojenik fenotipe geçişini engeller (22).

PTH ve 1,25-dihidroksivitamin D, matriks mineralizasyonu ve kan kalsiyum ve fosfat seviyelerinin düzenlenmesi için temel anahtar belirleyicilerdir. Yüksek PTH konsantrasyonu genellikle vasküler ve valvüler kalsifikasyon ile ilişkilidir, ancak bazı veriler PTH 1-34 fragmanının kalsifikasyonu inhibe edebileceğini düşündürmektedir (22).

1970'li yıllarda D vitamininin yalnızca kemik, kalsiyum ve fosfor metabolizması ile ilişkili olduğu düşünülüyordu. Ancak, vitamin D reseptörlerinin çeşitli dokularda (over, testis, meme, prostat, akciğer, plasenta, bağırsak, bağışıklık sistemi hücreleri vb.) bulunması, D vitamininin organizmada birçok farklı işlevi olduğunu ortaya koymuştur. D vitamini kalsiyum ve fosfor emilimini uyarıcı etki gösterir, antioksidan/anti-inflamatuar özellikleri korur ve osteoblast farklılaşmasını ve farklı kemik modülatörlerinin ekspresyonunu destekler. Bununla birlikte, fizyolojik D vitamini konsantrasyonu kalsifikasyona karşı koruma sağlarken, çok düşük veya çok yüksek D vitamini seviyeleri kalsifikasyonu teşvik bile edebilir. D vitamini eksikliği olan hastalarda proteinüri miktarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, proteinüri düzeyi ile D vitamini düzeyi arasında negatif bir korelasyon bulunmuş ve bu ilişkinin nefrotik düzeyin altında proteinüriye sahip hastalarda da devam ettiği gözlemlenmiştir (25).

Fibroblast growth faktör 23 (FGF-23), FGF reseptörü (FGFR)-Klotho kompleksi ortak reseptörü aracılığıyla esas olarak böbrek proksimal tübüllerinde tip IIa ve IIc sodyum-fosfat kotransporterlerinin ekspresyonunu inhibe ederek fosfor atılımını sağlar. Kalsitriol sentezinin düzenlenmesinde rol oynar. Renal 1α-hidroksilaz aktivitesini baskılayarak 1,25-dihidroksi vitamin D3 üretimini baskılar. Paratiroit bezinde klotho aracılığı ile ve klothodan bağımsız olarak kalsinörin aracılı sinyal yolu ile parathormon salgılanmasını inhibe eder. Aşırı aktivitesi, X kromozomu ile ilişkili hipofosfatemi ve tümör kaynaklı osteomalazi gibi nadir raşitizm ve hipofosfatemik osteomalazi türlerinin gelişimine yol açabilir. Yüksek seviyeleri artmış mortalite, sol ventrikül hipertrofisi, endotel disfonksiyonu ve kronik böbrek hastalığının ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir. (26,27,28).

Östrojenler kalsifikasyonu Nükleer faktör-κB Reseptör Aktivatörü (RANK)/ nükleer faktör-κB ligandının reseptör aktivatörü (RANKL) sinyal yolunun inhibisyonu ve otofaji teşviki ile inhibe edebilir (22).

Metabolik sendromda sırasıyla artan ve azalan leptin ve adiponektin, kalsifikasyon üzerinde ters etki gösterir. Spesifik olarak, leptin vasküler düz kas hücrelerinin osteoblastik farklılaşmasını RANKL ekpresyonunu artırıp indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) seviyelerini azaltarak kolaylaştırabilirken adiponektin endoplazmik retikulum üzerindeki stresi inhibe edip apoptozu baskılayarak ve AMPK/Mtor yolağı yoluyla osteoblastik dönüşümü azaltarak ve RUNX2 ekspresyonunu azaltarak kalsifikasyonu azaltmaktadır (22).

Kemikle ilgili biyobelirteçler arasında, osteoklastların başlıca proteazı olan katepsin K ve kristal oluşumu engelleyen osteopontin hem vasküler hem de valvüler kalsifikasyonla ilişkilendirilmiştir. Osteopontin, molekülün fosforilasyonuna göre kalsifik etkiyi değiştirme özelliğine sahiptir. Plazma osteopontin seviyeleri, diyabetik nefropatinin hem varlığı hem de şiddetiyle bağımsız bir şekilde ilişkilidir. Osteoprotegrin, RANKL'yi bağlar ve inhibe eder, osteoklastogenezi inhibe ederek kalsifikasyonu teşvik eder. Osteoprotegrin, dolaylı olarak osteoklastogenez üzerinde baskılayıcı bir etki gösterir ve enflamatuar ile immün yanıtları düzenler. KBH olan bireylerde artmış ölüm riski ile ilişkilendirilmiş olup, aynı zamanda ateroskleroz ve iskemik inmenin bir belirteci olarak da önerilmektedir (27,22).

Matriks Gla proteini (MGP) K vitaminine bağımlı bir proteindir, kalsifikasyon inhibitörü olarak görev yapar. Kalsiyum iyonlarını bağlar ve kristal büyümesini BMP-2 inhibisyonu ile engeller. Fonksiyonel MGP fraksiyonlarının düzenlenmesi yoluyla vasküler kalsifikasyonun ilerlemesini modüle eder. Dolaşımdaki total MGP seviyeleri genç bireylerde aort darlığının daha hızlı ilerleme oranıyla ilişkilendirilmiştir (22).

Fetuin-A, kalsiyum ve fosfor ile bir kompleks oluşturan ve çözünürlüklerini artıran serum bazlı bir kalsifikasyon inhibitörüdür. Karaciğer tarafından üretilen bu protein kanda yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Düşük fetuin-A'nın vasküler ve valvüler kalsifikasyon ve son dönem böbrek hastalığında mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Birçok çalışma serum fetuin-A düzeylerindeki azalmanın KAH, artmış mortalite ve kardiyovasküler olaylar ile ilişkili olduğunu göstermiştir (22).

Vasküler kalsifikasyonun engellenmesinin yanı sıra, yüksek fetuin-A'nın kalsifikasyon için şiddetlendirici bir faktör olan insülin direnci ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Yaygın kalsifikasyona rağmen, fetuin-A'dan yoksun fareler daha düşük serbest yağ asidi ve trigliserit konsantrasyonları ve gelişmiş insülin duyarlılığı göstermektedir. Fetuin-A ayrıca aort kapak darlığını tanımlamak ve ilerlemesini öngörmek için umut verici bir aday gibi görünmektedir, çünkü serum seviyeleri kapak dejenerasyonu ve kalsifikasyonunun derecesi ile güçlü ters korelasyon göstermektedir. Fetuin-A'nın aort kapak hastalığı için bir biyobelirteç olarak rolüne ilişkin şüpheler aterosklerozdan bile daha güçlüdür ancak bu biyobelirteçlerden herhangi birini laboratuvar uygulamasına entegre etmek için daha fazla veriye ihtiyaç vardır (22,29,30).

2.4.2. Arteriyel Sertlik

Arteriyel sertlik, arterlerin elastikiyetindeki azalmaya bağlı olarak meydana gelen sertliğin derecesini ifade eder. Son zamanlarda yapılan çalışmalar damar sertliğinin yaşla birlikte kan basıncındaki artıştan ve aterosklerozdan önce geldiğine dikkat çekmektedir (31,8,32).

Arterler, luminal çapın genişlemesi, aort sertliğinin artışı ve çevresel yansıyan dalgaların etkisiyle şekillenen vasküler yapı ve fonksiyon değişikliklerine neden olan

kesme kuvvetlerine ve çeşitli lokal aterojenik faktörlere maruz kalmaktadır. Vasküler yaşlanma, kan damarlarının yapısında ve işlevinde zamanla meydana gelen bozulmayı içeren karmaşık bir biyolojik süreçtir ve kronolojik yaşlanmaya oranla farklı bir hızda ilerleyebilir. Arteriyel duvarın sertleşmesi (arterioskleroz) ve arteriyel lümenin daralmasına yol açan aterom birikimi (ateroskleroz), bu sürecin önemli bileşenleridir ve genel yaşlanmanın kritik bir parçasını oluşturur. İlk aşamalarda, vasküler bozulma genellikle belirti vermeden ilerler, ancak zamanla kalp, beyin, böbrekler ve diğer organlara zarar verebilir. Vasküler yaş ölçümleri, tüm kardiyovasküler risk faktörlerinin arter duvarında yaşam boyu biriktirdiği etkileri yansıtır. Bu nedenle, nabız dalga analiziyle (PWA) vasküler yaşın değerlendirilmesi, erken vasküler yaşlanma belirtilerinin tespit edilmesine olanak sağlayabilir. Böylece, yüksek kardiyovasküler risk altındaki bireyler, hastalığın erken aşamalarında tanımlanarak daha etkili önlemler alınabilir (33,34).

Yaş, arteriyel sertliği belirleyen en önemli faktördür; yaşlanma süreciyle birlikte intimanın hiperplazisine bağlı olarak arter duvarının kalınlığının artması, medyadaki elastin kaybı ve bunun yerini kolajenin alması ile elastikiyetin kaybına ve dolayısıyla sertliğin artmasına yol açar. Yaşlanma ilişkili bu vasküler değişiklikler augmentasyon indeksi (AIx), nabız dalga hızı (PWV), brakiyal kan basıncı ve ortalama arter basıncında (OAB) artışla sonuçlanır (32,35,8,36).

Arteriyel sertlik, yüksek tansiyon ve kronik kalp yetmezliği gibi rahatsızlıkların yanı sıra diyabet ve hiperlipidemi gibi diğer sağlık sorunlarıyla da artış göstermekle beraber, sigara kullanımı ve obezite varlığı da arteriyel sertliği artıran faktörlerdendir. Tip 2 diabetes mellitus hastalarında yapılan bir çalışmada kardiyovasküler hastalığın herhangi bir belirtisinden önce arteriyel sertlik artmış olarak saptanmıştır. Geleneksel vasküler risk faktörlerinin yanı sıra tuz tüketimi ve D vitamini eksikliği de erken damar yaşlanmasına ve sertliğine yol açan faktörlerdendir (32,35,34,31).

Hem son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda hem de pre-diyaliz aşamasındaki bireylerde, artmış arteriyel sertlik, kardiyovasküler olayların ve tüm nedenli ölümlerin bağımsız bir prediktörü olarak değerlendirilmektedir. Bu hastalarda

erken aterosklerozun klinik belirtiler vermeden tahmin edilmesi ve kardiyak ölümlerin azaltılması önem arz etmektedir (8).

2.4.2.1. Nabız Dalga Analizi

1800'lerin sonlarından beri nabız dalgasının incelenmesi için kullanılan cihaz sfigmograf olarak adlandırılır. 1863 yılında Fransız fizyolog Étienne-Jules Marey, nabız eğrisini kaydetmek için genç ve yaşlı arterleri ayırt etmeyi sağlayan bir sfigmograf kullanmıştır. Bu cihaz, nabzı hareketli grafik kâğıdı üzerinde yazılı bir çizgiye dönüştürmek için mekanik bir basınç transdüseri içermektedir. Günümüzün sfigmografları SphygmoCor, Arteriograph, Complior veya Mobilograph gibi ticari isimlere sahiptir. Periferik nabız dalgalarını değerlendiren sfigmografik tekniğin basitliği ve ekipmanın taşınabilirliği, sfigmografın klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda bir araştırma aracı olarak kullanılması için bariz avantajlardır (31,35).

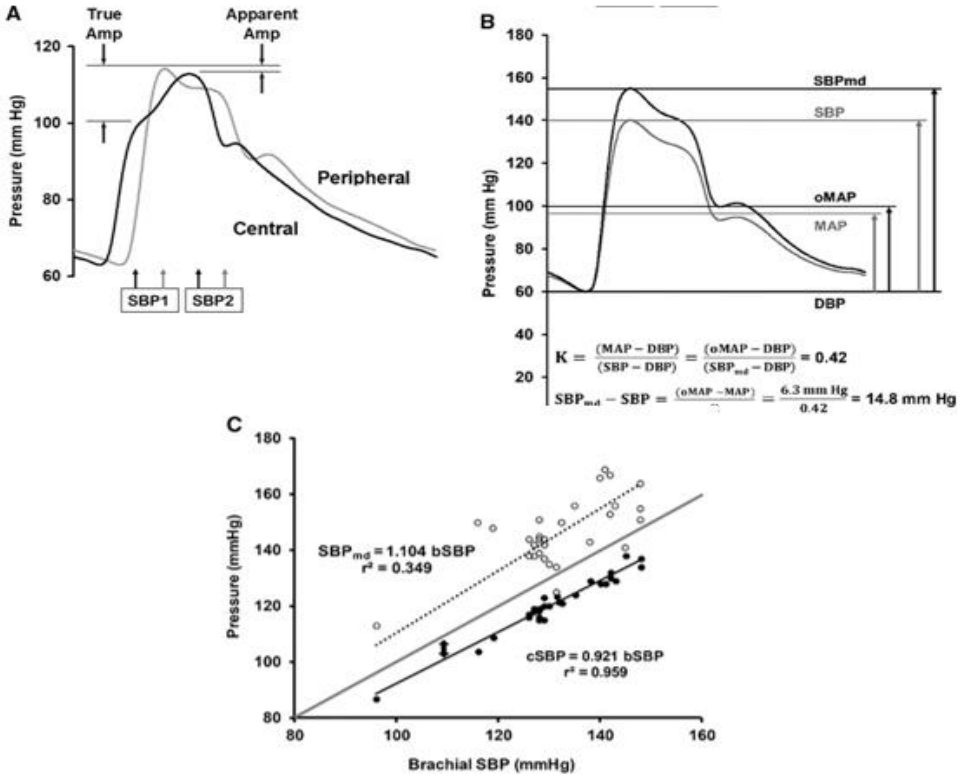
Nabız dalgası analizi, PWV ve AIx gibi parametreleri kullanarak arteriyel basınç dalga formunu inceleyen, merkezi hemodinamik ve arteriyel esneklik indekslerini invaziv olmayan bir şekilde değerlendirmede kullanılan etkili bir yöntemdir (31,32).

Nabız dalgası sinyalleri, kalbin pompalama işlevi sırasında kanla ve esnek arter duvarlarıyla olan etkileşimi sonucunda oluşur. Kalbin kasılması sırasında gerçekleşen ejeksiyon, kan basıncını artırır ve aort duvarının genişlemesine neden olarak, aort ve diğer arterler boyunca yayılan bir sıkışma ve gerilme dalgası meydana getirir. Sistolün sonlarına doğru, kardiyak ejeksiyonun yavaşlaması, basıncın azalması ve aort çapının daralmasıyla sonuçlanan bir gevşeme ve dekompresyon dalgası ortaya çıkar. Bu dalgalar, iletilen ve yansıyan diğer dalgalarla birlikte nabız dalgası olarak adlandırılan bir dalga formunu oluşturur. Nabız dalgası, kalp atışını izleyen tüm arterlerde ritmik bir genişleme ve daralmaya neden olur. Arter duvarlarının bu ritmik hareketi, arteriyel sistem boyunca kan basıncında, kan akış hızında ve kan hacmi akış hızında meydana gelen değişimlerle uyumlu şekilde ilerler (33,34).

Arteriyel nabız dalgasının morfolojisi, arteriyel ağacın her seviyesinde arteriyel geometri, duvarın yapısal bileşimi ve kan akışındaki bölgesel değişimlere bağlı olarak farklılık gösterir. Büyük arterlerdeki standart basınç değerleri incelendiğinde, sistolik

kan basıncı (SKB) en değişken parametre olarak öne çıkarken, OAB ve diyastolik kan basıncı (DKB) daha sabit ve sönümlü değerlere sahiptir (37).

Orta yaşlı bireylerde, periferik ve merkezi arteriyel basınç dalgalarının tipik morfolojileri Şekil 3'te gösterilmektedir. SBP1, esas olarak sistolik kan akışının oluşturduğu ileri basınç dalgasını temsil ederken, SBP2, arteriyel ağdaki empedans uyumsuzlukları nedeniyle oluşan toplam geri basınç veya rezervuar basıncı dalgasının etkisini yansıtır. Periferik arterlerdeki dalga tepe noktaları, merkezi arterlerdeki tepe noktalara göre, dalga yayılma hızı ve mesafenin bir fonksiyonu olarak gecikmeli meydana gelir. Ancak dalga formunun başlangıç zamanına göre değerlendirildiğinde, SBP1 yaklaşık 100 milisaniyede, SBP2 ise yaklaşık 200 milisaniyede oluşur ve sistolik aralık toplamda yaklaşık 320 milisaniyedir. Periferik arterlerdeki sistolik basınç, genellikle SBP1'i temsil eder; 30 yaş üzerindeki yetişkinlerde merkezi sistolik basınç genellikle SBP2'ye karşılık gelir (37).



Izzo Jr JL, Mitchell GF. Pitfalls of Pulse Wave Analysis and Oscillometric Blood Pressure Derivatives. Hypertension. 2021 Ağustos; 78(2) : 372-375.

Şekil 3. *Nabız Dalga Grafiği*

Nabız basıncı dalga formu aynı bireydeki farklı damarlarda değişiklik göstermekle beraber arterin viskoelastik özellikleri, kan viskozitesi, dalga yansıması ve dalga dağılımından da etkilenmektedir. Günümüzde mevcut bilgisayar yazılımlarına yerleştirilen "genelleştirilmiş transfer fonksiyonu" kullanımı ile periferik kan basıncını kullanarak kalibre edilen radyal ve karotis nabız basıncı dalga formundan merkezi aort basıncının ve dalga formunun hesaplanmasına olanak tanınmaktadır. Transfer fonksiyonları periferik dalga formunu invaziv olarak elde edilen merkezi çıkan aort dalga formu ile aynı anda kaydedilen çalışmaların bir sonucu olarak türetilmiştir (35).

2.4.2.2. Nabız Dalga Hızı

Kan kalpten aorta geçtiğinde, bir basınç dalga formu oluşur ve bu dalga formu kan akışından daha hızlı ilerler. Kan damarlarının sertleşmesi ve daralması ile birlikte, basınç dalgasının hareket hızı da artar (32,35,36).

