T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

SEKONDER HİPERPARATİROİDİSİ OLAN KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA KAROTİS İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI VE SERUM VASPİN DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Merve KARAOSMAN DOĞAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

SEKONDER HİPERPARATİROİDİSİ OLAN KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA KAROTİS İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI VE SERUM VASPİN DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Merve KARAOSMAN DOĞAN

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Recep DEMİRCİ

Yardımcı Tez Danışmanı : Doç. Dr. Murat AKARSU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle mesleki gelişimime katkı sağlayan, hekimlik sanatını sadece bir bilim dalı değil aynı zamanda bir insanlık görevi olarak öğreten tüm hocalarıma en içten teşekkürlerimi sunarım. Bu yolculuk boyunca her biriniz, sabrınızla, rehberliğinizle ve anlayışınızla bana ilham oldunuz. Sizlerin örnek duruşu, hekimliğe olan bakışımı şekillendirdi.

Klinik eğitimim süresince bilgi birikimi, nezaketi, sabrı ve yapıcı yaklaşımıyla her zaman ulaşılabilir olan değerli hocam ve tez yardımcı danışmanım Doç. Dr. Murat AKARSU'ya en derin teşekkürlerimi sunarım. Akademik rehberliği, disiplinli çalışması ve içten desteği, hem bu çalışmanın ilerlemesinde hem de hekimlik anlayışımın olgunlaşmasında büyük rol oynamıştır. Yoğun temposuna rağmen her zaman ilgisini ve desteğini esirgemeyen, bana sadece bilimsel düşünceyi değil, bir hekimin taşıması gereken sabrı ve adanmışlığı da öğretmiştir. Onun rehberliği, meslek hayatım boyunca bana ışık tutacak en değerli kazanımlardan biridir.

Eğitim sürecim boyunca ufkumu genişleten, bilgileriyle olduğu kadar duruşlarıyla da bana örnek olan, her biri kendi alanında benzersiz bir öğretici niteliği taşıyan değerli hocalarım Prof. Dr. Ömür TABAK, Doç. Dr. Şengül Aydın YOLDEMİR, Doç. Dr. Hande PEYNİRCİ ve Dr. Öğr. Üyesi Elif ÖNDER'e gönülden teşekkür ederim. Mesleğe dair bakış açımın oluşmasında, klinik yaklaşımımın gelişmesinde ve hekimlik kimliğimin şekillenmesinde bu değerli hocalarımın katkısı tartışmasız büyüktür. Onların deneyimlerinden beslenmek, hasta yönetimindeki hassasiyetlerini gözlemlemek, zorlu klinik süreçlerdeki sakin, kararlı ve bilim temelli duruşlarına tanıklık etmek benim için büyük bir ayrıcalık olmuştur. Her birinin farklı öğretme tarzı, farklı bir klinik yaklaşımı ve hekimliğe dair farklı bir dokunuşu, asistanlık yolculuğum boyunca bana zenginlik katmış; iyi bir hekimin bilgiyle olduğu kadar karakterle de şekillendiğini göstermiştir. Sadece öğretmekle kalmayıp, gerektiğinde yol gösteren, gerektiğinde güç veren; bilgiyi aktarırken aynı zamanda bir hekim olarak insan kalmanın önemini hatırlatan bu değerli hocalarıma derin bir saygı ve minnet duygusu taşıyorum. Bugün sahip olduğum klinik bakış açısının önemli bir bölümü, onların emekleri ve rehberliği sayesinde oluşmuştur.

Tez sürecinde bilimsel katkıları, yapıcı değerlendirmeleri ve yönlendirici tutumuyla çalışmamın ilerleyişinde büyük rol oynayan değerli tez danışmanım Doç. Dr. Recep DEMİRCİ'ye en içten şükranlarımı sunarım. Hocamın akademik titizliği, araştırmaya duyduğu saygı, bilimsel üretkenliği ve sabırlı rehberliği bu tezin en sağlam temelini oluşturmuştur. Bana yalnızca bir araştırmanın nasıl yürütülmesi gerektiğini değil, bilimsel düşünceye nasıl yaklaşılması gerektiğini de öğretti. Zorluklar karşısında kararlılığı, eleştirel düşüncedeki derinliği ve sakinliğiyle bana örnek oldu. Bilimsel yaklaşımı, hayatım boyunca mesleki pusulam olacak kadar değerlidir.

Tez çalışmamın klinik değerlendirmelerinde yol göstericiliği, tecrübeleri ve içten desteğiyle katkı sağlayan Uzm. Dr. Suat ÖZKAN'a da teşekkür ederim. Tezimin pratik yönünü güçlendiren ve bilimsel bütünlüğüne katkıda bulunan görüşleriyle sürece önemli bir değer katmıştır.