Nabız dalga hızı, arter segmentleri boyunca ilerleyen ve belirli bir mesafe için arterlerin sertliğini gösteren basınç dalgalarının hızının ölçümüdür ve segmental arteriyel elastikiyeti yansıtır. Nabız dalga hızı aşağıdaki formüle göre hesaplanır. Burada, E elastik modül, h damar duvar kalınlığı, r damar yarıçapı ve p kan yoğunluğunu ifade eder. Bu denkleme göre, fonksiyonel ya da yapısal elastikiyetin azalması, damar duvar kalınlığının artması ve/veya damar çapının küçülmesi PWV değerini artırabilir (36,32).

$$PWV = \frac{E.h}{r.p}$$

Arteriyel nabız dalga hızı kardiyovasküler sağlığı değerlendirmek için genel olarak savunulan noninvaziv bir arteriyel distensibilite indeksidir. PWV tedavi edilen veya edilmeyen kardiyovasküler risk faktörlerinin sayısı, aterosklerotik olaylar ve Framingham risk denklemi tarafından öngörülen kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. PWV karotis intima ve media kalınlığı ile pozitif korelasyon gösterir. Arter kalsifikasyon ölçümünde altın standardı olarak kullanılan karotis-femoral nabız dalga hızı doğrudan aort PWV'yi yansıtmakla beraber yapılan çalışmalarda brakiyal arter PWV'nin distal arterler, femoral arterler ve birkaç arter segmentini de kapsamakla

beraber karotis-femoral PWV ile ilişkili bulunmuş, başka bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında abdominal aort kalsifikasyonu ile paralellik gösterdiği tespit edilmiştir. Bu çerçevede brakiyal arter PWV arteriyel sertliğin bir belirteci olarak kullanılabilir (35,31,38).

2.4.2.3. Augmentasyon Basıncı

Augmentasyon basıncı, sistolik kan basıncındaki genlik farkını ifade eder. Başka bir ifade ile aort basıncındaki ilk sistolik omuzdan sonraki yükselmeyi ifade eder (39,40).

2.4.2.4. Augmentasyon İndeksi

Augmentasyon indeksi (AIx), augmentasyon basıncının (OIx), nabız basıncına oranı olarak tanımlanır ve arteriyel basınç dalga formu üzerindeki dalga yansımalarının katkısını değerlendiren bir ölçüttür ve nabız dalgasında sistolik basınç genlik farkının toplam basınca oranlanmasıyla elde edilir. Yükselen aortik basınç dalgasındaki ilk omuzdan bu dalganın zirvesine kadar olan basınç artışı olarak hesaplanır ve yükselen aortik basınç dalgasının zirvesinin yüzdesi olarak ifade edilir. Bu indeks, mekanik stresin etkisiyle arter duvarındaki elastik liflerin hasar görmesi sonucu artış gösterir ve aort sertliğinin bir göstergesi olarak değerlendirilir ve sol ventrikülün maruz kaldığı ek yükü gösterir. Kardiyak siklusun süresi, nabız dalga hızı, yansıyan darbe dalgasının genliğine göre değişkenlik gösterir (40,23,39,35,32).

Yapılan bazı çalışmalar PWV ile korele olan AIx arasındaki ilişkinin aort sertleştiğinde daha güçlü olabileceğini, aort elastik kalırken PWV'nin büyük ölçüde değişmeyebileceğini öne sürmüşlerdir ve bu düşünce anjiyotensin II ve gliseril trinitratın augmentasyon indeksi üzerinde belirgin etkiye sahipken PWV üzerinde sadece küçük bir etkiye sahip olduğu gözlemi ile desteklenmektedir (41).

Augmentasyon indeksi ile boy uzunluğu arasında ters orantı mevcuttur, daha kısa boylu kişilerde görülen augmentasyondaki artış boy kısaldıkça görülen kardiyovasküler riskteki artışa katkıda bulunuyor olabilir (35).

2.6. OSTEOKALSİN

Osteokalsin kemik ECM'de en çok bulunan, özellikle osteoblastlarda sentezlenmekle birlikte odontoblast ve hipertrofik kondrositlerde de sentezlenebilen kollajen dokulu olmayan proteindir. 1970'lerin sonunda saf olarak elde edilebilmiştir ve kemik Gla-protein olarak da bilinmektedir. Vücutta en bol bulunan onuncu proteindir. İnsan osteokalsini, 1. Kromozom üzerinde bulunan kemik gama-karboksiglutamat proteini (BGLAP) geni tarafından kodlanır (26,42,43,44).

2.6.1. Osteokalsin Yapısı ve Biyosentezi

Osteokalsin 5 kilo dalton molekül ağırlığına sahip küçük bir proteindir. İnsanlarda 49, kemirgenlerde 46 aminoasit uzunluğundadır. Olgun osteoblastlardan sentezlenen molekül birçok dönüşümden geçer; bunların en önemlisi gama glutamil karboksilaz enzimi ve K vitamini kofaktörü kullanılarak 17, 21 ve 24. pozisyonlardaki glutamin kalıntılarının karboksilasyonudur. Bu posttranslasyonel modifikasyonlar, kalıntıların hidroksiapatite yüksek afinite göstermesini sağlar ve osteokalsinin kemik dokusunun hücre dışı matrisine kolayca dahil edilmesine olanak tanır. osteokalsinnin dekarboksilasyonu, kemik geri emilimi sırasında osteoklastlar tarafından üretilen asidik ortamda gerçekleşir. Bu ters süreçte dekarboksile olmuş osteokalsin kan dolaşımına salınır ve vücutta hormon olarak işlev görür (26,43,45,44,44,42).

ECM'de karboksillenmiş formda bulunurken az miktarda dolaşımda bulunan formu karboksillenmemiş formudur. Genel olarak karboksillenmemiş osteokalsin, dolaşımdaki toplam osteokalsinin %40 ila %60'ını oluşturur Toplam osteokalsin hem karboksillenmemiş osteokalsini hem de karboksillenmiş osteokalsini içerir (45,42).

2.6.2. Osteokalsinin Metabolik Etkileri

Osteokalsin 3 reseptöründen birine bağlanarak enerji metabolizmasının çeşitli kısımlarına ek olarak steroidogenez, nörotransmitter biyosentezi, erkek doğurganlığı, elektrolit homeostazı, biliş, akut stres tepkisi ve egzersiz kapasitesi üzerine etki gösterir (42).

Enerji metabolizması ve glukoz homeostazının düzenlenmesinde rol oynayan, osteokalsinin biyoaktif formu olarak kabul edilir. Osteokalsin, pankreas β-hücrelerinin proliferasyonunu, insülin sekresyonunu ve insülin duyarlılığını doğrudan uyarabilir. Mizokami ve arkadaşlarının çalışmasında, karboksile olmamış osteokalsinin bağırsaktan glukagon benzeri peptid-1 salınımını indüklediği ve bu mekanizmanın, osteokalsin tarafından uyarılan insülin salgılanmasında temel rol oynadığı tespit edilmiştir (46,28,42).

BGLAP geninden yoksun farelerde yapılan bir çalışmada vahşi tip farelere göre glikoz seviyelerinin artması, insülin üretiminin azalması, artmış viseral yağ birikimi, kas kütlesinin azalması ve erkek farelerde daha küçük gonadlar ve daha düşük kan testosteron seviyeleri ile karakterize edilen fenotip izlenmiştir ve bu bulgular bozulmuş glikoz-yağ ve endokrin metabolizmasının bir göstergesi olarak kabul edilebilir. BGLAP geninden yoksun farelerle yapılan başka bir çalışmada enjekte edilebilir dekarboksile osteokalsin tedavisi uygulanan farelerde uygulanmayanlara göre daha düşük yağ kütlesi, daha yüksek insülin duyarlılığı ve daha düşük serum trigliserit seviyeleri görülmüştür (26).

Önceki yıllarda yapılan başka bir çalışma, farelerde serum dekarboksile osteokalsin konsantrasyonlarının egzersiz sonrası arttığını ancak bu etkinin bireyler yaşlandıkça azaldığını göstermiştir. Ayrıca, egzersizden hemen önce dekarboksile osteokalsin enjeksiyonunun genç farelerin egzersiz kapasitesini artırdığı ve yaşlı farelerde ise genç yetişkinlerdeki seviyelere döndürdüğü gözlemlenmiştir. Uzun süreli dekarboksile osteokalsin enjeksiyonu, farelerde kas kütlesinde bir artış sağlamıştır (26).

Dekarboksile osteokalsin, miyofibriller tarafından IL-6 salınımını artırır. Egzersiz sırasında, kas lifleri tarafından üretilen IL-6, kemik rezorpsiyonunu teşvik ederek kemik metabolizmasını etkiler ve bu durum serum dekarboksile osteokalsin konsantrasyonlarını artırır (26).

Oury ve arkadaşları, dekarboksile osteokalsinin kan-beyin bariyerini geçebildiğini ve nörotransmitter konsantrasyonlarını etkilediğini göstermiştir. Osteokalsin eksikliği olan fareler, vahşi tip farelere kıyasla tüm beyin yapılarında daha yüksek γ-aminobütirik asit konsantrasyonlarına ve beyin sapında daha düşük dopamin

ve serotonin konsantrasyonlarına sahiptir. Bozulmuş nörotransmitter sentezi, osteokalsinden yoksun farelerde anksiyete ve depresif davranış eğilimleri ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca, bu fareler daha zayıf hafıza ve daha yavaş öğrenme yetenekleri sergilemiştir. Osteokalsinden yoksun farelere intraserebroventriküler dekarboksile osteokalsin uygulaması, tüm bu genlerin ekspresyonunda değişikliklere ve davranışların normalleşmesine neden olmuştur. Osteokalsinin erken beyin gelişiminde ve nöronal devrelerin oluşumu ile olgunlaşmasında önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür (47).

2.6.3. Osteokalsin ve Vasküler Kalsifikasyon İlişkisi

Karboksillenmiş osteokalsinin ayrıca mineralizasyonda hidroksiapatit büyümesini engellediği bildirilmiş ve osteoklast öncülerinin kemoatraktanı olarak işlev gördüğü bulunmuştur (45).

Toplam osteokalsin genellikle vasküler kalsifikasyonla ilişkilidir ve bu durum, vasküler hücrelerin osteojenik bir fenotip geliştirmesi sonucu ortaya çıkabilir. Ancak, osteokalsinin vasküler kalsifikasyonun bir aracısı mı yoksa sadece bir belirteci mi olduğu henüz net değildir. 2018 yılında yapılan bir derlemede, Osteokalsin-pozitif mononükleer hücrelerin incelendiği ve osteokalsin için histolojik boyama yapılan tüm çalışmalar, yüksek osteokalsin düzeylerinin artmış ateroskleroz ve kalsifikasyon belirteçleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, 2021 yılında hemodiyaliz hastalarında yapılan bir araştırmada, abdominal aort anevrizması ve aort kalsifikasyonu ile osteokalsin seviyesi arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (48,45).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. EVREN VE ÖRNEKLEM

Örneklem büyüklüğü açısından inceleme, OpenEpi programı (version 3.01, Andrew G. Dean and Kevin M. Sullivan, Atlanta, GA, USA) yardımıyla yapılmış, alfa hatası %5, design effect 1 olarak belirlendiğinde; %95 güç (power) için alınması gereken en az hasta sayısının 56 olduğu görülmüştür.

Evre 5 Kronik böbrek hastalığından muzdarip, Ocak – Haziran 2024 tarihlerinde Konya Şehir Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde primer AVF oluşturulması sonrasında, Nefroloji Poliklinik ve Kliniği'ne başvuran hastalardan ilk başvuruları olup çalışmaya katılmayı kabul eden 70 katılımcı çalışmaya dahil edilmiştir. Fistül açılacak kolda daha önce fistül operasyonu veya herhangi bir cerrahi operasyon geçiren katılımcılar örnekleme dahil edilmemiştir. Yapılan tahliller sırasında hiperparatiroidizm, transfüzyon gerektiren anemi (hemoglobin 7 mg/dl den düşük), hemodinamik instabilite saptananlar, aktif trombüsü olanlar ve 85 yaş üzerindekiler çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışmadan çıkmak isteyen katılımcılar örneklemden çıkarılmıştır.

3.2. VERİLERİN TOPLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Arteriyel sertlik değerlendirilmesi arteriyovenöz fistül operasyonu yapılan hastaların işlem sonrası ilk poliklinik başvurularında yapıldı. PWV, AIx ve OIx gibi parametreler ile vasküler yaş ve periferik kan basıncı ölçümleri, noninvaziv, manşet tabanlı ve tek bölgeli bir yöntem sunan, onaylı Mobil-O-Graph cihazı (IEM GmbH, Stolberg, Almanya) kullanılarak değerlendirilmiştir. Cihaz daha önce çeşitli hasta gruplarında, son dönem böbrek yetmezliği hastaları da dahil olmak üzere invaziv ve invaziv olmayan ölçümlerle test edilmiştir. Ölçüm sessiz bir ortamda, oda sıcaklığında, en az 10 dakika oturur pozisyonda istirahat ettikten sonra Mobil-O-Graph arteriyograf cihazı ile yapıldı. Ölçüm öncesi kafein, sigara ve alkol alımının olmadığı katılımcıların sözel beyanı ile teyit edildi. Uygun manşon dirsek seviyesinin yaklaşık 5 cm üzerine, fistül olmayan kola yerleştirildi. Manşon ile kalp seviyesi paralel olacak şekilde kola pozisyon verildi. Ölçümler tek başarılı ölçüm sağlanana kadar tekrarlandı. Ölçüm

sonucunda OIx (mmHg), AIx (%90 Cl) (%), PWV (%90 Cl) (ml/sn), ortalama arter basıncı (mm/Hg) değerleri kaydedildi.

Katılımcıların hastane sisteminde görülen yaşları, cinsiyetleri ile boy uzunlukları (cm) ve vücut ağırlıkları (kg) değerleri ölçülerek kaydedildi. Vücut kitle indeksleri vücut ağırlığı (kg) / (boy (cm))^2 formülüne göre hesaplandı. Hemodiyaliz tedavi süreleri gün cinsinden ve önceki arteriyovenöz erişim yolları katılımcıların sözel beyanına göre kaydedildi. Henüz hemodiyaliz tedavisi almayan hastalar için gün değeri 0 (sıfır) olarak belirtildi. Hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı varlığı, aktif trombüs varlığı, daha önceden bilinen trombüs öyküsü varlığı (miyokard enfarktüsü, geçirilmiş iskemik serebrovasküler olay, derin ven trombozu, fistül trombozu vb.) katılımcıların sözel beyanına ve kronik ilaç kullanımlarına göre kaydedildi. Diyabetik nefropati varlığı spot idrar albümin/kreatinin oranına göre (30 mg/dl'den fazlası ve başka neden bulunamaması) belirlendi.

Fistül kan akış hızı katılımcıların arteriyovenöz fistül açılmasından 2-4 ay sonraki poliklinik veya klinik başvurularında doppler ultrason tetkiki yaptırmayı kabul eden katılımcıların fistül kan akış hızları ml/sn cinsinden deneyimli radyologlar tarafından ölçüldü. Doppler ultrason yapılmasını kabul etmeyen katılımcıların fistül aktifliği yüzeysel palpasyonla thrill varlığı değerlendirilerek belirlendi. Fistül operasyonu öncesinde doppler ultrason ile damar çapı ölçümü yapılan katılımcıların radyal arter, ulnar arter, sefalik ven, bazik ven, brakiyal arter çapları milimetre (mm) cinsinden kaydedildi.

Primer yetmezlik değerlendirilmesi arteriyovenöz fistül operasyonundan 6 ay ve sonrasındaki ilk poliklinik ziyaretlerinde hemodiyaliz tedavisi almayan katılımcılarda fizik muayene, thrill varlığının değerlendirilmesi ve kabul eden katılımcılardan doppler ultrason inceleme ile yapıldı. Hemodiyaliz tedavisi almakta olan katılımcılar için ek olarak oluşturulan fistül aracılığı ile hemodiyaliz tedavisi olamıyor olmak da primer yetmezlik olarak değerlendirildi.

Katılımcıların poliklinik ve klinik başvurularında rutin olarak çalışılan hemoglobin, fosfor, kalsiyum, albümin, parathormon, CRP, 25-OH vitamin D, spot

idrar protein/kreatinin değerleri analizde kullanılmıştır. Serum osteokalsin seviyeleri, elektrohemilüminesans immünolojik analiz yöntemi kullanılarak belirlenmiştir.

Tüm işlemler etik kurallara ve Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yapılmıştır. Katılım sağlayan tüm hastalar, yazılı bilgilendirilmiş onamlarını vermiştir.

3.3. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Tüm istatistiksel analizler, SPSS versiyon 26.0 (IBM Corporation, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Parametreler, normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama ± SD, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise minimum-maksimum ve medyan olarak ifade edilmiştir. İki grup arasındaki farklar, uygun durumlarda t testi veya Mann-Whitney U testi kullanılarak belirlenmiştir. Üç grup arasındaki karşılaştırmalarda ise, sırasıyla parametrik ve parametrik olmayan değişkenler için ANOVA ve Kruskal-Wallis testleri uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık, p değerinin <0,05 olması durumunda kabul edilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenler arasındaki korelasyonu belirlemek için iki değişkenli korelasyon analizi yapılmıştır. Osteokalsin ile diğer değişkenler arasındaki korelasyonun belirlenmesinde Pearson korelasyon analizi veya Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

3.3. İZİNLER

Çalışma planı KTO-Karatay Üniversitesi Rektörlüğü Tıp fakültesi Dekanlığı İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kuruluna sunulmuş 26.12.2023 tarihli E-41901325-200-75665 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışma planı Konya Şehir Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu'na sunularak 02.11.2023 tarihli 34028104-799 sayılı izin alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. KATILIMCI ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya 1 Ocak-30 Haziran 2024 tarihleri arasında Konya Şehir Hastanesi Nefroloji Poliklinik ve kliniğine başvuran evre 5 kronik böbrek hastalığından muzdarip ve arteriyovenöz fistül oluşturulması sonrası ilk ziyaretleri olan 70 katılımcı dahil edilmiştir. Katılımcıların %57,1'si (n=40) erkek, %42,9'u (n=30) kadın olup yaş ortalamaları 63,5 (25-83), boy ortalamaları 164,54 cm (±9,26), vücut ağırlığı ortalamaları 77,99 (±18,19) kg'dır. Katılımcı grubunun beden kitle indeksleri kg/ m^2 formülüne göre hesaplanmış olup ortalama 28,39 (18,34-45,27) kg/m^2'dir.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin %48,6 (n=34)'ünde Tip 2 DM, %81,4 (n=57) 'ünde hipertansiyon, %21,4(n=15)'ünde hiperlipidemi, %31,4 (n=22)'sinde KAH, %52,9 (n=37)'unda diyabetik nefropati mevcuttur. Katılımcıların %8,6 (n=6)'sında miyokard enfarktüsü, geçirilmiş iskemik serebrovasküler olay, derin ven trombozu, fistül trombozu vb. tromboz öyküsü mevcuttur. Katılımcılardan %67,1 (n=47)'si renal replasman tedavi ihtiyacı olup hemodiyaliz tedavisi almaktadır. Hemodiyaliz tedavisi almakta olan katılımcıların tedaviye başlama süresi ortalaması 583,55 gün olup en kısa süre 1 gün iken en uzun süre 20 yıldır.

Katılımcıların AVF operasyonu öncesinde kullanmakta oldukları arteriyovenöz erişim yolları %61,4 (n=43)'ünde SVK, %8,6 (n=6) 'sında AVF iken %2,9 (n=2)'si PD tedavisi olmaktadır. %27,1 (n=19)'inde ise henüz HD tedavisine başlamamış olup başlanması planlanmakta olan hastalardır ve herhangi bir arteriyovenöz erişim yolu bulunmamaktadır. Katılımcı özellikleri Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. *Katılımcı Özellikleri*

Parametreler	n (%)	Ortalama ± SS / Ortanca (Min-Maks)
Cinsiyet		
• Erkek	40 (57,1)	
• Kadın	30 (42,9)	
Yaş, yıl		63,5 (25-83)
Boy, cm		164,54±9,26
Kilo, kg		77,99±18,19
BMI, kg/m^2		28,39 (18,34-45,27)
Diyabetes mellitus	40 (57,1)	
Hipertansiyon	57 (81,4)	
Hiperlipidemi	15 (21,4)	
Koroner Arter Hastalığı	22 (31,4)	
Diyabetik Nefropati Varlığı	37 (52,9)	
Trombüs Öyküsü	6 (8,6)	
Hemodiyaliz Tedavisi Alma	47 (%67,1)	
Hemodiyaliz tedavi süresi, gün		583,55 (1-7300)
Önceki Arteriovenöz Erişim Yolu		
• Yok	19 (27,1)	
• Diyaliz Katateri	43 (61,4)	
• Periton Diyaliz Katateri	2 (2,9)	
• Arteriovenöz Fistül	6 (8,6	

Cm: santimetre, kg: kilogram, m^2: metrekare.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin fistül operasyonu öncesinde doppler ultrason ile değerlendirilmelerinde ölçülen radyal arter çapı ortalaması 2,25±0,49 mm, ulnar arter çapı ortalaması 2,05±0,57 mm, sefalik ven çapı ortalaması 2,20 (1,1-5) mm, bazilik ven çapı ortalaması 1,65 (1-4,6) mm, brakiyal arter çapı ortalaması 4,5 (1,5-5,6) mm, ve toplam damar çapı ortalaması 13,25±2,33 mm olarak saptanmıştır. Fistül operasyonu öncesinde ölçülen damar çapları ortalamaları Tablo 6'de özetlenmiştir.

Tablo 6. *Fistül Operasyonu Öncesinde Ölçülen Damar Çapları*

	Ortalama ± SS / Ortanca (Min-Maks)
Radyal arter çapı, mm	2,25±0,49
Ulnar arter çapı, mm	2,05±0,57
Sefalik ven çapı, mm	2,20 (1,1-5)
Bazilik ven çapı, mm	1,65 (1-4,6)
Brakial arter çapı, mm	4,5 (1,5-5,6)
Total vasküler çap, mm	13,25±2,33

mm: milimetre

4.2. NABIZ DALGA HIZI ANALİZİ

Katılımcıların PWA'da ölçülen OAB ortalaması 108,29 (±16,9) mmHg' olarak saptanmıştır. Augmentasyon basıncı (OIx) ortalamaları 6,5 (1-29) mmHg, AIx ortalaması %23 (-3-72), PWV ortalaması 8,14 (±1,74) m/s olarak saptanmıştır. Nabız Dalga Analizi ile elde edilen verilerin ortalama ± standart sapma ve ortanca (min-maks) değerleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. *Nabız Dalga Analizi Sonucu Elde Edilen Verilerin Ortalama ± SS ve Ortanca (Min-Maks) Değerleri*

Parametreler	Ortalama ± SS / Ortanca (Min-Maks)
Ortalama arter basıncı, mmHg	108,29±16,9
Ogmentasyon basıncı, mmHg	6,5 (1-29)
Augmentasyon indeksi, %	23 (-3-72)
Nabız dalga hızı, m/s	8,14±1,74

m: metre, cm: santimetre, mm: milimetre, m^2: metrekare, mmHg: milimetre cıva, kg: kilogram, g: gram , mg: miligram, ng: nanogram, pg: pikogram, ug: mikrogram, l: litre, dl: desilitre, ml: mililitre, %: yüzde, dk: dakika, , s: saniye.

4.3. BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER

Yapılan serum örneklemelerinde osteokalsin ortalaması 117 (13,9-1359) ng/ml, hemoglobin 10,2 (±1,72) g/dl, fosfor değeri ortalaması 4,54 (±1,1) mg/dl, kalsiyum değeri ortalaması 8,24 (±0,74) mg/dl, fosfor ve kalsiyum değerlerinin çarpımı ortalaması 37,36 (±9,25) $(mg/dl)^2$, serum albümin değeri ortalaması 36 (15-49) g/l, serum parathormon değeri ortalaması 234,5 (19,2-965) pg/ml, c-reaktif protein

ortalaması 9,05 (0,5-298) mg/l, 25-OH vitamin D ortalaması 9 (2,5-30,9) ug/l olarak saptanmıştır. İdrar incelemelerinde albüminin kreatinine oranı ortalaması 1807,99 (11,7-13081,47) mg/gr, proteinin kreatinine oranı 3109,63 (70,63-52176) mg/dl olarak saptanmıştır. Biyokimya ve spot idrar tetkik sonuçları Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8. *Biyokimya ve Spot İdrar Tetkik Sonuçları*

Osteokalsin, ng/ml	117 (13,9-1359)
Hemoglobin, g/dl	10,2±1,72
Fosfor, mg/dl	4,54±1,1
Kalsiyum, mg/dl	8,24±0,74
Fosfor x kalsiyum, $(mg/dl)^2$	37,36±9,25
Albumin, g/l	36 (15-49)
Parathormon, pg/ml	234,5 (19,2-965)
C-reaktif protein, mg/l	9,05 (0,5-298)
25-OH- vitamin D, ug/l	9 (2,5-30,9)
Spot idrar protein/kreatinin, mg/dl	3109,63 (70,63-52176)

m: metre, cm: santimetre, mm: milimetre, m^2: metrekare, mmHg: milimetre cıva, kg: kilogram, g: gram , mg: miligram, ng: nanogram, pg: pikogram, ug: mikrogram, l: litre, dl: desilitre, ml: mililitre, %: yüzde, dk: dakika, , s: saniye.

4.4. FİSTÜL GELİŞİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Katılımcılardan 29 kişinin fistül operasyonu sonrasındaki üç ay sonundaki fistül kan akış hızları ortancası 650 (0-4000) ml/dk olarak saptanmıştır. Fistül operasyonu sonrasındaki altı aylık süre içerisinde %24,3 (n=17)'ünde primer yetmezlik gelişmiş, tekrar kullanılabilmesi için ek cerrahi müdahale gerekmiş ya da tamamen kullanılamaz hale gelmiştir.

Fistül operasyonu sonrası 6 aylık dönem boyunca hastalar izlenmiş ve %5,7 (n=4)'si hayatını kaybettiği, %72,9 (n=51)'inin fistülü HD tedavisi için aktif kullanılabilirken, %21,4 (n=15)'ünde kullanılamadığı saptanmıştır. Primer yetmezlik değerlendirilmesi özeti Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9. *Primer Yetmezlik Değerlendirilmesi*

Primer Fistül Yetersizliği (3 ay içinde gelişen)	17 (24,3)
Üç ay sonraki fistül kan akış hızı, ml/dk	650 (0-4000)
6 Aylık İzlem	
• Exitus	4 (5,7)
• Fistülü HD için Aktif Kullanılabilenler	51 (72,9)
• Fistülü HD için Aktif Kullanılamayanlar	15 (21,4)

Ml: mililitre, dk: dakika

4.5. PRİMER FİSTÜL YETMEZLİĞİ GELİŞİMİNE GÖRE KATEGORİK VE SAYISAL PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Katılımcılardan primer yetmezlik tespit edilenlerin yaş ortancası 58 (25-77) iken gelişmeyenlerin 64 (31-83) olup yaş ile primer yetmezlik gelişi arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.070). Primer fistül yetmezliği saptanan katılımcıların %47,1 (n=8)'i erkek, %52,9 (n=52,9)'u kadın olup iki cinsiyet arasında primer yetmezlik gelişimi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.404). Katılımcılardan primer yetmezlik gözlenenlerin boy ortalaması 160,41±7,66 cm, vücut ağırlığı ortalaması 69,47±20,63 kg, vücut kitle indeksi ortalaması 25,78 (18,34-45,27) kg/m² olarak saptanmıştır. Boy uzunluğu ve vücut ağırlığı daha fazla olanlarda primer yetmezlik gelişiminin anlamlı düzeyde daha az olduğu görülmüştür (p=0,033, p=0,025). Vücut kitle indeksi ile primer yetmezlik gelişimi arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,083).

Primer yetmezlik gelişen katılımcıların %35,3 (n=6)'ünde DM tanısı mevcut olup diyabet varlığı ile primer yetmezlik gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (p=0,269). Yetmezlik izlenen katılımcıların %76,5 (n=13)'inde hipertansiyon tanısı mevcuttur ve hipertansiyon varlığı primer yetmezlik gelişimini etkilememiştir (p=0,721). Primer fistül yetmezliği gelişen katılımcılardan hiperlipidemi tanısı olanların oranı %17,6 (n=3) olup, olmayanların oranı ise %82,4 (n=14)'tür. Hiperlipidemi ile primer yetmezlik gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır (p=1). Fistül yetmezliği izlenen hastalardan aynı zamanda KAH mevcut olanların oranı %70,6 (n=12) olarak bulunmuştur ve KAH ile primer yetmezlik gelişimi arasında ilişki bulunmamıştır (p=1). Yetmezlik gelişen katılımcıların %41,2 (n=7)'sinde diyabetik

nefropatisi mevcuttur ve diyabetik nefropati varlığı ile primer yetmezlik gelişimi arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,403). Miyokard enfarktüsü, iskemik inme, derin ven trombozu, fistül trombozu gibi geçirilmiş tromboz öyküsü olan katılımcılar primer yetmezlik gelişen grubun %23,5 (n=4)'ünü oluşturmakta olup tromboz öyküsü ile primer yetmezlik gelişimi arasında anlamlı ilişki mevcut olduğu görülmüştür (p=0,028).

Primer yetmezlik gelişen katılımcıların %64,7 (n=11)'sinde arteriyovenöz erişim yolu olarak SVK, %17,6 (n=3)'sında ise AVF kullanılmaktadır ve bu grupta PD ile tedavisini sürdüren katılımcı bulunmamaktadır. Erişim yolu ile primer yetmezlik gelişimi arasında fark saptanmamıştır (p=0,310). Primer fistül yetmezliği görülenlerden 13 (76,5) kişi hemodiyaliz tedavisi almaktadır ve hemodiyaliz tedavisi alıp almamak primer yetmezlik gelişimini etkilememiştir (p=0,347). İzlem süresi sonunda fistül primer yetmezliği gelişen katılımcılarda hemodiyaliz tedavi süresi gün cinsinden 30 (0-7300) iken gelişmeyen katılımcılarda 7 (0-3650) gündür. Yapılan istatistiksel analizde hemodiyaliz tedavi süresi ile primer yetmezlik gelişme durumu arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,247).

Nabız dalga analizinde saptanan OIx ortalaması fistül primer yetmezliği izlenenlerde 6 (1-9) mmHg iken, izlenmeyenlerde 6,5 (2-29) mmHg olarak saptanmış olup OIx ile fistül primer yetmezlik gelişimi arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,238). AIx ortalaması primer yetmezlik gelişen katılımcılarda %25 (7-65) iken, gelişmeyenlerde %21 (-3-72) olarak saptanmış, AIx ile primer yetmezlik gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (0,298). Katılımcılardan primer yetmezlik gelişenlerde PWV ortalaması 7,95±1,94 m/s iken gelişmeyenlerde 8,2±1,69 m/s olup iki grup arasında anlamlı fark yoktur (p=0,617). Ortalama arter basıncı ortalaması primer yetmezlik var olan katılımcılarda 111±18,99 mmHg olarak saptanırken gelişmeyen katılımcılarda 107,42±16,27 mmHg'dır ve ortalama arter basıncı ile primer yetmezlik izlenme durumu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (0,746).

Fistül öncesi hazırlık döneminde yapılan doppler ultrason ile ölçülen radyal arter, ulnar arter, sefalik ven, bazilik ven, brakiyal arter çapları ve tüm bu damar çapları toplamı "toplam damar çapı" olarak milimetre cinsinden hesaplanmış olup primer yetmezlik gelişen grupta bazilik ven çapı ortalaması 2,4 (1,6-4,6) mm iken primer

yetmezlik olmayan grupta 1,45 (1-4,2) mm olarak bulunmuştur ve bazilik ven çapı primer yetmezlik gelişen grupta anlamlı düzeyde daha geniş saptanmıştır (p=0,012). Ancak radyal arter, ulnar arter, sefalik ven, brakiyal arter ve toplam damar çapı için İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Fistül oluşturulması için yapılan cerrahi operasyon sonrasındaki üçüncü ayda yapılan doppler ultrasonografi incelemesinde primer yetmezlik gelişenlerde kan akış ortancası 0 (0-4000) ml/dk iken gelişmeyenlerde 950 (650-3600) ml/dk'dır ve kan akış hızı ile primer yetmezlik gelişimi arasında anlamlı fark mevcuttur (p=<0,001).

Yapılan biyokimyasal incelemede primer yetmezlik saptananlarda osteokalsin ortalaması 85 (16,6-309) ng/ml iken, saptanmayanlarda 117 (13,9-1359) ng/ml'dir ve primer yetmezlik varlığı ile osteokalsin seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,612). Katılımcılardan fistül ile hemodiyaliz tedavisi alamayanlarda hemoglobin değeri ortalaması 10,08±1,68 g/dl iken, kullanabilenlerde 10,24±1,75 g/dl olarak bulunmuş olup hemoglobin seviyeleri ile primer yetmezlik izlenmesi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,746). Primer yetmezlik izlenen katılımcılar için serum fosfor değeri ortalaması 4,51±1,04 mg/dl, kalsiyum değeri ortalaması 8,32±0,67 mg/dl ve kalsiyum ve fosfor değerlerinin çarpımı ortalaması 37,74±10,08 olarak bulunmuştur. Primer yetmezlik gelişmeyen grupta ise fosfor değeri ortalaması 4,55±1,12 mg/dl, kalsiyum değeri ortalaması 8,22±0,77 mg/dl ve kalsiyum ve fosfor değerlerinin çarpımı ortalaması ise 37,24±9,06 olarak saptanmıştır. Serum fosfor, kalsiyum ve fosfor ve kalsiyum değeri çarpımları ile primer yetmezlik izlenmesi durumu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,899, p=0,625, p=0,847).

Primer yetmezlik izlenen katılımcılar için serum albümin değeri ortalaması 34 (15-44) g/l, serum parathormon değeri ortalaması 182 (19,2-483) pg/ml, serum c-reaktif protein değeri ortalaması 16,57 (1,29-298) mg/l iken primer yetmezlik izlenmeyenlerde serum albümin değeri ortalaması 36 (16-49) g/l, parathormon değeri ortalaması 245 (70,3-965) pg/ml, c-reaktif protein değeri ortalaması 8,4 (0,5-133) mg/l olarak saptanmıştır. İki grup arasında albümin, parathormon ve c-reaktif protein değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,209, p=0,109, p=0,078).

Fistül primer yetmezliği olanlarda 25-OH- vitamin D ortancası 9 (4,19-24,6) ug/l iken olmayanlarda 9 (2,5-30,9) ug/l'dir ve primer yetmezlik varlığı ile 25-OH-vitamin-D seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (p=0,962).

Spot idrar protein/kreatinin oranı primer yetmezlik gelişenlerde 1316,92 (195,5-20110,63) mg/dl iken gelişmeyenlerde 3209,26 (70,63-52176) mg/dl olarak saptanmıştır. Primer yetmezlik varlığı ile spot idrar protein/kreatinin oranı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,549, p=0,062, p=0,472).