Uzmanlık eğitimim boyunca hem akademik hem de klinik gelişimimde emeği büyük olan, tecrübesini ve bilgisini her zaman paylaşan Uzm. Dr. Mustafa ORTABOZ'a da gönülden teşekkür ederim. Kendisinin sakinliği, öğretici yaklaşımı ve meslek sevgisi, eğitim sürecimin önemli bir parçası olmuştur.

Mesleki gelişimimde katkısı olan diğer yandal uzmanlarımız Uzm. Dr. Alper Uysal, Uzm. Dr. Cemal İçaçan, Uzm. Dr. Dilek Keskin, Uzm. Dr. Sezin Turan, Uzm. Dr. Miray Asilsoy ve Uzm. Dr. Tuğçe Emiroğlu'na da destekleri, bilgi paylaşımları ve iyi niyetli yaklaşımları için teşekkür ederim.

Klinik hayatımızın görünmeyen kahramanları, özverileriyle her günümüzü kolaylaştıran değerli servis hemşirelerimiz Kübra Kayakağanlı ve Rabia Göller Bakırcı'ya içtenlikle teşekkür ederim. Aynı şekilde her zaman güler yüzleri ve yardımseverlikleriyle destek olan sekreterlerimiz Özen Ertürk, Serdar Arslan, Veysi Ergül ve Melek Merkit'e de şükranlarımı sunarım.

Bugüne kadar attığım her adımda yanımda olan, sevgisiyle ve sabrıyla bana güç veren aileme minnettarım. Her daim dualarıyla yanımda olan sevgili annem Hacer Servet Karaosman, bana yaşam boyu örnek olup destek olan babam Mustafa Karaosman ve her zaman yanımda olan güçlü ve güven veren kıymetli abim Tolga Karaosman… Sizlerin sevgisi, bu yolculuğun en sağlam dayanağıydı. Ayrıca her daim dualarıyla yanımda olduklarını hissettiğim, sevgilerini ve güvenlerini kalbimde taşıdığım, hayatımın en özel

parçalarından olan canım dedem Ali Rıza Akbaş ve sevgili anneannem Hanım Akbaş'a da sonsuz teşekkür ederim. Onların sevgisi, duaları ve manevi desteği, bu sürecin en zor anlarında bile bana güç veren en derin kaynağım oldu.

Ve hayat yolculuğumun en kıymetli yol arkadaşı, en büyük desteğim, en sakin limanım olan canım eşim Muhammet Osman Doğan… Bu sürecin en yoğun, en yorucu, en yıpratıcı anlarında bile, bir sözünle, bir tebessümünle yeniden güç buldum. Sabırla bekledin, anlayışla destek oldun, en zor günlerde bile sevgini benden eksik etmedin. Bana duyduğun güven, yorgunluğuma merhem; varlığın ise her zorluğun üstesinden gelmemi sağlayan en büyük motivasyonum oldu. Bu tezin her satırında yalnız benim değil, senin de emeğin, sabrın, fedakârlığın ve sessizce taşıdığın yükler var. Hayatımda olduğun için, bu yolu benimle yürüdüğün için ve her koşulda sevgiyle eşlik ettiğin için sana minnettarım.

Ayrıca sıcaklıklarıyla her zaman yanımda olduklarını hissettiren sevgili Songül Doğan ve Harun Doğan'a da içtenlikle teşekkür ederim.

Eğitim hayatımın temellerini atan, mezunu olmaktan onur duyduğum İstanbul Tıp Fakültesi ve Isparta Fen Lisesi'ndeki isimlerini tek tek sayamadığım tüm değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Bu yolculukta birlikte büyüdüğüm, dayanışmaları ve dostluklarıyla bu süreci daha anlamlı kılan eşkıdemlerim Ahsen Nur Durukan, Zehra Ok, Ezgi Fırat Demir, Zeynep Bektaş, Merve Yılmaz, Bahar Özgüzel, Fatma Bengü Aydın ve Zeynep Kara'ya teşekkür ederim. Ayrıca birlikte çalıştığım tüm değerli doktor arkadaşlarıma da minnettarım.

Ve bu süreç boyunca evimi, hayatımı ve gündelik yorgunluklarımı paylaştığım sevgili ev arkadaşım Nisanur Bayıcı'ya teşekkür ederim.