Primer yetmezlik gelişimine göre kategorik ve sayısal verilerin karşılaştırılmasına ait n (%), ortalama ± standart sapma veya ortanca (min-maks) değerleri ile istatistiksel anlamlılık düzeylerine ilişkin veriler Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. *Primer Yetmezlik Gelişimine Göre Kategorik ve Sayısal Parametrelerin Karşılaştırılması*

Parametreler	Primer Yetmezlik Yok n (%) / Ortalama ± SS veya ortanca (min-maks)	Primer Yetmezlik Var n (%) / Ortalama ± SS veya ortanca (min-maks)	p
Yaş, yıl	64 (31-83)	58 (25-77)	0,070***
Cinsiyet			
• Erkek	32 (60,4)	8 (47,1)	0,404*
• Kadın	21 (39,6)	9 (52,9)	
Boy, cm	165,87±9,4	160,41±7,66	**0,033****
Vücut ağırlığı, kg	80,72±16,64	69,47±20,63	**0,025****
Vücut kitle indeksi, kg/m²	29,04 (18,83-44,44)	25,78 (18,34-45,27)	0,083***
Diyabetes Mellitus	33 (62,3)	7 (41,1)	0,269*
Hipertansiyon	44 (83)	13 (76,5)	0,721**
Hiperlipidemi	12 (22,6)	3 (17,6)	1,000**
Koroner Arter Hastalığı	17 (32,1)	5 (29,4)	1,000*
Diyabetik Nefropati Varlığı	30 (56,6)	7 (41,2)	0,403*
Trombüs Öyküsü	2 (3,8)	4 (23,5)	**0,028****
Hemodiyaliz	34 (64,2)	13 (76,5)	0,347*
Hemodiyaliz Tedavi Süresi, gün	7 (0-3650)	30 (0-7300)	0,247***
Önceki Arteriovenöz Erişim Yolu			0,310*
• Yok	16 (30,2)	3 (17,6)	
• Diyaliz Katateri	32 (60,4)	11 (64,7)	
• Periton Diyaliz Katateri	2 (3,8)	0 (0,0)	
• Arteriovenöz Fistül	3 (5,7)	3 (17,6)	
Ogmentasyon Basıncı, mmHg	6,5 (2-29)	6 (1-9)	0,238***
Augmentasyon İndeksi, %	21 (-3-72)	25 (7-65)	0,298***
Nabız Dalga Hızı, m/s	8,2±1,69	7,95±1,94	0,617****
Ortalama Arter Basıncı, mmHg	107,42±16,27	111±18,99	0,746****
Radyal Arter Çapı, mm	2,25±0,52	2,21±0,40	0,844****
Ulnar Arter Çapı, mm	2,01±0,57	212±0,61	0,677****
Sefalik Ven Çapı, mm	2,05 (1,1-5)	2,4 (1,5-3,6)	0,357****
Bazilik Ven Çapı, mm	1,45 (1-4,2)	2,4 (1,6-4,6)	**0,012*****
Brakial Arter Çapı, mm	4,7 (3,5-5,6)	4,1 (1,5-5,4)	0,286***
Toplam Damar Çapı, mm	12,82±2,29	14,70±2,02	0,114****
Üç Ay Sonraki Fistül Kan Akış Hızı, ml/dk	950 (650-3600)	0 (0-4000)	**<0,001*****
Osteokalsin, ng/ml	117 (13,9-1359)	85 (16,6-309)	0,612***
Hemoglobin, g/dl	10,24±1,75	10,08±1,68	0,746****
Fosfor, mg/dl	4,55±1,12	4,51±1,04	0,899****
Kalsiyum, mg/dl	8,22±0,77	8,32±0,67	0,625****
Fosfor x Kalsiyum	37,24±9,06	37,74±10,08	0,847****
Albümin, g/l	36 (16-49)	34 (15-44)	0,209***
Parathormon, pg/ml	245 (70,3-965)	182 (19,2-483)	0,109***
C-reaktif protein, mg/l	8,4 (0,5-133)	16,57 (1,29-298)	0,078***
25-OH- vitamin D, ug/l	9 (2,5-30,9)	9 (4,19-24,6)	0,962***
Spot idrar protein/kreatinin, mg/dl	3209,26 (70,63-52176)	1316,92 (195,5-20110,63)	0,062***

m: metre, cm: santimetre, mm: milimetre, m^2: metrekare, mmHg: milimetre cıva, kg: kilogram, g: gram, mg: miligram, ng: nanogram, pg: pikogram, ug: mikrogram, l: litre, dl: desilitre, ml: mililitre, %: yüzde, dk: dakika, s: saniye

*Pearson Chi-Square Test **Fisher's Exact Test ***Mann-Whitney Test ****Bağımsız Örneklem T Testi

4.6. OSTEOKALSİN DÜZEYİ VE NABIZ DALGA HIZININ KATEGORİK VERİLERE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

Osteokalsin düzeyi ve kategorik verilere göre anlamlılık düzeyi incelendiğinde erkek katılımcılarda ortalama 121 (13,9-309) ng/ml ve kadınlarda 107 (16,60-1359) ng/ml olup erkek ve kadın cinsiyete göre osteokalsin düzeyleri anlamlı istatistiksel fark göstermemektedir (p=0,192). Hipertansiyon tanısı mevcut olan katılımcılarda osteokalsin ortalaması 117 (13,90-1359) ng/ml iken hipertansiyonu olamayanlarda 132 (30,50-252) ng/ml'dir ve hipertansiyon varlığı ile osteokalsin seviyesi arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır (p=0,809). Hiperlipidemi nedeni ile takipli kişilerde 98,60 (43,30-301) ng/ml, hiperlipidemisi olmayanlarda 128 (13,90-1359) ng/ml osteokalsin ortalaması bulunmuştur ve hiperlipidemi varlığı ile anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,470). KAH nedeni ile tedavi almakta olan katılımcılarda ortalama 96,65 (43,30-301) ng/ml, bilinen KAH olmayanlarda 129,5 (13,90-1359) ng/ml olarak saptanmıştır. KAH varlığı ile osteokalsin düzeyi ilişkisiz olarak bulunmuştur (p=0,266)

Tip 2 DM tanısı olan hastalarda osteokalsin ortalama değeri 98,95 (16,6-282) ng/ml olarak saptanırken olmayanlarda 142 (13,9-1359) ng/ml olarak saptanmıştır. Diyabetik nefropati var olan katılımcılarda ortalama değeri 98,60 (16,6-282) ng/ml iken olmayanlarda 147 (13,90-1359) ng/ml'dir ve osteokalsin düzeyi ile tip 2 DM varlığı arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmamışken (p=0,104), diyabetik nefropatisi olan hastalarda osteokalsin düzeyi istatistiksel anlam barındıracak düzeyde düşüktür (p=0,044).

Bilinen trombüs öyküsü olan bireylerde osteokalsin ortalaması 91,15 (24,2-257) ng/ml iken olmayanlarda 121 (13,9-1359) ng/ml'dir. Trombüs varlığı ile osteokalsin düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (p=0,660).

Fistül primer yetmezliği geliştiği tespit edilenlerde osteokalsin ortalama değeri 85 (16,6-309) ng/ml ve primer yetmezlik izlenmeyenlerde 117 (13,9-1359) n/ml olarak bulunmuş olup primer yetmezlik gelişimi ile osteokalsin düzeyleri ilişkisizdir (p=0,612).

Önceki arteriyovenöz erişim yoluna göre osteokalsin düzeyleri incelendiğinde bir erişim yolu bulunmayanlarda 75 (24,20-282) ng/ml, diyaliz kateteri aracılığı ile hemodiyaliz tedavisi alanlarda 117 (13,9-301) ng/ml, PD ile tedavi olanlarda 754 (150-1359) ng/ml ve daha önce var olan fistülü ile HD tedavisi yapılanlarda 167 (97,3-309) ng/ml ortalama değeri bulunmuş olup arteriyovenöz erişim yolu ve renal replasman tedavi yöntemleri ile Osteokalsin düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,094).

Altı aylık izlem sonucunda hayatını kaybettiği öğrenilen katılımcılar için 184,5 (16,6-309) ng/ml, hastanemizde takibi sürenlerde 132 (13,9-1359) ng/ml, başka bir merkezde takibi sürenlerde 96,2 (26,2-301) ng/ml, fistül primer yetmezliği gelişenlerde 81,6 (24,2-257) ng/ml osteokalsin ortalama değeri saptanmıştır ve izlem sonucundaki durum ile arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,297). Osteokalsin düzeylerinin kategorik verilere göre incelenmesine ait veriler Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. *Osteokalsin Düzeyinin Kategorik Verilere Göre İncelenmesi*

	Osteokalsin	
	Ortanca (min-maks)	p
Cinsiyet		
o Erkek	121 (13,9-309)	0,192*
o Kadın	107 (16,60-1359)	
Hipertansiyon		
o Var	117 (13,90-1359)	0,809*
o Yok	132 (30,50-252)	
Hiperlipidemi		
o Var	98,60 (43,30-301)	0,470*
o Yok	128 (13,90-1359)	
Koroner Arter Hastalığı		
o Var	96,65 (43,30-301)	0,266*
o Yok	129,5 (13,90-1359)	
Tip 2 Diyabetes Mellitus		
o Var	98,95 (16,6-282)	0,104*
o Yok	142 (13,9-1359)	
Diyabetik Nefropati		
o Var	98,60 (16,6-282)	**0,044***
o Yok	147 (13,90-1359)	
Trombüs Varlığı		
o Var	91,15 (24,2-257)	0,660*
o Yok	121 (13,9-1359)	
Fistül Primer Yetmezliği		
o Var	85 (16,6-309)	0,612*
o Yok	117 (13,9-1359)	
Önceki Arteriyovenöz Erişim Yolu		
o Yok	75 (24,20-282)	0,094**
o Diyaliz Kateteri	117 (13,9-301)	
o Periton Diyalizi	754 (150-1359)	
o Arteriyovenöz Fistül	167 (97,3-309)	
Altı Aylık İzlem Süreci		
o Exitus	184,5 (16,6-309)	0,297**
o Takipli	132 (13,9-1359)	
o Başka Merkezde Takipli	96,2 (26,2-301)	
o Fistül Primer Yetmezliği	81,6 (24,2-257)	

*Mann-Whitney U Test **Kruskal Wallis Test

PWV düzeyleri ortalaması erkek katılımcılarda 8,09±1,79 m/s iken kadın katılımcılarda 8,19±1,68 m/s olup cinsiyete göre anlamlı farklılık bulundurmamaktadır (p=0,811).

Hipertansiyon tanısı olan katılımcılarda PWV ortalaması 8,21±1,75 m/s, olmayanlarda ise 7,80±1,67 m/s olup hipertansiyon varlığı PWV seviyelerini etkilememiştir (p=0,441). Hiperlipidemi tanısı olanlarda PWV 9,23±1,50 m/s olup olmayanlarda bulunan 7,84±1,69 m/s değerine göre anlamlı düzeyde yüksektir (p=0,005). KAH tanısı bulunanlarda PWV ortalaması 8,59±1,68 m/s olup olmayanlarda 7,93±1,74 m/s'dir ve iki grup arasında istatistiksel açıdan farklılık yoktur (p=0,142). Benzer şekilde Tip 2 DM tanılı olan katılımcılarda ortalama 8,54±1,68 m/s, olmayanlarda ise 7,75±1,73 m/s PWV değeri saptanmış olup iki grup arasında farklılık bulunmamaktadır (p=0,059). Diyabetik nefropati var olan bireylerde PWV ortalama değeri 8,68±1,74 m/s iken olmayanlarda 7,52±1,53 m/s'dir ve nefropati grubunda nabız dalga hızı anlamlı derecede yüksektir (p=0,005). Trombüs öyküsü var olanlarda 6,90±1,73 m/s ve olmayanlarda 8,25±1,70 m/s ortalama PWV değeri tespit edilmiş olup iki grup arasında fark bulunmamıştır (p=0,068).

Fistül primer yetmezliği saptananlarda PWV ortalama seviyesi 7,95±1,93 m/s ve saptanmayanlarda 8,19±1,68 m/s olarak saptanmış olup primer yetmezlik varlığı ile PWV düzeyleri değişim göstermemiştir (p=0,617).

Önceden kullanılan arteriyovenöz erişim türüne göre inceleme yapıldığında en yüksek ortalama PWV düzeyi santral venöz kateter kullananlarda saptanmış olup 8,29±1,80 m/s iken en düşük PWV düzeyi 7,17±1,31 m/s olarak AVF kullananlarda ölçülmüştür. Ancak kullanılan arteriyovenöz erişim türüne göre PWV anlamlı fark göstermemiştir. Katılımcılar altı aylık izlem süresi sonunda hayatını kaybedenler, merkezimizde takibine devam edenler, başka bir merkezde takibine devam edenler ve fistül primer yetmezliği gelişenler olarak gruplandırıldığında PWV anlamlı değişik göstermemiştir (p=0,560). PWV düzeyleri kategorik verilere göre incelendiğinde elde edilen veriler Tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12. *Nabız Dalga Hızı Düzeyinin Kategorik Verilere Göre İncelenmesi*

	Nabız Dalga Hızı	
	Ortalama ± Standart Sapma	p
Cinsiyet		
o Erkek	8,09±1,79	0,811*
o Kadın	8,19±1,68	
Hipertansiyon		
o Var	8,21±1,75	0,441*
o Yok	7,80±1,67	
Hiperlipidemi		
o Var	9,23±1,50	**0,005***
o Yok	7,84±1,69	
Koroner Arter Hastalığı		
o Var	8,59±1,68	0,142*
o Yok	7,93±1,74	
Tip 2 Diyabetes Mellitus		
o Var	8,54±1,68	0,059*
o Yok	7,75±1,73	
Diyabetik Nefropati		
o Var	8,68±1,74	**0,005***
o Yok	7,52±1,53	
Trombüs Öyküsü		
o Var	6,90±1,73	0,068*
o Yok	8,25±1,70	
Fistül Primer Yetmezliği		
o Var	7,95±1,93	0,617*
o Yok	8,19±1,68	
Önceki Arteriyovenöz Erişim Yolu		
o Yok	8,14±1,74	0,514**
o Diyaliz Kateteri	8,29±1,80	
o Periton Diyalizi	7,70±1,84	
o Arteriyovenöz Fistül	7,17±1,31	
Altı Aylık İzlem Süreci		
o Exitus	8,38±2,16	0,560**
o Takipli	7,89±1,58	
o Başka Merkezde Takipli	8,59±1,77	
o Fistül Primer Yetmezliği	8,04±2,01	

*Bağımsız Örneklem T Test **One Way ANOVA Test

4.7. OSTEOKALSİN, NABIZ DALGA HIZI VE DİĞER BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİN KORELASYON İNCELEMELERİ

Çalışmamızda Osteokalsin değeri ile diğer sayısal veriler arasındaki korelasyon varlığı durumu incelendiğinde osteokalsin düzeyinin yaş ile negatif yönde anlamlı zayıf korelasyon (r=-0,361, p=0,002), boy uzunluğu ile pozitif yönde istatistiksel anlamlı zayıf korelasyon (r=0,253 p=0,35) ve vücut kitle indeksi ile negatif yönde zayıf korelasyon (r=-0,241 p=0,044) gösterdiği saptanmıştır. Vücut ağırlığı ile osteokalsin düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Osteokalsin düzeyi ile OIx arasında pozitif yönde istatistiksel anlamlı orta düzeyde korelasyon bulunmuştur (r=-0,464 p=0,007). Nabız dalga analizinde bakılan AIx, PWV, OAB ile osteokalsin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

HD tedavi süresi ile osteokalsin düzeyi arasında anlamlı istatistiksel fark bulunduran korelasyon bulunmamıştır (r:0,094 p=0,441). Fistül operasyonu yapılmasından sonraki üçüncü ayda bakılan AVF kan akış hızları ve primer yetmezlik gelişimi ile osteokalsin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (r: 0,134 p=0,489) (rho=0-,061 p=,616).

İncelenen biyokimyasal belirteçlerden osteokalsin ile fosfor ve fosfor x kalsiyum düzeyleri arasında pozitif yönde zayıf, parathormon düzeyleri ile pozitif yönde anlamlı orta düzeyde korelasyon saptanmıştır (p=0,021 p=0,026 p=<0,001). Diğer belirteçlerden hemoglobin, kalsiyum, albümin, c-reaktif protein, 25-OH-vitamin D, spot idrar protein/kreatinin arasında istatistiksel anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Osteokalsin ve diğer tüm sayısal verilere ait korelasyon analizine ilişkin korelasyon katsayıları ve anlamlılık değerleri Tablo 13'da sunulmuştur.

Tablo 13. *Osteokalsin ile Diğer Sayısal Verilere İlişkin Korelasyon Katsayıları ve Anlamlılık Değerleri*

	Osteokalsin	
	Spearman's Rho	P
Yaş, yıl	-0,361**	**0,002**
Boy, cm	0,253*	**0,035**
Vücut Ağırlığı, kg	-0,115	0,343
Vücut Kitle İndeksi, kg/m²	-0,241*	**0,044**
Augmentasyon Basıncı, mmHg	-0,464**	**0,007**
Augmentasyon İndeksi, %	-0,065	0,593
Nabız Dalga Hızı, m/s	-0,216	0,072
Ortalama Arter Basınç, mmhg	0,125	0,302
Hemodiyaliz Tedavi Süresi, gün	0,094	0,441
Radyal Arter Çapı, mm	-0,274	0,195
Ulnar Arter Çapı, mm	-0,021	0,924
Sefalik Ven Çapı, mm	0,131	0,531
Bazilik Ven Çapı, mm	0,204	0,380
Brakial Arter Çapı, mm	-0,100	0,650
Toplam Damar Çapı, mm	0,188	0,403
Üç Ay Sonraki Fistül Kan Akış Hızı, ml/dk	0,134	0,489
Primer Yetmezlik Varlığı	-0,061	0,616
Osteokalsin, ng/ml	1,000	
Hemoglobin, g/dl	-0,194	0,108
Fosfor, mg/dl	0,276*	**0,021**
Kalsiyum, mg/dl	-0,093	0,445
Fosfor x Kalsiyum	0,265*	**0,026**
Albümin, g/l	0,018	0,881
Parathormon, pg/ml	0,453**	**<0,001**
C-reaktif Protein, mg/l	-0,133	0,273
25-OH- Vitamin D, ug/l	-0,017	0,892
Spot İdrar protein/kreatinin, mg/dl	0,091	0,479

m: metre, cm: santimetre, mm: milimetre, m^2: metrekare, mmHg: milimetre cıva, kg: kilogram, g: gram , mg: miligram, ng: nanogram, pg: pikogram, ug: mikrogram, l: litre, dl: desilitre, ml: mililitre, %: yüzde, dk: dakika, , s: saniye.