Bu tezin oluşumunda emeği olan herkese teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **iv**

KISALTMALAR ..... **x**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **xiii**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **xiv**

ÖZET ..... **xv**

ABSTRACT ..... **xvi**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

1.1. GİRİŞ **1**

1.2. AMAÇ **3**

2. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ **5**

2.1. TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ **5**

2.1.1 Tanım 5

2.1.2 Etyopatogenez 6

2.1.2.1. Diyabetes mellitus. 7

2.1.2.2. Hipertansiyon. 7

2.1.2.3. Glomerülonefritler 7

2.1.2.4. Polikistik böbrek hastalığı ve diğer kalıtsal nefropatiler. 7

2.1.2.5. Diğer nedenler. 7

2.1.3. Patofizyolojik Mekanizmalar 7

2.2. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNİN SINIFLAMASI VE EVRELERİ . 8

2.2.1. GFR Temelli Sınıflama 8

2.2.2. Albüminüri Temelli Sınıflama 8

2.2.3. Klinik Önemi 9

2.3. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNİN SİSTEMİK ETKİLERİ..... 10

2.3.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri 10

2.3.2. İskelet Sistemi ve Mineral Dengesi Üzerine Etkileri 10

2.3.3 Hematolojik Değişiklikler 11

2.3.3.1. Anemi 11

2.3.3.2. Lökosit ve bağışıklık hücre değişiklikleri 12

2.3.3.3. Trombosit fonksiyon bozuklukları 12
2.3.3.4. Kemik iliği ve eritropoez bozuklukları 12
2.3.3.5. Klinik önemi ve yönetim 13
2.3.4. Metabolik Sistem Üzerine Etkileri 13
2.3.5 Nörolojik ve Kognitif Etkiler 13
2.3.6 Endokrin ve Metabolik Değişiklikler 15
2.3.7 İmmün Sistem Üzerine Etkiler 17
3. HİPERPARATİROİDİ 19
3.1. PRİMER HİPERPARATİROİDİ (PHPT) 20
3.1.1. Tanım ve Etyoloji 20
3.1.2. Biyokimya ve Klinik Özellikler 20
3.1.3. Tanısal Yaklaşım ve Ayırıcı Tanı 21
3.1.4. Tedaviye Kısa Bakış 21
3.2. SEKONDER HİPERPARATİROİDİ (SHPT) 21
3.2.1. Tanım ve Genel Çerçeve 21
3.2.2. Patofizyoloji 22
3.2.2.1. Fosfor retansiyonu 22
3.2.2.2. D vitamini eksikliğ. 22
3.2.2.3. Kalsiyum-duyarlı reseptör (CaSR) ve VDR İfadesinde Azalma 22
3.2.3. Klinik Sonuçlar 23
3.2.3.1. Kemik-mineral bozuklukları (renal osteodistrofi). 23
3.2.3.2. Kardiyovasküler komplikasyonlar 23
3.2.3.3. Ekstraskeletal etkiler 23
3.2.4. Tedavi Yaklaşımları 23
3.2.4.1. Diyet ve fosfat bağlayıcılar 24
3.2.4.2. D vitamini ve analogları 24
3.2.4.3. Kalsimimetikler 24
3.2.4.4. Cerrahi (paratiroidektomi). 24
3.3. TERSİYER HİPERPARATİROİDİ (THPT) 24
3.3.1. Tanım ve Patogenez 24
3.3.2. Klinik Özellikler 24
3.3.3. Tanı ve Ayırıcı Tanı 25
3.3.4. Tedavi Yaklaşımları 25
3.4. HİPERPARATİROİDİNİN KLİNİK ÖNEMİ VE SONUÇLARI 26
3.4.1. Mineral ve Kemik Metabolizması Üzerindeki Etkiler 26
3.4.2. Kardiyovasküler Sistemle İlişkiler 26

3.4.3. Diğer Sistemik Sonuçlar 27
3.4.3.1. Nörolojik ve psikiyatrik etkiler 27
3.4.3.2. Gastrointestinal sistem 27
3.4.3.3. Renal etkiler 27
3.4.4. Klinik Önemin Özeti 27

4. KARDİYOVASKÜLER HASTALIK VE KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ (KBY) İLİŞKİSİ 27

4.1. KBY'DE KARDİYOVASKÜLER MORBİDİTE VE MORTALİTE 27

4.2. ATEROSKLEROZ VE PATOGENEZ 28

4.3. KBY'DE GELENEKSEL VE NON-TRADİSYONEL RİSK FAKTÖRLERİ 29

4.3.1. Geleneksel Risk Faktörleri 30
4.3.1.1. Hipertansiyon (HT) 30
4.3.1.2. Diabetes mellitus (DM) 30
4.3.1.3. Dislipidemi 30
4.3.1.4. Sigara kullanımı 30
4.3.2. Non-tradisyonel (Üremiye Özgül) Risk Faktörleri 30
4.3.2.1. Sekonder Hiperparatiroidi ve Mineral–Kemik Bozuklukları. 30
4.3.2.2. Kronik İnflamasyon. 30
4.3.2.3. Anem. 30
4.3.2.4. Oksidatif Stres 30
4.3.2.5. Üremik Toksinler 31
4.3.3. Genel Değerlendirme 31

5. KAROTİS İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI (KİMK) 31

5.1. TANIM VE FİZYOLOJİK TEMELLER 31

5.1.1. Karotis Arterin Anatomik ve Fizyolojik Özellikleri 31
5.1.2. Fizyolojik Temeller 32

5.2. ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ (ULTRASONOGRAFİ) 32

5.2.1. Ölçüm Tekniği 32
5.2.2. Ölçümün Standardizasyonu 33
5.2.3. Ölçümün Avantajları ve Kısıtlılıkları 33

5.3. KARDİYOVASKÜLER RİSK GÖSTERGESİ OLARAK KİMK 34

5.3.1. Epidemiyolojik Bulgular 34
5.3.2. Klinik Uygulamadaki Önemi 34
5.3.3. Güçlü ve Zayıf Yönler 35

5.4. KBY VE KİMK İLİŞKİSİ 35

6. ADİPOKİNLER VE VASPİN 37

6.1. ADİPOKİN KAVRAMI 37

6.1.1. Başlıca Adipokinler 37

6.1.1.1. Leptin 37

6.1.1.2. Adiponektin 37

6.1.1.3. Rezistin 37

6.1.1.4. Visfatin ve omentin 38

6.1.1.5. Vaspin (visseral adipose tissue-derived serpin. 38

6.1.2. Adipokinlerin Klinik Önemi 38

6.2. VASPİN'İN TANIMI VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ 38

6.2.1. Biyolojik Özellikler ve Etki Mekanizmaları 38

6.2.1.1. İnsülin duyarlılığı üzerine etkiler 38

6.2.1.1. Antiinflamatuvar etkiler 39

6.2.1.1. Anti-apoptotik özellikler 39

6.2.1.1. Vasküler koruma 39

6.2.2. Sekresyonu Düzenleyen Faktörler 39

6.2.2.1. Obezite ve insülin direnci 39

6.2.2.2. Böbrek fonksiyonu 39

6.2.2.3. Cinsiyet ve hormonal faktörler 39

6.2.3. Klinik Önemi 39

6.3. VASPİN VE METABOLİK HASTALIKLAR 40

6.3.1. Obezite 40

6.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2 DM) 40

6.3.3. Metabolik Sendrom 40

6.3.4. Olası Klinik Kullanım 41

6.4. VASPİN VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM 41

6.4.1. Endotel Fonksiyonları Üzerine Etkiler 41

6.4.1.1. Antiinflamatuvar etki 41

6.4.1.2. Anti-apoptotik etki 41

6.4.1.3. Oksidatif stresin azaltılması 41

6.4.2. Ateroskleroz ve Plak Gelişimi 42

6.4.3. Vasküler Kalsifikasyon 42

6.4.4. Klinik Bulgular 42

6.4.5. Potansiyel Klinik Kullanım 42

7. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ VE VASPİN 43

7.1. DİYALİZ VE PREDİYALİZ HASTALARDA VASPİN DÜZEYLERİ 43
7.1.1. Prediyaliz Evre 43
7.1.2. Diyaliz Evresi 44
7.1.3. Klinik Önem 44
7.2. VASPİNİN GFH İLE İLİŞKİSİ 44
7.2.1. GFH Azalması Ve Serum Vaspin Düzeyleri 45
7.2.1.1. Klinik yansımalar: 45
7.3. VASPİN'İN KBY'DE KARDİYOVASKÜLER RİSK BELİRTECİ OLARAK POTANSİYELİ 45
7.3.1. KBY ve Kardiyovasküler Yük 45
7.3.2. Vaspinin Kardiyovasküler Patofizyolojideki Mekanizmaları 46
7.3.2.1. Endotel koruyucu etki 46
7.3.2.2. Anti-apoptotik rol 46
7.3.2.3. Oksidatif stresin azaltılması 46
7.3.2.4. Vasküler kalsifikasyonun engellenmesi 46
7.3.3. Klinik Çalışmalar ve Bulgular 46
7.3.4. Klinik Kullanım Açısından Yorum 47
7.3.4.1. Biyobelirteç potansiyeli. 47
7.3.4.2. Tedavi hedefi 47
7.3.4.3. Sınırlılıklar 47
8. ÇALIŞMANIN GEREKÇESİ VE ÖNEMİ 47
8.1. MEVCUT ARAŞTIRMALARIN SINIRLILIKLARI 47
8.2. HİPOTEZ 48
8.3. ÇALIŞMANIN AMACI 49
9. MATERYAL VE METOD 50
9.1. ÇALIŞMA TASARIMI VE YERİ 50
9.2. ÇALIŞMA GRUBU VE ÖRNEKLEM SEÇİMİ 50
9.3. DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ 51
9.3.1. Dahil Edilme Kriterleri 51
9.3.2. Dışlanma Kriterleri 51
9.4. KLİNİK VE LABORATUVAR DEĞERLENDİRMELER 51
9.5. VASPİN ÖLÇÜMÜ 53
9.6. KAROTİS İNTİMA–MEDİA KALINLIĞI (KİMK) ÖLÇÜMÜ 54