PWV ve diğer tüm sayısal veriler için korelasyon özellikleri incelenmiş, elde edilen veriler Tablo 14'te özetlenmiştir. Yaş ile PWV arasında pozitif yönde orta düzeyde istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmıştır (r=0,652, p=<0,001). Boy uzunluğu (r=-0,101 p=0,404), vücut ağırlığı (r=0,028 p=0,818), BMI (r=0,129 p=0,288) ile PWV arasında anlamlı korelasyon saptanamamıştır.

PWV ile OIx arasında istatistiksel anlamlı korelasyon bulunmamıştır (r=0,330 p=0,66). Bunun yanında AIx (r=0,018 p=0,879) ile PWV arasında da anlamlı istatistiksel değer barındıran korelasyon saptanmamıştır. PWV ile HD süresi (r=-0,093 p=0,445) ve OAB (r=0,100 p=0,411) arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmamıştır.

Doppler ultrason ile yapılan ölçümlerde PWV ile radyal arter çapı arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı korelasyon olduğu bulunmuştur (r=0,410 p=0,047). Ulnar arter (r=0,087 p=0,687), sefalik ven (r=0,218 p=0,295), bazilik ven (r=0,178 p=0,406), brakiyal arter (r= 0,073 p=0,739) çapları ile PWV arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bahsedilen tüm damar çaplarının toplamını ifade eden toplam damar çapı ve PWV için istatistiksel anlamlı korelasyon bulunmamaktadır (r=-0,256 p=0,250). Üç ay sonraki fistül kan akış hızı ile PWV ilişkili bulunmamıştır (r=-0,156 p=0,420).

PWV primer yetmezlik varlığına göre anlamlı korelasyon barındırmamaktadır (r=-0,070 p=0,464). PWV ve biyokimyasal belirteçlerden osteokalsin (r=-0,216 p=0,072), hemoglobin (r=0,203 p=0,092), fosfor (r=0,013 p=0,917), kalsiyum (r=-0,102 p=0,401), fosfor ve kalsiyum değerleri çarpımı (r=-0,055 p=0,650), albümin (r=-0,108 p=0,372), parathormon (r=-0,030 p=0,808), CRP (r=0,151 p=0,211), vitamin D (r=-0,070 p=0,567), spot idrar protein/kreatinin (r=0,138 p=0,280) arasında anlam barındıran korelasyon saptanmamıştır.

***Tablo 14**. Nabız Dalga Hızı ile Diğer Sayısal Verilere İlişkin Korelasyon Analizi*

	Nabız Dalga Hızı	
	Pearson's R*/Spearman's Rho	p
Yaş, yıl	0,652	**<0,001**
Boy, cm	-0,101*	0,404
Vücut ağırlığı, kg	0,028*	0,818
Vücut kitle indeksi, kg/m²	0,129	0,288
Ogmentasyon basıncı, mmHg	0,330	0,066
Augmentasyon indeksi, %	0,018	0,879
Nabız dalga hızı, m/s	1	
Hemodiyaliz tedavi süresi, gün	-0,093	0,445
Ortalama arter basınç, mmHg	0,100*	0,411
Radyal arter çapı, mm	0,410	**0,047**
Ulnar arter çapı, mm	0,087	0,687
Sefalik ven çapı, mm	0,218	0,295
Bazilik ven çapı, mm	0,178	0,406
Brakiyal arter çapı, mm	0,073	0,739
Toplam damar çapı, mm	-0,256*	0,250
Üç ay sonraki fistül kan akış hızı, ml/dk	-0,156	0,420
Primer Yetmezlik Varlığı	-0,070	0,464
Osteokalsin, ng/ml	-0,216	0,072
Hemoglobin, g/dl	0,203*	0,092
Fosfor, mg/dl	0,013*	0,917
Kalsiyum, mg/dl	-0,102*	0,401
Fosfor x kalsiyum	-0,055*	0,650
Albümin, g/l	-0,108	0,372
Parathormon, pg/ml	-0,030	0,808
C-reaktif protein, mg/l	0,151	0,211
25-OH- vitamin D, ug/l	-0,070	0,567
Spot idrar prot/kreatinin, mg/dl	0,138	0,280

m: metre, cm: santimetre, mm: milimetre, m^2: metrekare, mmHg: milimetre cıva, kg: kilogram, g: gram , mg: miligram, ng: nanogram, pg: pikogram, ug: mikrogram, l: litre, dl: desilitre, ml: mililitre, %: yüzde, dk: dakika, , s: saniye.

5. TARTIŞMA

KBH olan hastaların yaşam süresinin uzamasını sağlayan bakım standartları son yıllarda ciddi boyutlarda iyileşmiştir. Bu durum mortalite ve morbidite ile sonuçlanan damar yolu erişim sorunu ve komplikasyonlarının önemini artırmıştır. Primer yetmezlik oranının azaltılmasına yönelik yaklaşımları şekillendirecek prediktif marker ve testlerin varlığı maliyet etkinliğinin azaltılması ve yaşam kalitesinin artışına önemli boyutta katkı sağlayabilir. Yetmiş katılımcı ile yaptığımız çalışmamızda diğer damar yolu erişim yöntemlerine göre daha güvenli olarak değerlendirilen AVF'lerde gelişebilecek primer yetmezlik durumu ile PWV ve osteokalsin düzeylerinin de bulunduğu biyokimyasal belirteçlerin ilişkisi incelemeyi amaçladık.

Çalışmamızda primer yetmezlik gelişme oranı %27,5 (n=17) olarak saptanmıştır. Literatürde fistül disfonksiyonu oranları %20 ve %50 arasında değişmekte olduğu ve bu olguların diyaliz için efektif olgunluğa erişemediği belirtilmektedir (49,50). 2017 yılında Cheung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 602 gönüllü fistül primer yetmezlik gelişimi açısından incelenmiş %22,1 (n=133)'inde AVF olgunlaşması gerçekleşmemiştir (51). Nguyen ve arkadaşlarının çalışmasında AVF oluşturulan 99 hastada altı haftalık takip sürecinde birincil başarısızlık oranı %13,13 iken, on sekiz haftalık takip sürecinde ikincil başarısızlık oranı %16,87 olarak bulunmuştur (52). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise AVF oluşturulan 186 hastanın sekonder açıklık (AVF'nin açıldıktan tamamen kullanılamaz olduğu ana kadar olan süre) oranı %77,4 olarak bulunmuştur (53). Diyaliz bağımlı olmayan 210 katılımcı ile yapılan başka bir çalışmada on iki aylık müdahalesiz fistül açıklığı oranı %53 olarak saptanmıştır (49). Atmış beş yaş üzeri katılımcılarla yapılan bir çalışmada ise AVF için on iki ay sonunda primer açıklık %69,2 olarak bulunmuştur (54).

Bahsettiğimiz çalışmalarda görülen farklı oranlarda primer yetmezlik varlığı öncelikle fistül primer yetmezliği ve olgunlaşması için kabul edilen ortak kriterlerin mevcut olmaması ve farklı görüşlerin farklı kriterleri olgunlaşma kriteri olarak kabul etmesi olabilir. Çalışma örneklemlerinin yaş ortalaması farklılığı, kronik hastalık özellikleri, sigara-alkol kullanım durumları, günlük yaşam tarzı özellikleri, etnik özellikler, ülkelere göre değişen sağlık bakım yaklaşımları gibi faktörler farklı sonuçların elde edilmesine katkı sağlamış olabilir.

Altı aylık mortalite oranı çalışmamızda %5,7 (n=4) olarak saptanmıştır. Zang ve arkadaşlarının 233 katılımcı ile yaptığı retrospektif çalışmada on dört aylık takip sonucunda 6 aylık, 12 aylık ve 24 aylık sağkalım oranları %87,1, %82,8 ve %80,7 olarak bulunmuştur (55). Wang ve arkadaşlarının 250 katılımcı ile yapılan çalışmasında ise iki yıllık sağkalım oranı %82'dir (56). Arer ve arkadaşlarının AVF oluşturulan 186 hasta ile yaptıkları çalışmalarında ise genel mortalite oranı %9,6 olarak saptanmıştır (53). Farklı mortalite oranlarının varlığı primer yetmezlik gelişiminde de bahsettiğimiz fistül gelişimini etkileyebilecek multifaktöriyel ve saptanması güç durumlar ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Primer yetmezlik oranını azaltmaya yönelik yaklaşımlar ve girişimler geniş bir yelpazede uygulanabildiğinde primer yetmezlik oranlarını etkileyebilir.

Analiz sonuçlarımızda vücut ağırlığı (p=0,025) ve boy uzunluğu azaldıkça (p=0,033) primer yetmezlik oranlarının arttığı ancak vücut kitle indeksi ile ilişki olmadığı görülmüştür. Wang ve arkadaşlarının çalışmasında da çalışmamıza benzer şekilde obezite varlığı ile fistül disfonksiyonu ilişkisiz olarak saptanmıştır (56). Zang ve arkadaşları ise farklı görüş bildirmiş, vücut ağırlığının fistül kaybı gelişiminde bir belirleyici olduğunu göstermiştir (55). Vücut ağırlığının ve boyun kısalması fiziki olarak fistül operasyonunu olumsuz etkiliyor olabilir. Katılımcılarımızın bir kısmının rutin hemodiyaliz tedavisi alan hastalar olup volüm yükü nedeni ile kilo fazlalığı oluşturmuş ve sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Daha ayrıntılı vücut bileşen analizi yapılması da sonuçları daha açık hale getirebilir.

Sonuçlarımızda yaş, cinsiyet, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, diyabetik nefropati varlığı ile primer yetmezlik gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Nguyen'in Vietnam'da yaptığı çalışmasında sonuçlarımızla çelişkili olarak yaşın birincil başarısızlık için bir risk faktörü olduğu görülmüş ancak çalışmamıza benzer şekilde cinsiyet, diyabet, dislipidemi fistül disfonksiyonu ile ilişkisiz olarak saptanmıştır (52). Yaşlı hastalarda yapılan bir çalışmada ise diyabetin AVF ve AVG başarısı üzerine etkisi olmadığı ancak yaş artışının AVF için sekonder açıklık oranlarını olumsuz etkilediği ve kadınlarda AVF için sekonder açıklık oranının erkeklere göre daha düşük olduğu görülmüştür (54). Daha genç yaş ortalamasına sahip katılımcılarla Hindistan'da yapılan farklı iki çalışmada erkeklerdeki AVF disfonksiyonu gelişme oranları kadınlara göre istatistiksel

anlam barındıracak düzeyde düşük saptanmıştır (57,58). Takahashi ve arkadaşları ile Wang ve arkadaşlarının çalışmalarında da primer yetmezlik oranları ile yaş, cinsiyet ve diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, disritmiler gibi incelenen ek hastalıklar ile primer yetmezlik gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır (49,56). Pek çok kronik hastalığın özellikle endotel disfonksiyonuna neden olduğu bilinmektedir ve primer yetmezlik gelişimine meyil oluşturması beklenebilir ancak çalışma sonuçları bu düşünceyi desteklememektedir. Kronik hastalık varlığının primer yetmezlik ile ilişkisiz olarak sonuçlanması hastalık varlığı ile değil hastalıkların kontrol durumları ve evreleri ile ilişkili olabilir. Bazı çalışmalarda gösterilen yaş ve cinsiyet ilişkisi ise çalışma örnekleminin yaşlı veya genç olması, ırksal farklılıklar, toplumda değişen cinsiyet rolleri ile ilişkili olabilir. Bazı toplumlarda özellikle kadın cinsiyetin sağlık kuruluşlarına ulaşımlarının zor olduğu bilinmektedir.

Preoperatif ultrasonografik inceleme Vasküler Erişim için İspanyol Klinik Kılavuzları ve Ulusal Böbrek Vakfı tarafından önerilmektedir. Ultrasonografi damarların iç çaplarının daha hassas bir şekilde ölçülmesine olanak tanır ve fistül operasyonu için genellikle en az 2 mm çapında arter ve venlerin tercih edilmesi önerilir (50). Yapılan bir meta-analizde preoperatif ultrasonografik incelemenin primer arteriyovenöz fistül başarısızlığını anlamlı ölçüde azalttığını ortaya koymuştur (50). Çalışmamızda radyal arter, ulnar arter, sefalik ven, bazilik ven, brakiyal arter çapı ve tümünün toplamını içeren total damar çapı preoperatif olarak değerlendirilmiş ancak bahsedilen damar çapları primer yetmezlik gelişimi ile ilişkili bulunmamıştır ancak primer yetmezlik gelişenlerde bazilik ven çapının anlamlı düzeyde daha geniş olduğu görülmüştür ($p=0,012$**)**. Benzer şekilde Wang ve arkadaşlarının çalışmasında da damar çapları ile arteriyovenöz fistül disfonksiyon arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (56). Sonuçlarımıza tezat olarak Hindistan'da yapılan iki çalışmada preoperatif olarak ölçülen radyal arter çapı ve distal damar çapları toplamı arttıkça fistül disfonksiyon oranlarının azaldığı görülmüştür (59,57). Birçok hastada, yalnızca ultrason haritalama ile tespit edilebilen ve erişim planlamasını etkileyebilecek anatomik varyasyonlar bulunmaktadır. Bu varyasyonlara örnek olarak kollaterallerin varlığı, bazilik venin brakiyal vene erken drenajı ve sefalik venin yörüngesi boyunca daralması gösterilebilir (60). Damar çapları ve fistül primer yetmezlik oranlarının ilişkisiz olarak saptanması literatür ile çelişmektedir.

Çalışmamızda fistül operasyonu öncesinde herhangi bir venöz erişim yolu bulunmaması, santral venöz kateter varlığı, periton diyalizi tedavisi alıyor olmak veya önceden AVF varlığı ile fistül primer yetmezliği gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır. Correira ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da sonuçlarımıza benzer şekilde SVK kullanımının AVF için primer başarısızlığı etkilemediği gösterilmiştir (61). Sonuçlarımızla çelişkili olarak Hindistan'da yapılan bir çalışmada ikinci AVF oluşturulması ile primer yetmezlik gelişimi arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür (58). Ülkelerin sağlık politikaları, hastaların pre ve post operatif bakım durumları, ülke genelinde kullanılan cerrahi ve teknik yöntemler bu farklılığa zemin hazırlamış olabilir.

Katılımcılarımızdan %61,4'ünde SVK bulunmakta ve %27,1'inde herhangi bir erişim yolu yok iken hemodiyaliz tedavisi planlanarak fistül oluşturulmuştur. Nguyen ve arkadaşlarının Vietnam'da yapılan çalışmasında acil hemodiyaliz ihtiyacı için geçici SVK kullanım oranı %37 olarak bulunmuştur (52). Hindistan'da 288 nefrolog ile ülke genelinde yapılan bir çalışmada AVF ile hemodiyaliz tedavisine başlayan hasta oranı %25'in altında olarak değerlendirilmiştir (62). Paralel şekilde AVF ile hemodiyalize başlama oranı Filipinler'de %24 olarak bulunmuştur (63). SVK kullanımının neden olduğu primer yetmezlik ve komplikasyon oranlarının AVF kullanımına kıyasla daha fazla olduğu bilinmektedir. Hemodiyalize AVF ile başlama oranlarının artırılması SVK'ya bağlı gelişecek komplikasyon oranlarını düşürebilir. Bu durumun hastanın sosyokültürel-psikolojik yükü ile sağlık sisteminin ekonomik yükünü hafifleteceği öngörülebilir. Hastalara prediyaliz dönemde verilecek rehberlik hemodiyalize AVF ile başlama oranlarını artırmaya katkı sağlayabilir.

Analizlerimiz sonucunda miyokard enfarktüsü, iskemik serebrovasküler olay, derin ven trombozu, fistül trombozu gibi bilinen trombüs öyküsü varlığının primer yetmezlik gelişimi ile anlamlı derecede pozitif ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır ($p=0,028$). Kronik hemodiyaliz hastalarının, son dönem böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar ve antikoagülan ile antiplatelet tedavilerin yaygın kullanımının karmaşık etkileşimi nedeniyle hem trombotik hem de kanama komplikasyonlarına karşı yüksek risk altındadır (64). Retrospektif bir çalışmada AVF kullananlara göre AVG bulunan hastalarda derin ven trombozu ve pulmoner emboli, iskemik serebrovasküler olay ve miyokard enfarktüsü gerçekleşme olasılığının daha

fazla olduğu sonucuna varılmıştır ancak AVF kullanan hastalarda daha önceden bilinen tromboemboli ile primer yetmezlik gelişimini inceleyen bir veriye yaptığımız literatür taramasında rastlanmamıştır (65). Tromboemboli mekanizmasının hem derin ven trombozu, iskemik inme, miyokard enfarktüsü, pulmoner emboli gibi olaylar hem de bir primer yetmezlik olarak sık karşılaşılan fistül trombozunda benzer olması sonucun tutarlı olduğunu düşündürmektedir. Daha önceden bilinen iskemik olay geçiren ve tromboza bağlı fistül disfonksiyonu yaşayan kişilerde henüz teşhis edilmemiş bir tromboza yatkınlık var olabilir. Bu hastaların tromboza yatkınlık açısından ileri incelenmesi faydalı olabilir.

Çalışmamızda cerrah faktörü araştırılmamış tüm operasyonlar deneyimli kardiyovasküler cerrahlar tarafından gerçekleştirilmiştir. Arer ve arkadaşlarının cerrah faktörü üzerine yaptıkları çalışmalarında ise hastalar retrospektif olarak deneyimli bir cerrahın opere ettiği hastalar ve diğer tüm genel cerrahi operasyonlarına girebilen sekiz cerrahın opere ettiği hastalar olarak gruplandırılmış, ilk grupta sekonder açıklık oranı %83 ve ikinci grupta sekonder açıklık oranı %75,2 olarak saptanmıştır ancak iki grup arasında istatistiksel anlam barındıran ilişki saptanmamıştır (53). Malezya'da Aimanan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise cerrahlar tecrübeli (100 vakadan daha fazla) ve tecrübesiz (100 vakadan daha az) olarak sınıflandırılmış ancak iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark görülmemiştir (66).

Sonuçlarımıza göre primer yetmezlik gelişimi ile serum CRP düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Benzer şekilde Correia ve arkadaşlarının çalışmasında da inflamatuvar belirteçler ile primer füstül disfonksiyonu arasında ilişki saptanmamıştır (61).