10. ETİK KURUL ONAYI 56

11. BULGULAR 57

11.1 KİMK İLE DİĞER PARAMETRELER 63

11.2. MİNERAL-KEMİK METABOLİZMASI 68

11.3. İNFLAMASYON GÖSTERGELERİ 68

11.4. ADİPOZ DOKU METABOLİTİ: VASPİN 69

12. TARTIŞMA 70

13. SONUÇ 79

14. KAYNAKCA 80

KISALTMALAR

Kısaltma	Açılımı
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADMA	Asymmetric Dimethylarginine
AGES	Advanced Glycation End Products
ALP	Alkalen Fosfataz
ARB	Angiotensin Receptor Blocker
ARIC	Atherosclerosis Risk In Communities
B12	Kobalamin
Ca	Kalsiyum
CaSR	Calcium-Sensing Receptor
CKD	Chronic Kidney Disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidcmiology Collaboration
CKD-MBD	Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder
CRP	C-Reaktif Protein
CT	Bilgisayarlı Tomografi
DM	Diabetes Mellitus
EPO	Eritropoietin
ESA	Erythropoiesis-Stimulating Agent
FGF-23	Fibroblast Growth Factor-23
FHH	Familial Hypocalciuric Hypercalcemia
GABA	Gamma-Aminobutyric Acid
GBD	Global Burden of Disease
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı

GFR	Glomerular Filtration Rate
HD	Hemodiyaliz
HDL	High Density Lipoprotein
HOMA-IR	İnsulin Direnci
HT	Hipertansiyon
IL-1	Interleukin-1
IL-2	Interleukin-2
IL-6	Interleukin-6
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KİMK	Karotis İntima-Media Kalınlığı
KV	Kardiyovasküler
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LDL	Low Density Lipoprotein
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
MBD	Mineral and Bone Disorder
NO	Nitrik Oksit
P	Fosfor
PD	Periton Diyalizi
PTH	Parathormon
pHPT	Primer Hiperparatiroidi
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosterone System
ROS	Reactive Oxygen Species
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği

sHPT	Sekonder Hiperparatiroidi
SPECT	Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi
SVH	Sol Ventrikül Hipertrofisi
TLR	Toll-like reseptor
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör-alfa
TGF-β	Transforming Growth Factor-beta
T3	Triiyodotironin
tHPT	Tersiyer Hiperparatiroidi
UCCR	Urinary Calcium/Creatinine Clearance Ratio
USG	Ultrasonografi
VDR	Vitamin D Receptor
VLDL	Very Low Density Lipoprotein

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: GFR ve albuminüriye göre KBH sınıflaması……9

Tablo 11.1: Hasta laboratuvar verileri……57

Tablo 11.2: Demografik veriler……..59

Tablo 11.3: Laboratuvar parametreleri……...60

Tablo 11.4: Evrelere göre karşılaştırma…….62

Tablo 11.5: KİMK ile diğer parametreler……..63

Tablo 11.6: Patolojik KİMK ve non-patolojik KİMK……..….64

Tablo 11.7: Çoklu Regresyon Analizi (KİMK).....…….65

Tablo 11.8: PTH ile diğer parametreler....…….68

Tablo 11.9: Vaspin ile diğer parametreler …….69

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Türkiye'de erişkin popülasyonda kronik böbrek hastalığı prevalansı ve evrelere göre dağılımı (CREDIT çalışması) ……..6

Şekil 11.1: ROC analizi.....66

Şekil 11.2: Vaspin Düzeylerinin KİMK Gruplarına Göre Boxplot Karşılaştırması...67

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, sekonder hiperparatiroidi kronik böbrek yetmezliği (KBY) evre 3-4-5 hastalarında karotis intima-media kalınlığı (KİMK) ile serum vaspin düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi ve bu ilişkinin mineral-metabolik parametreler, inflamasyon göstergeleri ve böbrek fonksiyonları ile bağlantısını ortaya koymayı amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya KBY evre 3–4-5'te toplam 90 hasta ve 30 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Demografik veriler, biyokimyasal parametreler, mineral-kemik metabolizması göstergeleri, inflamasyon belirteçleri ve serum vaspin düzeyleri değerlendirilmiştir. KİMK ölçümleri yüksek çözünürlüklü B-mod ultrasonografi ile yapılmıştır. Parametreler arasındaki ilişkiler korelasyon analizleri ile incelenmiştir.

Bulgular: KİMK, evre ilerledikçe anlamlı olarak artmıştır (Evre 3: 0.70; Evre 4: 0.93; Evre 5: 1.28; $p < 0.001$). Serum vaspin düzeyi ise evrelere göre anlamlı biçimde azalmıştır (E3: 1906.23; E4: 1768.64; E5: 1541.35; $p = 0.0175$). KİMK, PTH ($r = +0.938$, $p < 0.001$), kreatinin ($r = +0.918$, $p < 0.001$), üre ($r = +0.876$, $p < 0.001$) ve fosfor ($r = +0.715$, $p < 0.001$) ile güçlü pozitif ilişkiler; GFR ($r = –0.940$, $p < 0.001$), hemoglobin ($r = –0.527$, $p < 0.001$), D vitamini ($r = –0.510$, $p < 0.001$) ve albümin ($r = –0.408$, $p < 0.001$) ile güçlü negatif ilişkiler göstermiştir. Vaspin düzeyi, KİMK ($r = –0.365$, $p < 0.001$), üre ($r = –0.366$, $p < 0.001$), kreatinin ($r = –0.392$, $p < 0.001$), fosfor ($r = –0.329$, $p < 0.001$), CRP ($r = –0.231$, $p < 0.001$) ve PTH ($r = –0.370$, $p < 0.001$) ile negatif; GFR ($r = +0.429$, $p < 0.001$) ve kalsiyum ($r = +0.274$, $p = 0.002$) ile pozitif korelasyon göstermiştir.

Sonuç: Bulgular, KİMK'in KBY'de artan üremik yük, mineral-metabolik bozukluklar ve inflamasyon ile ilişkili olarak yükseldiğini; serum vaspin düzeylerinin ise KBY ilerledikçe azalarak damar duvarındaki yapısal değişikliklerle ters yönde ilişkili olduğunu göstermektedir. KİMK ve vaspin, KBY'de subklinik aterosklerozun değerlendirilmesinde potansiyel biyobelirteçler olarak öne çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek yetmezliği, Karotis intima-media kalınlığı, Vaspin, Sekonder hiperparatiroidi, Subklinik ateroskleroz

ABSTRACT

Objective: This study aimed to evaluate the relationship between carotid intima-media thickness (CIMT) and serum vaspin levels in patients with stage 3-4-5 chronic kidney disease (CKD), and to investigate the association of these parameters with mineral–metabolic markers, inflammatory indicators, and renal function.

Materials and Methods: Ninety CKD patients (stages 3-4-5) and thirty healthy controls were enrolled. Demographic characteristics, biochemical parameters, mineral–bone metabolism markers, inflammatory indicators, and serum vaspin levels were assessed. CIMT measurements were performed using high-resolution B-mode ultrasonography. Correlations between clinical and laboratory parameters were analyzed.

Results: CIMT increased significantly with advancing CKD stage (Stage 3: 0.70; Stage 4: 0.93; Stage 5: 1.28; $p < 0.001$). Serum vaspin levels decreased across CKD stages (S3: 1906.23; S4: 1768.64; S5: 1541.35; $p = 0.0175$). CIMT showed strong positive correlations with PTH ($r = +0.938$, $p < 0.001$), creatinine ($r = +0.918$, $p < 0.001$), urea ($r = +0.876$, $p < 0.001$), and phosphorus ($r = +0.715$, $p < 0.001$). Strong negative correlations were found with GFR ($r = –0.940$, $p < 0.001$), hemoglobin ($r = –0.527$, $p < 0.001$), vitamin D ($r = –0.510$, $p < 0.001$), and albumin ($r = –0.408$, $p < 0.001$). Vaspin levels correlated negatively with CIMT ($r = –0.365$, $p < 0.001$), urea ($r = –0.366$, $p < 0.001$), creatinine ($r = –0.392$, $p < 0.001$), phosphorus ($r = –0.329$, $p < 0.001$), CRP ($r = –0.231$, $p < 0.001$) and PTH ($r = –0.370$, $p < 0.001$), and positively with GFR ($r = +0.429$, $p < 0.001$) and calcium ($r = +0.274$, $p = 0.002$).