Çalışmamızda kemik kaynaklı protein yapılı bir hormon olan osteokalsinin kronik böbrek hastalığı olanlarda AVF primer yetmezlik gelişimini öngörmede bir prediktif belirteç olabilirliğini değerlendirme amaçlanmıştır. Yapılan taramada literatürde benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır. Katılımcıların ortalama osteokalsin düzeyleri 117 (13,9-1359) ng/ml olarak bulunmuştur. Meksika'da sağlıklı katılımcılar ile yapılan bir çalışmada ortalama toplam osteokalsin düzeyi 7.40 ± 5.11 ng/ml olarak tespit edilmiştir (67). Ötroid hastalarla yapılan başka bir çalışmada ise total osteokalsin düzeyi ortalaması 15.6 (13–18.5) ng/ml olarak bulunmuş, her iki cinsiyet arasında

ilişki bulunmadığı belirtilmiştir (68). Diyaliz tedavisi almayan kronik böbrek hastaları ile yapılan bir çalışmada ortalama osteokalsin düzeyi 15,15 (9,91-23,12) ng/ml olarak saptanmıştır (69). İleri evre kronik böbrek hastalarında vasküler kalsifikasyonun vasküler biyobelirteçler ve kemik metabolizması ile ilişkisini inceleyen başka bir çalışmada ileri evre kronik böbrek hastalarında osteokalsin ortalaması 105 ± 59 ng/ml saptanırken sağlıklı kontrol grubunda 16±5 olarak bulunmuştur (70). Çalışmamız ileri evre kronik böbrek hastalığına sahip katılımcılarla yapılmış olup osteokalsin seviyesinin sağlıklı popülasyondan yüksek olarak bulunması literatür ile tutarlıdır. Ancak primer yetmezlik gelişimi ile osteokalsin düzeyleri arasında istatistiksel anlam barındıran ilişki bulunmamıştır (p=0,612). Vasküler kalsifikasyonun ateroskleroz varlığı, kronik böbrek hastalığı, diyabet, hipertansiyon, postmenopozal sendrom, aort darlığı gibi kronik hastalıklar ve yaşlanan popülasyonda yaygın bir patolojik bulgu olduğu bilinmektedir (71). 2020'de yayınlanan bir derlemede dolaşımdaki inaktif dekarboksile osteokalsinin K vitamini eksikliğini yansıttığı ve özellikle diyabetik bireyler ile kronik böbrek hastalığı olan hastalarda artmış vasküler kalsifikasyon için bir belirteç olduğu vurgulanmıştır (72). Daha fazla hasta ile yapılacak, daha fazla etkeni barındıran çalışmalarla sonucun doğrulanması veya reddedilmesinin bilimsel açıdan daha sağlam bir öngörü oluşturmada faydalı olacağı düşünülebilir.

Osteokalsin ile çalışmamıza ait sayısal veriler arasında yapılan korelasyon analizi sonucunda yaş ve osteokalsin düzeyleri arasında istatistiksel anlam barındıran zıt yönde orta düzeyde korelasyon olduğu görülmüştür (rho=-0,361 p=0,002). Benzer şekilde 2019 yılında periton diyalizi tedavisi alan, 2020'de renal transplantasyon yapılmış ve 2024 yılında hipertansiyon tanısı olan katılımcılar ile yapılan çalışmalarda vasküler kalsifikasyon için predispozan olduğu bilinen ileri yaş ile serum osteokalsin seviyelerinin ilişkili olduğunu gösterilmiştir (4,73,74). Literatürde yaş ve osteokalsin konsantrasyonları arasında ilişki saptanmayan çalışmalar da mevcuttur (69,27). Son dönemlerde osteokalsinin sadece kemik ve kalsiyum mekanizması üzerine etkili olmadığı, insan vücudunda pek çok sistemi etkileyen karmaşık bir mekanizma barındırdığı bilinmektedir.

Sonuçlarımızda osteokalsin düzeyleri ile boy uzunluğu arasında anlamlı düzeyde ve pozitif yönde düşük düzeyde korelasyon (rho=0,253 p=0,035) ve vücut kitle indeksi ile negatif yönde düşük düzeyde korelasyon (rho=-0,241 p=0,044) olduğu

görülmüştür, ancak vücut ağırlığı ile anlamlı ilişki bulunmamıştır (p=0,343). Osteokalsinin kemik kaynaklı bir protein oluşu ve boy artışı ile kemik uzunluğunun paralel olacağı düşünüldüğünde bu beklenen bir sonuçtur. Sonuçlarımızla tutarlı olarak total osteokalsin ile vücut kitle indeksi arasındaki negatif korelasyon 28 çalışmanın o-sonucunu içeren bir metaanalizde de doğrulanmıştır (75). Benzer sonuçları gösteren güncel çalışmalar da mevcuttur (69). Ancak literatürde bu korelasyonun istatistiksel açıdan anlam barındırmadığı çalışmalar da bulunmaktadır (76). Çalışmalardaki farklılıklar verileri incelenen kişilerin farklı hastalıklara, hastalıklarının kontrol durumlarına, günlük alışkanlıklarına, beslenme durumlarına vb. daha pek çok faktöre bağlı olarak farklılık göstermiş olabilir.

İlk planda yaş artışı ile osteokalsin ve nabız dalga hızı arasındaki ilişki düşünüldüğünde, nabız dalga hızı ile osteokalsinin ilişkili olması beklenebilir. Yaş artışının nabız dalga hızı için bir predispozan faktör olması bu düşünceyi desteklemektedir. Ancak beklenenin aksine çalışmamızda nabız dalga hızı ile osteokalsin ilişkili bulunmamıştır (rho=-0,216 p=0,072). Benzer şekilde, kendi içinde çelişkili olarak, nabız dalga analizinde değerlendirilen ve augmentasyon indeksi hesaplanmasında da kullanılan augmentasyon basıncının osteokalsin düzeyi ile anlamlı seviyede ve orta derecede negatif korele olduğu görülmüştür (rho=-0,464 p=0,007). Literatürde bu konu ile ilgili bir görüş birliği bulunmamaktadır. 2022 yılında yapılan bir çalışmada kronik börek hastalarında osteokalsin konsantrasyonları ile vasküler fonksiyon arasındaki ilişki incelenmiş, arteriyel sertliğin bir göstergesi olarak kabul gören augmentasyon indeksi ve osteokalsin arasında pozitif yönde düşük derecede anlamlı korelasyon izlenmiştir (r=0,193 p=0,002) (69). Benzer şekilde osteokalsin düzeyleri ile arteriyel sertlik seviyelerinin anlamlı korele olarak saptandığı çalışmalar da bulunmaktadır (4,73,77). Çalışmamıza benzer şekilde 2021'de ileri böbrek hastalığı olan ve alt ekstremite arter kalsifikasyonu mevcut olan katılımcılar vasküler belirteçler ve kemik metabolizma ürünleri ilişkisi için incelenmiş, tek değişkenli analizlerde kontrol grubuna göre osteokalsin düzeyleri istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek saptanmış ancak çok değişkenli analiz sonucunda alt ekstremite arter kalsifikasyonu için bağımsız bir belirteç olmadığı görülmüştür (78). Augmentasyon indeksinin augmentasyon basıncına göre arteriyel sertliği yansıtmadaki başarısı göz ardı edilemez. Farklı sonuçların varlığının nedeni arter kalsifikasyonunun

saptanmasındaki güçlük, arter kalsifikasyon ve sertlik düzeyi için bir kriter bulunmaması ve yine osteokalsinin karmaşık mekanizması olabilir.

Osteokalsin kökeni ve metabolizması düşünüldüğünde saptamış olduğumuz parathormon ve osteokalsin ilişkisi şaşırtıcı değildir (r=0,453 p=<0,001). Sonucumuzu destekleyen pek çok çalışma bulunmaktadır ve hem prediyaliz hem de diyaliz tedavisi almakta olan bireylerde osteokalsin ve parathormon korelasyonu pek çok kez gösterilmiştir (69,79,80). Beklenmedik şekilde osteokalsin seviyeleri ile parathormon arasında ilişki bulunmamış çalışmalar da mevcuttur (27).

Çalışmamızda ölçülen serum 25-OH vitamin D seviyeleri ile serum osteokalsin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (r=-0,017 p=0,892). Evre 3 kronik böbrek hastalığı ve Tip 2 DM tanılı hastalarla yapılan 48 haftalık süreci kapsayan prospektif bir çalışmada katılımcılara kalsitriol tedavisi verilmiş ve kalsitriol alan grupta kontrol grubuna kıyasla osteokalsin ve parathormon seviyelerinin azaldığı gözlemlenmiştir, ancak bu çalışmada direkt serum 25-OH vitamin D düzeyleri ile ilişkisi incelenmemiştir (81). Serum 25-OH vitamin D düzeyi ile osteokalsin ilişkisini direkt inceleyen başka bir çalışmada ise çalışmamıza benzer şekilde istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır (27). Sonuçlarımızda osteokalsin değerleri, serum fosfor düzeyleri ile düşük düzeyde pozitif korele olarak görülürken (r=0,276 p=0,021), kalsiyum seviyesi ile ilişkisiz bulunmuştur (p=0,445). Kalsiyum ve fosfor düzeyinin çarpımı değeri ile osteokalsin düzeyi arasında ise istatistiksel anlamlı zayıf korelasyon mevcuttur (r=0,265 p=0,026). Sonuçlarımıza göre osteokalsinin fosfor üzerine olan ilişkisinin kalsiyumdan daha baskın olduğu düşünülebilir. Kaminska ve arkadaşlarının çalışmasında da çalışmamıza benzer şekilde fosfor düzeyi ve osteokalsin ilişkili bulunurken kalsiyum ile ilişkisiz olarak değerlendirilmiştir (27). Osteokalsinin karmaşık metabolizması ve geniş etkisi göz önüne alındığında etkili olabilecek daha fazla faktörün incelendiği daha geniş kapsamlı çalışmalarla regresyon modelleri oluşturulup bağımsız risk faktörleri tanımlanması sağlanabilir ve çalışma örnekleminden kaynaklanabilecek farklılıklar değerlendirilerek bilimsel literatüre katkı sağlanabilir. Ancak net bir sonuca varmak için çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamızda katılımcıların kullandığı ilaçlar sorgulanmamıştır. KBH'nda kullanılan özellikle fosfor bağlayıcılar sonuçları etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda ulaşılan analiz sonucunda cinsiyet, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, Tip 2 diyabetes mellitus, daha önce bilinen trombüs öyküsü, fistül primer yetmezliği ve önceki arteriyovenöz erişim yolu türü ile osteokalsin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Benzer şekilde periton diyalizi hastaları ile yapılan başka bir çalışmada osteokalsin seviyesi cinsiyet, diyabet ve hipertansiyon varlığı ile anlamlı değişim göstermemiştir (4). Kronik böbrek hastalığına sahip katılımcılar ile yapılan bir başka çalışmada osteokalsin karboksilasyonu ve fragmantasyonunun glukoz hemostazı üzerine etkisini incelenmiş ve kontrol grubuna göre yüksek osteokalsin düzeyleri saptanırken glukoz homeostazı açısından kontrol grubu ile anlamlı fark saptanmamıştır (82). Tip 2 DM ve KBH'nın kemik metabolizma ürünleri üzerine etkisini inceleyen başka bir çalışmada osteokalsin düzeyleri ile glikozile hemoglobin a1c düzeyleri ilişkisiz bulunmuştur (83). Sonuçlarımızla çelişkili sonuçlar içeren çalışmalar da yapılmıştır. Osteokalsin salgılama yeteneği olmayan farelerle yapılan bir çalışmada anormal derecede viseral yağ birikimi, azalmış β-hücre proliferasyonu, hiperglisemi, azalmış insülin sekresyonu ve insülin direnci gibi metabolik bozukluklar sergilediği gösterilmiştir (84). Ye ve arkadaşlarının 2022'de yaptıkları çalışmalarında osteokalsin düzeyleri ile diyabet riski arasında negatif yönde korelasyon saptanmıştır (79). Son yıllarda, kemiğin sadece mekanik bir yapı değil, aynı zamanda endokrin bir organ olduğu belirlenmiştir. Kemik kaynaklı hormonların, glikoz ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde önemli roller oynadığı tespit edilmiştir (28). Çalışmalar arasındaki fark osteokalsinin metabolizmasında farklılıklara neden olabilecek hasta grupları varlığından kaynaklanıyor olabilir. Diyabet hastalığının kontrol altında olma seviyesi sonuçları değiştirmiş olabilir.

Diyabet ile ilişki saptanmamasının aksine çalışmamızda diyabetik nefropati varlığı ile osteokalsin düzeyleri arasında istatistiksel anlam barındıran değişim saptanmıştır (p=0,044). Sonucumuzu destekleyen pek çok veri mevcuttur. Bugüne kadar yapılan pek çok çalışmada osteokalsin ve diyabetik böbrek hastalığı ilişkisi ortaya konmuştur (28). Normal böbrek fonksiyonuna sahip 1.174 diyabet hastası üzerinde gerçekleştirilen 4,6 yıllık prospektif bir çalışma, düşük osteokalsin düzeylerinin artmış diyabetik böbrek hastalığı riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu ilişki cinsiyet, yaş, kan basıncı gruplarında diyabet varlığı süresi beş

yıldan az olan veya vücut kitle indeksi 24 kg/m2'den fazla olan katılımcılarda anlamlılığa ulaşmıştır (79). Elde ettiğimiz sonuçla benzer olarak 2018'de tip 2 DM hastaları ile yapılan bir çalışmada bakılan osteokalsin düzeyleri ile diyabetik nefropati prevalansı arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (85). Osteokalsin düzeyinin diyabet ve diyabetik nefropati varlığındaki değişimini ve etkilerini araştıran pek çok çalışma yapılmış ancak net bir karar birliğine varılamamış, literatürdeki tutarsızlık varlığını korumayı sürdürmüştür. Kesin karara varılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Literatür incelendiğinde osteokalsin seviyesi ile AVF gelişimini inceleyen bilimsel çalışma bulunamamıştır. Bununla birlikte osteokalsine dair yapılan çalışmaların pek çoğu birbiri ile çelişkilidir. Osteokalsin metabolizmasının karmaşıklığı ve insan vücudu üzerine etkilerinin sadece glikoz ve enerji dengesi üzerine olmaması, diyabet ve diyabetik nefropati mekanizmasının komplike yapısı, yapılan çalışmalarda osteokalsin düzeyini etkileyebilecek diğer hastalık varlıkları, diyabet hastalığının regülasyon durumu, kullanılan ilaçları ve hatta beslenme gibi tespit edilmesi güç etkenlerin tümünün dokümante edilememesi ve daha birçok etken literatürdeki tutarsızlığın temelini oluşturuyor olabilir.

Arteriyel sertlik, aort ve büyük arterlerin elastikiyetini kaybetmesi sonucu ortaya çıkar ve yaşlanma süreciyle yakından ilişkilidir (86). Çalışmamızda arteriyel sertlik ile yaş arasında istatistiksel anlam barındıran pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptanmıştır (r=0,652 p=<0,001). Sonucumuzu destekleyecek şekilde Japonya'da 1403 erkek katılımcı ile yapılan çalışmada belirlenen yaş gruplarının tümünde yaş arttıkça arteriyel sertliğin de anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir (87). Daha pek çok başka çalışmada yaşın arteriyel sertlik için bir predispozan olduğu kanıtlanmıştır (32,35,8,36). Çalışmamızda ulaştığımız sonuç bu bakımdan literatür ile tutarlıdır.

PWV ile yaş ve tansiyon korelasyonu literatürde pek çok kez kanıtlanmıştır ancak diğer parametreler için net bir sonuca varılamamıştır. Bazı çalışmalarda vücut kitle indeksi, viseral yağ kalınlığı ve vücut yağ kütlesinin PWV ile pozitif yöndeki ilişkisi ortaya konmuştur (88,89,90). Bu çalışmalarla çelişkili olarak analizimizde vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi ile PWV arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu

farkın nedeni vücut bileşenlerine dair detaylı analiz yapılmaması olabilir. Çalışmamıza katılan hastalarımızın bir kısmında idrar çıkışı mevcut olmayıp hemodiyaliz tedavisi almaktadırlar ve ölçülen vücut kütlesinin bir kısmını volüm yükü oluşturuyor olabilir.

Artan arteriyel sertliğin, damar duvarlarının genişlemeye karşı direncini kaybetmesiyle hacimdeki artış arasında bir ilişkiyi ifade ettiği ve bu durumun, kan basıncındaki artışla bağlantılı olduğu bilinmektedir (86). Ancak sonuçlarımızda ortalama arter basını ile arteriyel sertlik arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,411). Benzer şekilde hipertansiyon tanısı varlığı PWV değerlerini anlamlı düzeyde etkilememiştir (p=0,441). Inomoto ve arkadaşlarının çalışmasında arteriyel sertlik ve hem sistolik hem diyastolik kan basıncının pozitif ilişkili olduğu görülmüştür (87). Orta yaş grubunda yer alan 54.849 hastanın dahil olduğu bir kohort çalışmasında da hem sistolik kan basıncı hem de diyastolik kan basıncının arteriyel sertlikle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Normal PWV değerleriyle karşılaştırıldığında, orta, orta-yüksek ve yüksek PWV seviyelerinin sırasıyla 3,03, 5,44 ve 7,87 kat daha fazla hipertansiyon insidansı ile bağlantılı olduğu belirlenmiştir. Hipertansiyonun, cinsiyet, yaş, ayak bileği-brakiyal indeks, vücut kitle indeksi, yürüme kapasitesi ve koroner hastalıktan bağımsız olarak daha yüksek karotis-femoral PWV ile ilişkili olduğu saptanmıştır (91). Kubalski ve arkadaşları tarafından yapılan dört haftalık gözlemsel bir araştırmada, nabız dalga hızındaki artan değerler yüksek kan basıncı ile ilişkilendirilmiştir (92). Elde ettiğimiz bu tutarsız sonucun nedeni sistolik veya diyastolik kan basıncı yüksekliği yerine ortalama arter basıncının kullanılması olabilir. Arteriyel sertliğin nabız basıncındaki genlik farkından etkilendiği bilinmektedir ve ortalama arter basıncı hesaplanması bu farkı ortadan kaldırmış olabilir. Hipertansiyon tanısının varlığı ile mevcut tansiyon müdahalelerinin etkisi olabilir. Çalışmamıza katılan hastaların ne kadar süre yüksek tansiyona maruz kaldıkları ve tansiyon durumlarının kontrol durumları bilinmemektedir ve analizimize sadece anlık tansiyon ölçümleri dahil edilmiştir.