Conclusion: The findings indicate that CIMT increases in association with elevated uremic burden, mineral–metabolic disturbances, and inflammation in CKD, while serum vaspin levels decrease with disease progression and are inversely related to vascular wall thickening. CIMT and vaspin appear to be promising biomarkers for assessing subclinical atherosclerosis in CKD.

Keywords: Chronic kidney disease, Carotid intima-media thickness, Vaspin, Secondary hyperparathyroidism, Subclinical atherosclerosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), tüm dünyada prevalansı giderek artan, mortalite ve morbidite oranlarını belirgin şekilde yükselten önemli bir halk sağlığı problemidir. Son yıllarda, küresel yaşam süresinin uzaması, metabolik sendromun yaygınlaşması ve diyabetes mellitus ile hipertansiyon sıklığındaki artış, KBY insidansını dramatik biçimde yükseltmiştir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, erişkin popülasyonun yaklaşık %10'unda çeşitli evrelerde böbrek fonksiyon bozukluğu bulunmaktadır. Bu oran, yaşlı popülasyonlarda %25'in üzerine çıkmaktadır. KBY, yalnızca böbrek fonksiyonlarının azaldığı bir durum değil; aynı zamanda kardiyovasküler, endokrin ve metabolik sistemleri etkileyen multisistemik bir hastalıktır.

KBY'nin temel özelliği, glomerüler filtrasyon hızının (GFH) kalıcı olarak azalması ve böbreğin homeostatik işlevlerini sürdürememesidir. Bu süreç, su-elektrolit dengesi, asit-baz regülasyonu, hormon üretimi ve toksik metabolitlerin atılımında bozulmaya yol açar. Erken evrelerde asemptomatik seyreden hastalık, ilerleyen dönemlerde hematolojik, kardiyovasküler, nörolojik ve kemik dokusu üzerinde yaygın etkiler oluşturur. KBY'nin sistemik sonuçları içinde kardiyovasküler komplikasyonlar, prognozu en çok belirleyen unsurdur.

Kardiyovasküler hastalık (KVH), KBY'li bireylerde ölüm nedenlerinin başında gelir. Normal popülasyona göre bu hastalarda kardiyovasküler mortalite oranı 10 ila 20 kat daha fazladır. Üstelik bu artış, klasik aterosklerotik risk faktörleriyle (hipertansiyon, diyabetes mellitus, dislipidemi, sigara kullanımı vb.) tam olarak açıklanamaz. KBY'ye özgü non-tradisyonel risk faktörleri örneğin ; kronik inflamasyon, oksidatif stres, endotelyal disfonksiyon, üremik toksin birikimi ve mineral-kemik metabolizmasındaki bozukluklar sürece önemli katkıda bulunur. Böbrek fonksiyonlarının azalması, fosfat retansiyonu ve 1,25-dihidroksivitamin D sentezindeki azalma sonucu gelişen sekonder hiperparatiroidi (sHPT), bu patolojik zincirin önemli halkalarından biridir.

sHPT, KBY'nin ilerleyen evrelerinde sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Kalsiyum–fosfor dengesizliği ve azalmış D vitamini aktivitesi, paratiroid bezlerinde hiperplaziye ve parathormon (PTH) sekresyonunun artmasına neden olur. PTH

yüksekliği, başlangıçta kemik mineralizasyonunu koruyucu bir adaptif yanıtken, kronikleştiğinde zararlı bir sürece dönüşür. Sürekli PTH stimülasyonu, kemik rezorpsiyonunu artırarak renal osteodistrofiye yol açar; aynı zamanda vasküler düz kas hücrelerinde osteoblast benzeri dönüşümü tetikleyerek vasküler kalsifikasyonu hızlandırır. Bu süreç damar sertliğini artırır, sistolik kan basıncını yükseltir ve kardiyak iş yükünü ağırlaştırır. Sonuç olarak, sHPT yalnızca mineral–kemik metabolizmasıyla sınırlı bir problem değil, aynı zamanda kardiyovasküler morbiditeyi belirleyen bağımsız bir faktördür.

KBY'de artmış kardiyovasküler riskin erken belirlenmesi, hastaların yaşam süresini ve yaşam kalitesini artırma açısından kritik öneme sahiptir. Bu amaçla kullanılan parametrelerden biri de karotis intima-media kalınlığı (KİMK) ölçümüdür. KİMK, yüksek çözünürlüklü ultrasonografi ile noninvaziv şekilde değerlendirilebilen, subklinik aterosklerozun güvenilir bir göstergesidir. Artmış KİMK değeri, ileri aterosklerotik plak oluşumu ve kardiyovasküler olaylarla güçlü şekilde ilişkilidir. KBY hastalarında yapılan çok sayıda çalışmada, KİMK değerlerinin hem sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu hem de böbrek fonksiyon kaybı derinleştikçe bu kalınlığın arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle KİMK, KBY'de erken dönemde vasküler değişiklikleri saptamada önemli bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir.

Son yıllarda metabolik ve inflamatuvar süreçlerin anlaşılmasında adipokinler önemli bir odak haline gelmiştir. Adipokinler, adipositlerden salgılanan biyoaktif proteinlerdir ve enerji metabolizması, insülin duyarlılığı, inflamasyon ve vasküler fonksiyonlar üzerinde çok yönlü etkilere sahiptir. Leptin, adiponektin, rezistin, visfatin ve vaspin gibi adipokinlerin düzeylerindeki değişiklikler, obezite, diyabetes mellitus ve metabolik sendrom gibi durumlarda belirgin rol oynamaktadır.

Bu proteinler içinde vaspin (visseral adipöz doku kaynaklı serin proteaz inhibitörü), özellikle son yıllarda kardiyometabolik süreçlerle ilişkilendirilmiştir. İlk kez obez ve insülin dirençli sıçan modellerinde tanımlanan vaspin, insülin duyarlılığını artırıcı, inflamasyonu baskılayıcı ve endotel fonksiyonlarını koruyucu etkiler göstermektedir. Ayrıca bazı çalışmalar, vaspinin vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyonu ve apoptozu düzenleyerek anti-aterojenik etki gösterebileceğini öne sürmüştür.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda adipokin metabolizması belirgin biçimde değişir. Glomerüler filtrasyonun azalması, bu moleküllerin atılımını etkilerken, inflamasyon ve oksidatif stres de üretim dengesini bozar. Literatürde KBY hastalarında serum vaspin düzeyleriyle ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda serum vaspin düzeylerinin arttığı, bazılarında azaldığı, bazı çalışmalarda ise kontrol gruplarıyla benzer olduğu rapor edilmiştir. Bu farklılıklar, diyaliz durumu, beslenme, inflamatuvar yük ve insülin direnci gibi değişkenlerle ilişkilendirilmektedir. Bununla birlikte, genel eğilim, düşük vaspin düzeylerinin artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

KBY'de vaspin'in rolünün araştırılması, yalnızca metabolik denge açısından değil, aynı zamanda vasküler patofizyolojinin anlaşılması açısından da önemlidir. Vaspin düzeylerinin KİMK ile ilişkili olabileceği ve bu ilişkinin sHPT varlığında daha belirgin hale gelebileceği öne sürülmektedir. Ancak, bu konudaki mevcut veriler sınırlıdır ve sonuçlar net değildir. Bu nedenle, KBY hastalarında vaspin düzeyleri ile KİMK arasındaki ilişkinin aydınlatılması, yeni kardiyovasküler risk belirteçlerinin tanımlanmasına katkı sağlayabilir.

1.2. AMAÇ

KBY, kardiyovasküler sistemle yakın ilişkili, progresif seyirli bir hastalıktır. Böbrek fonksiyonlarının azalmasıyla birlikte gelişen mineral–kemik metabolizması bozuklukları, hormonal dengesizlikler ve inflamatuvar süreçler; damar yapısında yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açar. Bu değişikliklerin erken dönemde tanımlanması, kardiyovasküler olayların önlenmesi açısından büyük önem taşır. Sekonder hiperparatiroidi (sHPT), bu süreçte anahtar patofizyolojik mekanizmalardan biridir. Artmış PTH düzeyleri, damar duvarında kalsiyum–fosfor çökmesini hızlandırarak vasküler sertlik artışına neden olur. Bu durum, KBY'de kardiyovasküler mortalite riskini anlamlı düzeyde yükseltmektedir.

Öte yandan, adipokinlerin metabolik ve vasküler regülasyondaki rollerinin anlaşılmasıyla birlikte, bu moleküller potansiyel biyobelirteçler olarak dikkat çekmeye başlamıştır. Özellikle vaspin, anti-inflamatuvar, anti-apoptotik ve anti-aterojenik özellikleriyle ön plana çıkmaktadır. Vaspin düzeylerindeki değişikliklerin kardiyovasküler risk göstergeleriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle,

vaspin düzeylerinin KBY ve sHPT bağlamında incelenmesi, yeni ve özgün bir araştırma alanı oluşturmaktadır.

Bu tez çalışmasının temel amacı, sekonder hiperparatiroidisi olan kronik böbrek yetmezliği hastalarında serum vaspin düzeyleri ile karotis intima