Katılımcılarımız koroner arter hastalığı varlığına göre gruplandığında ölçülen PWV değeri ile anlamlı değişim bulunmamıştır (p=0,266). Daha önce yapılan çalışmalarda arteriyel sertliğin koroner arter hastalığı ile ilişkisi literatürde pek çok kez kanıtlanmıştır (35). Kubalsky ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde PWV ile KAH arasında anlamlı ilişki ortaya konmuştur (92). Sonuçlarımıza göre KAH

varlığı gibi diyabetes mellitus varlığı ile de PWV arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır. Ancak farklı kan basıncı ve arteriyel sertlik durumlarının incelendiği bir çalışmada arteriyel sertliğin diyabet riskini belirlemede kan basıncından daha üstün olduğu gösterilmiştir (93). Yapılan derlemelerde de diyabetes mellitus ve arteriyel sertliğin ilişkilisi pek çok kez vurgulanmış; yaş, cinsiyet ve kalp hızına göre ayarlama yapıldığında, diyabetik hastalarda ortalama aort basıncı ile ilişkili olarak nabız dalga hızı, nabız basıncı ve augmentasyon indeksinin önemli ölçüde arttığı ifade edilmiştir. (34). Sonuçlarımızda oluşan çelişki kronik böbrek hastalığının koroner arter hastalığı için bir predispozan olmasından kaynaklanıyor olabilir. Henüz tanı almasa da son dönem böbrek hastalarında ateroskleroz ve koroner arter hastalığı bulunma ihtimali yüksektir. Ayrıca çalışmamızda katılımcıların diyabet kontrol durumları incelenmemiştir.

Çalışmamızda diyabetik nefropati var olan katılımcı grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek PWV düzeyleri olduğu izlenmiştir. Benzer şekilde diyabetik mikrovasküler primer yetmezlik varlığı ve yokluğunun PWV üzerine etkisini araştıran bir çalışmada DNP bulunan grupta olmayanlara göre anlamlı seviyede daha fazla PWV düzeyleri gösterilmiştir (94). Merkezi kan basıncı, AIx ve PWV, en sık kullanılan parametrelerdir ve bu parametrelerin, diabetes mellitus tanılı hastalarda kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde yararlı olabileceği bilinmektedir (34). Diyabet tanısı olan ve olmayan hastalarda nabız dalga hızı üzerine bir değişiklik gözlenmezken diyabetik nefropati varlığında anlamlı yüksek PWV değerlerinin bulunması diyabetik nefropatinin bir vasküler primer yetmezlik olma durumu ile ilişkili olduğu gerçeğine dayandırılabilir. Diyabet tanılı bir hastada vasküler yapıların etkilenip etkilenmemesi hiperglisemiye maruz kalma süresine bağlı olabilirken, diyabetik nefropati kesin bir vasküler etkilenmenin sonucunda oluşan tablodur.

Çalışmamızda hiperlipidemi tanısı olan katılımcılarda olmayanlara göre PVW değerlerinin istatistiksel anlam içeren düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0,005$). Dislipideminin arteriyel sertlik için bir predispozan olduğu bilinmektedir ve bu ilişki pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır (95)

Sonuçlarımıza göre radyal arter çapı ile PWV ölçümleri pozitif yönde orta düzeyde istatistiksel anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Literatürde PWV ile radyal

arter çapını kıyaslamakta olan çalışma bulunamamıştır. Ancak benzer şekilde diyabet hastalarında PWV ile aort çapını karılaştıran bir çalışmada anlamlı düzeyde pozitif ilişki saptanmış artan PWV ile aort çapının arttığı gösterilmiştir (96).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma 1 Ocak-30 Haziran 2024 tarihlerinde Konya Şehir Hastanesi Nefroloji poliklinik ve kliniklerine AVF operasyonu sonrası ilk başvurusu olan 70 katılımcı ile yapılmıştır. KBH hastalarında AVF operasyonu sonrası primer yetmezlik gelişimi için predispozan olabilecek faktörler incelenmiş, kemik kaynaklı bir protein olan osteokalsinin bir prediktif belirteç olarak kullanılabilirliği araştırılmıştır.

1. AVF operasyonu sonrası primer yetmezlik gelişimi ile daha önceden bilinen trombüs öyküsü varlığı anlamlı düzeyde ilişkili olarak saptanmıştır (p=0,028).
2. Katılımcı özelliklerinden vücut ağırlığı artışı ile boy uzunluğunun azalması AVF primer yetmezliği gelişimi için yatkınlık oluşturabileceği görülmüştür (p=0,025 p=0,033).
3. Osteokalsin düzeyleri ile AVF primer yetmezliği gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (P=0,612).
4. Osteokalsin düzeyleri yaş ve vücut kitle indeksi ile negatif, boy uzunluğu ile pozitif ilişkili olarak saptanmıştır (p=0,002 p=0,044 p=0,035).
5. Osteokalsin düzeyleri augmentasyon basıncı ile negatif ilişkili saptanırken (p=0,0070), fosfor düzeyi, fosfor ve kalsiyum değerleri çarpımı ve parathormon düzeyi ile pozitif ilişkili bulunmuştur (p=0,021 p=0,026 p<0,001).
6. Nabız dalga hızı ile primer yetmezlik gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,617).
7. Nabız dalga hızının yaş ve radyal arter çapı ile pozitif korele olduğu tespit edilmiştir (p<0,001 p=0,047).
8. Hiperlipidemi ve diyabetik nefropatisi olan katılımcılarda nabız dalga hızı anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,005 p=0,005).

Çalışmamızın güçlü yanları; yaptığımız literatür taramasında AVF primer yetmezliği gelişimi ile osteokalsin düzeylerini inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır. Arteriyel sertlik değerlendirilmesi için kabul edilmiş ve uygulanması kolay bir yöntem olan periferik nabız dalga analizi kullanılmıştır. Merkez ve tecrübe etkisini ekarte etmek için hastanemizde deneyimli kalp damar cerrahları tarafından opere edilen hastalar çalışmaya alınmıştır. Yeterli veri elde edilemeyen katılımcılar çalışmadan dışlanmıştır.

Bununla birlikte çalışmamızın zayıf yanları; tüm hastalar için rasyonel fistül kan akış ölçümü yapılması mümkün olmamıştır. Pre-postop dönemde egzersiz miktarı, sigara alkol kullanımı, ilaç kullanımı sorgulanmamıştır. Komorbid hastalıklar, hemodiyaliz tedavi süresi ve thrill varlığı fizik muayeneye göre değerlendirilmiştir. PWA için tek başarılı ölçüm yeterli olarak değerlendirilmiştir.

Primer yetmezlik gelişiminin multifaktöriyel olma özelliği nedeni ile hasta ve merkez ilişkili faktörler genişletilerek ve pre-post operatif dönemlerdeki yaklaşımları da kapsayacak primer yetmezlik gelişimini inceleyen çalışmaların yapılması sosyal ve ekonomik yönden fayda sağlayacaktır. Arteriyovenöz fistül başarısı için ortak kriterlerin kabulü çalışmalarda kabul edilen farklı kriterler nedeni ile ortaya çıkan farklı oranları ortak bir paydada buluşturabilir. AVF primer yetmezliği gelişimi için bir biyolojik öngörücü keşfedilmesi ve uygun damar yolu erişiminin belirlenmesine katkı sağlamasının son dönem kronik böbrek hastalarının oluşturduğu sosyoekonomik yükü hafifletebileceği düşünülebilir.

7. KAYNAKLAR

1. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International. 2024 Nisan; 105(45) : S117–S314.

2. Oliver MJ. The Science of Fistula Maturation. Journal of the American Society of Nephrology. 2018;(29) : 2605-2609.

3. Bhuiyan , Misskey JD, Hsiang YN. The arteriovenous fistula and the history of a forgotten pioneer. J Vasc Surg Cases Innov Tech. 2022 Haziran; 8(4) : 688-692.

4. Chia PJ, Linb YL, Tasia JP, Wangb CH, Houb JS, Leee CJ, et al. Osteocalcin and carotid–femoral pulse wave velocity in patients on peritoneal dialysis. Tzu Chi Medical Journal. 2019 November; 31(1) : 23-28.

5. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Riza M, et al. A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey—the CREDIT study. 2011 Kasım; 6(26) : 1862–1871.

6. Gusev E, Solomatina L, Zhuravleva Y, Sarapultsev A. The Pathogenesis of End-Stage Renal Disease from the Standpoint of the Theory of General Pathological Processes of Inflammation. Int. J. Mol. Sci. 2021 Ekim;(22) : 2-29.

7. Yıldız A. Renal Replasman Tedavileri. In Ersoy A, editor. Uludağ İç Hastalıkları Kitabı Cilt 2 – Semptomdan Tanıya. Bursa: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları; 2022. p. 423-427.

8. Bıyık Z, Güney İ, Gençer V, Akgül YSS, Aydemir H, Karaibrahimoğlu A, et al. Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Eritrosit Dağılım Genişliği Nabız Dalga Hızı ile İlişkilidir. Chron Precis Med Res. 2024 Mart 20; 1(5) : 22-27.

9. Doğruel H, Bora F, Ersoy FF. Renal Replasman Tedavisi Almayan Evre 3-5 Kronik Böbrek Hastalığı Olan Hastalarda Vitamin D Düzeyinin İnflamatuvar Parametreler ve Proteinüri ile İlişkisi. Akd Tıp D. 2024 Nisan; 1(10) : 100-107.

10. Viecelli AK, Pascoe E, Polkinghorne KR, Hawley C, Paul-Brent PA, Badve SV, et al. The Omega-3 fatty acids (Fish Oils) and Aspirin in Vascular access OUtcomes in REnal Disease (FAVOURED) study: the updated final trial protocol and rationale of post-initiation trial modifications. BMC Nephrology. 2015 Haziran 27; 16(89) : 3-8.

11. Barcena AJR, Perez JVD, Liu O, Mu A, Heralde FM, Huang SY, et al. Localized Perivascular Therapeutic Approaches to Inhibit Venous Neointimal Hyperplasia in Arteriovenous Fistula Access for Hemodialysis Use. Biomolecules. 2022 Eylül; 12(10) : p. 1367.

12. Lawson JH, Niklason LE, Roy-Chaudhury P. Challenges and novel therapies for vascular access in haemodialysis. Nat Rev Nephrol. 2020 Ekim; 16(10) : 586-602.

13. Barlas İS. The Results of Arteriovenous Graft Placement in Hemodialysis Patients: Single Center Experience. Bezmialem Science. 2020 Haziran; 8(1) : 56-61.

14. Yan R, Song A, Zhang. The Pathological Mechanisms and Therapeutic Molecular Targets in Arteriovenous Fistula Dysfunction. Int J Mol Sci. 2024 Eylül; 25(17) : p. 9519.

15. Laboyrie SL, Vries MRd, Bijkerk R, Rotmans JI. Building a Scaffold for Arteriovenous Fistula Maturation. Int. J. Mol. Sci. 2023 Haziran; 24(13) : p. 10825.

16. Dember LM, Beck GJ, Allon M, Delmez JA, Dixon BS, Greenberg A, et al. Effect of Clopidogrel on Early Failure of Arteriovenous Fistulas for Hemodialysis: A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2008 Mayıs 14; 18(299) : 2164–2171.

17. Pushevski V, Dejanov P, Rambabova-Bushljetikj I, Petrusevska G, Popov Z, Ivanovski N. Pathohistomorphometric and Immuno-Histologic Changes in Early Arteriovenous Fistula Failure in Patients with Chronic Kidney Disease. Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki). 2024 Temmuz; 45(2) : 13-20.

18. Robbin ML, Greene T, Allon M, Dember LM, Imrey PB, Cheung AK, et al. Prediction of Arteriovenous Fistula Clinical Maturation from Postoperative Ultrasound Measurements: Findings from the Hemodialysis Fistula Maturation Study. Journal of the American Society of Nephrology. 2018 Kasım; 11(29) : 2735-2744.

19. Ng JH, Yang W, Dember LM, the HFM Study Group. Performance Characteristics of Candidate Criteria for Hemodialysis Arteriovenous Fistula Maturation. Clin J Am Soc Nephrol. 2023 Ağustos; 18(10) : 1321-1332.

20. Lu Y, Xiao J, Liu C, Wan Y. Comparison of wound complications between one-stage and two-stage brachiobasilic arteriovenous fistula: A meta-analysis. Int Wound J. 2023 Temmuz; 20(9) : 3786-3793.

21. Samsone VG, Rimsevicius L, Kantauskaite M, Sukackiene D, Janusaite MM, Vaisnyte B, et al. Improved heart failure after closure of arteriovenous fistula. Clin Case Rep. 2022 Ağustos; 10(8) : p. e6184.

22. Clementea A, Traghellaa I, Mazzonea A, Sbranab S, Vassalle C. Vascular and valvular calcification biomarkers. Advances in Clinical Chemistry. 2020 Ekim; 95 : 73-103.

23. Mansur AJ. SAGE Score and Pulse Wave Velocity in Non-Hypertensive Individuals. Arq Bras Cardiol. 2023 February; 120(2) : 1-2.

24. Yilimulati Y, Ayako O, Takei Y, Furuichi A, Kamei Y, Yamanaka-Okumura H, et al. 25-hydroxyvitamin D-1α-hydroxylase (CYP27B1) induces ectopic calcification. J Clin Biochem Nutr. 2022 Eylül; 1(2) : 103-111.

25. Akbas EM, Gungor A, Ozcicek A, Akbas N, Askin S, Polat M. Vitamin D and inflammation: evaluation with neutrophil to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio. Arch Med Sci. 2016 Ocak; 12(4) : 721–727.

26. Nowicki JK, Jakubowska-Pietkiewicz E. Osteocalcin: Beyond Bones. Endocrinol Metab. 2024 Ocak; 39 : 399-406.

27. Kamińska J, Stopiński M, Mucha K, Pac M, Gołębiowski M, Niewczas MA, et al. Circulating Osteoprotegerin in Chronic Kidney Disease and All-Cause Mortality. Int J Gen Med. 2021 June; 9(14) : 2413-2420.

28. Li Y, Gu Z, Wang J, Wang Y, Chen X, Dong B. The Emerging Role of Bone-Derived Hormones in Diabetes Mellitus and Diabetic Kidney Disease. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 July; 11(13).

29. Ji Ye Lim EK. The Role of Organokines in Obesity and Type 2 Diabetes and Their Functions as Molecular Transducers of Nutrition and Exercise. Metabolites. 2023 August 29; 13(9).

30. Koos R, Brandenburg V, Horst Mahnken A, Mu¨hlenbruch G, Stanzel S, Gu¨nther RW, et al. Association of fetuin-A levels with the progression of aortic valve calcification in non-dialyzed patients. European Heart Journal. 2009 Mayıs; 30(16) : 2054-2061.

31. Middeke M. The pioneer in hemodynamics and pulse-wave analysis, Otto Frank. Journal of the American Society of Hypertension. 2016 January 22;(10) : 290-296.

32. Alpaslan E, Tas S, Taş Ü, Özpelit E. Vazovagal Senkoplu Hastalarda Arterial Sertlik ve Nabız Dalga Hızının Önemi. CBU-SBED. 2023 Sep 15; 3(10) : 261-264.

33. Alastruey J, Charlton PH, Bikia V, Paliakaite B, Hametner B, Bruno RM, et al. Arterial pulse wave modeling and analysis for vascular-age studies: a review from VascAgeNet. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2023 Mart; 325(1) : 1-29.

34. Gajdova J, Karasek D, Goldmannova D, Krystynik O, Schovanek J, Vaverkova H, et al. Pulse wave analysis and diabetes mellitus. A systematic review. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2017 Eylül; 161(3) : 223-233.

35. Davies JI, Struthers AD. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a critical review of their strengths and weaknesses. Journal of Hypertension. 2003 November 25;(21) : 463-472.

36. Tomiyama H, Shiina K. State of the Art Review: Brachial-Ankle PWV. J Atheroscler Thromb. 2020 April; 27(7) : 621-636.

37. Izzo Jr JL, Mitchell GF. Pitfalls of Pulse Wave Analysis and Oscillometric Blood Pressure Derivatives. Hypertension. 2021 Ağustos; 78(2) : 372-375.

38. Shih MCP, Lee MY, Huang JC, Tsai YC, Chen JH, Chen SC, et al. Association of Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity and Cardiomegaly With Aortic Arch Calcification in Patients on Hemodialysis. Medicine. 2016 May; 95(19) : 1-5.

39. Mozos I, Gug C, Mozos C, Stoian D, Pricop M, Jianu. Associations between Intrinsic Heart Rate, P Wave and QT Interval Durations and Pulse Wave Analysis in Patients with Hypertension and High Normal Blood Pressure. Int J Environ Res Public Health. 2020 Ocak; 17(12) : p. 4350.

40. Cavalcante JL, Lima JAC, Redheuil A, Al-Mallah MH. Aortic Stiffness: Current Understanding and Future Directions. Journal of the American College of Cardiology. 2011 Bisan; 57(14) : 1511-1522.

41. Kelly RP, Millasseau SC, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Vasoactive Drugs Influence Aortic Augmentation Index Independently of Pulse-Wave Velocity in Healthy Men. Vasoactive Drugs Influence Aortic Augmentation Index Independently of Pulse-Wave Velocity in Healthy Men. 2001 Haziran 6; 6(37) : 1429-1433.

42. Karsenty G. Osteocalcin: A Multifaceted Bone-Derived Hormone. Annual Review of Nutrition. 2023 August 21;(43) : 55-71.

43. Komori T. Functions of Osteocalcin in Bone, Pancreas, Testis,and Muscle. International Journal of Molecular Sciences. 2020 Ekim 10; : 1-15.

44. Schini M, Vilaca T, Gossiel F, Salam S, Eastell R. Bone Turnover Markers: Basic Biology to Clinical Applications. Endocr Rev. 2022 December; 44(3) : 417–473.

45. Tacey A, Qaradakhi T, Brennan-Speranza T, Hayes A, Zulli A, Levinger I. Potential Role for Osteocalcin in the Development of Atherosclerosis and Blood Vessel Disease. Nutrients. 2018 September; 10(1426) : 1-15.

46. Mizokami A, Yasutake Y, Gao J, Matsuda M, Takahashi I, Takeuchi H, et al. Osteocalcin Induces Release of Glucagon-Like Peptide-1 and Thereby Stimulates Insulin Secretion in Mice. PLoS One. 2013 February; 8(2) : 1-8.

47. Oury F, Khrimian L, Christine AD, Gardin A, Chamouni A, Nick Goeden ea. Maternal and offspring pools of osteocalcin influence brain development and functions. Cell. 2013 Eylül; 155(1) : 1-22.

48. Jia F, Wang S, Jing Y, Zhao H, Rong P, Zhang H, et al. Osteocalcin and Abdominal Aortic Calcification in Hemodialysis Patients: An Observational Cross-Sectional Study. Frontiers in Endocrinology. 2021 March; 12 : 1-7.

49. Takahashi EA, Harmsen WS, Misra S. Endovascular Arteriovenous Dialysis Fistula Intervention: Outcomes and Factors Contributing to Fistula Failure. Kidney Med. 2020 Nisan; 2(3) : 326-331.

50. Chlorogiannis DD, Bousi SE, Zachiotis M, Chlorogiannis A, Kyriakoulis I, Bellos I. Pre-operative ultrasound mapping before arteriovenous fistula formation: an updated systematic review and meta-analysis. Journal of Nephrology. 2024 Mart; 37(2) : 281-292.

51. Cheung AK, Imrey PB, Alpers CE, Robbin ML, Radeva M, Larive B, et al. Intimal Hyperplasia, Stenosis, and Arteriovenous Fistula Maturation Failure in the Hemodialysis Fistula Maturation Study. J Am Soc Nephrol. 2017 October; 28(10) : 3005-3013.

52. Nguyen B, Duong MC, Tran HND, Do KQ, Nguye KTT. Arteriovenous fistula creation by nephrologist and its outcomes: a prospective cohort study from Vietnam. BMC Nephrol. 2023 Nisan; 24(1) : p. 88.

53. Arer İM, Yabanoğlu H. Impact of surgeon factor on radiocephalic fistula patency rates. Ann Med Surg (Lond). 2015 Aralık; 5 : 86-89.

54. Medrickaa M, Janeckova J, Jarosciakova J, Bachleda P. Creation of arteriovenous fistula for hemodialysis in the older population. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2021 Haziran; 165(2) : 179-183.

55. Zhang F, Li J, Yu J, Jiang Y, Xiao H, Yang Y, et al. Risk factors for arteriovenous fistula dysfunction in hemodialysis patients: a retrospective study. Sci Rep. 2023 Aralık; 13(21325) : 1-7.

56. Wang KM, Gelabert H, Jimenez JC, Rigberg D, Woo K. Short-term mortality and revisions to promote maturation after arteriovenous fistula creation. J Vasc Surg. 2024 Nisan; 79(4) : 918-924.

57. Gupta A, Kumar V, Peswani AR, Suresh A. Outcomes of Arteriovenous Fistula Creation in Patients Undergoing Hemodialysis: An Indian Experience. Cureus. 2022 Ocak; 14(1) : p. e20921.

58. Venkatnarayanan R, Dogra PM, Bavdekar R, Singh SK, Mondal AK. Primary Failure of Autogenous Arteriovenous Fistula: Critical Analysis. Indian J Nephrol. 2020 Kasım; 30(6) : 382-390.

59. Sharma A, Sindwani G, Singh D, Mathur R, Bhardwaj A. Patency Rates and Outcomes of Renal Access Arteriovenous Fistulas for Hemodialysis in Patients with Chronic Kidney Disease. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2023 May; 34(3) : 201-206.

60. Lima A, Carrilho P, Germano A. Clinical and ultrasound evaluation for hemodialysis access creation. Nefrologia. 2022 Ocak; 42(1) : 1-7.

61. Correia AL, Silva AR, Mira F, Pinto R, Ferreira E, Marques MG, et al. Predictive factors for arteriovenous fistula maturation: A prospective study. Hemodial Int. 2024 Aralık;.

62. Bansal D, Kher V, Gupta KL, Banerjee D, Jha V. Haemodialysis vascular access: current practices amongst Indian nephrologists. J Vasc Access. 2018 Mart; 19(2) : 172-176.

63. Ramachandran R, Bhargava V, Jasuja S, Gallieni M, Jha V, Sahay M, et al. Interventional nephrology and vascular access practice: A perspective from South and Southeast Asia. J Vasc Access. 2022 Kasım; 23(6) : 849-860.

64. Dimitrijevic ZM, Mitic BP, Tasic DD, Vrecic T, Paunovic K, Salinger S. Bleeding and Thrombotic Events in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation on Anticoagulation and Antiplatelet Therapy: A 24-Month Cohort Study. Medicina (Kaunas). 2024 Ekim; 60(11) : p. 1760.

65. Roetker NS, Guo H, Rame DR, McMullan CJ, Atkins GB, Wetmore JB. Hemodialysis Vascular Access and Risk of Major Bleeding, Thrombosis, and Cardiovascular Events: A Cohort Study. Kidney Med. 2022 Mart; 4(6) : p. 100456.

66. Aimanan K, Idris MAM, Safr LS, Pian PM, Ling TY, Guan CL, et al. Does systemic heparin reduces thrombosis rate of radiocephalic fistula: A double-blinded randomized study. Vascular diseases and therapeutics. 2017 Kasım; 1(5) : 2-6.

67. Nieto-Flores J, Villafán-Bernal JR, Rivera-León EA, Llamas-Covarrubias IM, González-Hita ME, Alcalá-Zermeno JL, et al. [Osteocalcin levels in a healthy population of western Mexico and comparison with populations from around the world]. Gac Med Mex. 2018 Mayıs; 154(2) : 185-189.

68. Pleić N, Brdar D, Gunjača I, Leko MB, Torlak V, Punda A, et al. Thyroid Hormones Are Not Associated with Plasma Osteocalcin Levels in Adult Population with Normal Thyroid Function. Metabolites. 2022 Ağustos; 12(8) : p. 719.

69. Guo X, Li Y, Zhou Y, Zhang C, Liang S, Zheng Y, et al. Osteocalcin association with vascular function in chronic kidney disease. J Clin Hypertens (Greenwich). 2022 June; 24(7) : 928-936.

70. Salam S, Gallagher O, Gossiel F, Paggiosi M, Eastell R, Khwaja A. Vascular calcification relationship to vascular biomarkers and bone metabolism in advanced chronic kidney disease. Bone. 2021 Şubat;(143) : p. 115699.

71. Zhou X, Xu SN, Yuan ST, Lei X, Sun X, Xing L, et al. Multiple functions of autophagy in vascular calcification. Cell Biosci. 2021 August; 11(159) : 2-14.

72. Roumeliotis , Roumeliotis A, Dounousi E, Eleftheriadis T, Liakopoulos V. Biomarkers of vascular calcification in serum. Adv Clin Chem. 2020 April; 98 : 91-147.

73. Yung-Hsuan W, Chien-Hao H, Ji-Hung W, Bang-Gee H. Osteocalcin: A Potential Marker of Peripheral Arterial Stiffness in Hypertensive Patients. Medicina. 2024 May; 60(835) : 2-10.

74. Lin L, Chiu LT, Lee MC, Hsu BG. Serum Osteocalcin Level is Negatively Associated with Vascular Reactivity Index by Digital Thermal Monitoring in Kidney Transplant Recipients. Medicina. 2020 June; 56(8) : p. 400.

75. Kord-Varkaneh , Djafarian K, Khorshidi M, Shab-Bidar S. Association between serum osteocalcin and body mass index: a systematic review and meta-analysis. Endocrine. 2017 Ekim; 58(1) : 24-32.

76. Viswanath A, Vidyasagar S, Sukumar CA. Osteocalcin and Metabolic Syndrome. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes. 2023 Kasım; 16 : 1-7.

77. Pirklbauer M, Fuchs L, Heiss R, Ratschiller T, Mayer G. Intradialytic Calcium Kinetics and Cardiovascular Disease in Chronic Hemodialysis Patients. Blood Purif. 2020 Temmuz; 49(6) : 723-732.

78. Salam S, Gallagher O, Gossiel F, Paggiosi M, Eastell R, Khwaja A. Vascular calcification relationship to vascular biomarkers and bone metabolism in advanced chronic kidney disease. Bone. 2020 October; 143 : 1-31.

79. Ye X, Yu R, Jiang F, Xuhong H, Wei L, Bao Y, et al. Osteocalcin and Risks of Incident Diabetes and Diabetic Kidney Disease: A 4.6-Year Prospective Cohort Study. Diabetes Care. 2022 April; 45(4) : 830-836.

80. Wójtowicz M, Piechota W, Wańkowicz Z, Smoszna J, Niemczyk S. Comparison of Second- and Third-Generation Parathyroid Hormone Test Results in Patients with Chronic Kidney Disease. Med Sci Monit. 2020 December; : 1-13.

81. Stathi D, Fountoulakis N, Panagiotou A, Maltese G, Corcillo A, al. e. Impact of treatment with active vitamin D calcitriol on bone turnover markers in people with type 2 diabetes and stage 3 chronic kidney disease. Bone. 2023 January; 166 : 1-6.

82. Kratz M, Zelnick LR, Trenchevska O, W Jeffs J, Borges C, Tseng HH, et al. Relationship between chronic kidney disease, glucose homeostasis, and plasma osteocalcin carboxylation and fragmentation. J Ren Nutr. 2020 July; 31(3) : 248-256.

83. Mogos IC, Niculescu D, Dusceac R, Poiana C. The Independent Effects of Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease on Bone Turnover Markers. Acta Endocrinol (Buchar). 2024 January; 20(1) : 27-32.

84. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. Cell. 2007 October; 130(3) : 456-469.

85. Krzanowski M, Krzanowska K, Gajda , Mariusz D, Paulina K, Grzegorz G, et al. Asymmetric dimethylarginine as a useful risk marker of radial artery calcification in patients with advanced kidney disease. Pol Arch Intern Med. 2018 February; 128(3) : 157-165.

86. Starzak M, Stanek A, Jakubiak GK, Cholewka A, Cieślar G. Arterial Stiffness Assessment by Pulse Wave Velocity in Patients with Metabolic Syndrome and Its Components: Is It a Useful Tool in Clinical Practice? Int J Environ Res Public Health. 2022 Ağustos; 19(16) : p. 10368.

87. Inomoto A, Deguchi J, Fukuda R, Yotsumoto T, Toyonaga T. Age-Specific Determinants of Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity among Male Japanese Workers. Tohoku J Exp Med. 2021 Şubat; 253(2) : 135-141.

88. Vianna CA, Horta BL, Gonzalez MC, França GVA, Gigante DP, Barros FL. Association of pulse wave velocity with body fat measures at 30 y of age. Nutrition. 2019 Mayıs; 61 : 38-42.

89. Gómez-Sánchez L, Gómez-Sánchez M, Rodríguez-Sánchez E, Patino-Alonso C, Alonso-Dominguez R, Sanchez-Aguadero N, et al. Relationship of Different Anthropometric Indices with Vascular Ageing in an Adult Population without Cardiovascular Disease—EVA Study. J Clin Med. 2022 Mayıs; 11(9) : p. 2671.

90. Nagayama D, Watanabe Y, Yamaguchi T, Suzuki K, Saiki A, Fujishiro K, et al. Issue of Waist Circumference for the Diagnosis of Metabolic Syndrome Regarding Arterial Stiffness: Possible Utility of a Body Shape Index in Middle-Aged Nonobese Japanese Urban Residents Receiving Health Screening. Obes Facts. 2022 Ocak; 15(2) : 160-169.

91. Farah BQ, Cucato GG, Andrade-Lima A, Soares AHG, Wolosker N, Ritti-Dias RM, et al. Impact of hypertension on arterial stiffness and cardiac autonomic modulation in patients with peripheral artery disease: a cross-sectional study. Einstein (Sao Paulo). 2021 Aralık; 19 : p. eA06100.

92. Kubalski P, Hering D. Repeatability and reproducibility of pulse wave velocity in relation to hemodynamics and sodium excretion in stable patients with hypertension. J Hypertens. 2020 Ağustos; 8(1531-1540) : p. 38.

93. Tian X, Zuo Y, Chen S, Zhang Y, Zhang X, Xu Q, et al. Hypertension, Arterial Stiffness, and Diabetes: a Prospective Cohort Study. Hypertension. 2022 Mayıs; 7(1487-1496) : p. 79.

94. Pei Y, Shu Y, Deng B, Liu Y. Association between brachial-ankle pulse wave velocity and microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. BMC Endocr Disord. 2023 Mayıs; 23(98) : 2-6.

95. Wilkinson I, Cockcroft JR. Cholesterol, lipids and arterial stiffness. Adv Cardiol. 2007; 44 : 261-277.

96. Li L, Xie W, Li Q, Hong H. The positive correlation between brachial-ankle pulse wave velocity and aortic diameter in Chinese patients with diabetes. J Clin Hypertens (Greenwich). 2022 Temmuz; 24(8) : 1059-1067.

97. Huber TS, Berceli SA, Scali ST, Neal D, Anderson EM, Allon M. Arteriovenous Fistula Maturation, Functional Patency, and Intervention Rates. JAMA Surg. 2021 December; 156(12) : 1111-1118.

98. Ren H, Ma X, Shao , Han J, Yang M, Wang. Correlation Between Serum miR-154-5p and Osteocalcin in Males and Postmenopausal Females of Type 2 Diabetes With Different Urinary Albumin Creatinine Ratios. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 August; 10(542) : 1-15.

99. Nantakool S, Srisuwan T, Reanpang T, Rerkasem K, Prasannarong M. A randomized controlled trial of the effect of postoperative hand exercise training on arteriovenous fistula maturation in patients with chronic kidney disease. Journal of Vascular Surgery. 2022 Ocak; 75(1) : 230-237.

100. Peralta R, Sousa L, Cristovão AF. Cannulation Technique of Vascular Access in Hemodialysis and the Impact on the Arteriovenous Fistula Survival: Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2023 Eylül; 12(18) : p. 5946.

101. Aminuddin A, Lazim MRMLM, Hamid AA, Hui CK, Yunus MHM, Kumar J, et al. The Association between Inflammation and Pulse Wave Velocity in Dyslipidemia: An Evidence-Based Review. Mediators Inflamm. 2020 Ağustos; 2020 : p. 4732987.

8. EKLER

EK-1: Gönüllü Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Lütfen bu dökümanı dikkatlice okumak için zaman ayırınız.

Sizi Doç. Dr. Süleyman KARAKÖSE tarafından yürütülen "**Arteriyovenöz Fistül Gelişimi Değerlendirilmesinde Osteokalsin Seviyesinin Değerlendirilmesi** " başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz.

Bu çalışmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkında sahipsiniz. Çalışmayı yanıtlamanız, araştırmaya katılım için anam verdiğiniz biçiminde yorumlanacaktır. Size verilen formdaki soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayın. Bu formdan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

Araştırmayla İlgili Bilgiler:

a. Araştırmanın Amacı: Arteriyovenöz Fistül Gelişimi Değerlendirilmesinde Osteokalsin Seviyesinin Değerlendirilmesi

b. Araştırmanın İçeriği: Arteriyovenöz Fistül Gelişimi Değerlendirilmesinde Osteokalsin Seviyesinin Değerlendirilmesi

c. Araştırmanın Nedeni: Tez çalışması

d. Araştırmanın Öngörülen Süresi: 10 dakika

e. Araştırmaya Katılması Beklenen Katılımcı/Gönüllü Sayısı: 50-60 kişi

f. Araştırmanın Yapılacağı Yer(ler): Konya şehir Hastanesi Nefroloji Kliniğine Bağlı Servisler ve Poliklinikler

Çalışmaya Katılım Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya/gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı, soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana. çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının (Kendi el yazısı ile)
Adı-Soyadı:.....
İmzası:

Veli-Vasisi
Adı-Soyadı:.....
İmzası:

Not: Bu form, iki nüsha halinde düzenlenir. Bu nüshalardan biri imza karşılığında gönüllü kişiye verilir, diğeri araştırmacı tarafından saklanır.

EK-2: Hasta Değerlendirme Formu

HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

Tarih: ……/……./……	Boy:
Ad- Soyad:	Kilo:
TC Kimlik No:	BMI:
Yaş:	Tedavi aldığı birim: · Nefroloji Servisi * Nefroloji Polikliniği
Cinsiyet: E K	
Hemodiyaliz tedavisine başlama ve çalışmaya dahil edilme arasında geçen süre:	Önceki AV erişim yolu: a) Diyaliz kateteri b) Periton diyalizi kateteri c) AV Fistül d) Erişim yolu yok
Ek Hastalıkları:	Diyabetik Nefropati: A) Var B) Yok Kardiyovasküler Hastalık: A) Var B) Yok
Ortalama arter basıncı:	
Fistül açıldıktan sonraki kan akış hızı: ……..ml/dk	Fistül açıldıktan 6 ay sonraki kan akış hızı: …….ml/dk
6 aylık izlem sonunda: a) Exitus b) Taburcu c) Fistül primer yetmezliku d) Başka merkeze nakil	
LABORATUVAR PARAMETRELERİ	
Fistül açıldıktan önceki osteokalsin düzeyi:	Fistül açıldıktan 6 ay sonraki osteokalsin düzeyi:
HGB:	Fosfor:
Albumin:	Ca x Fosfor:
CRP:	25 OH Vit D:
Ca:	Parathormon:
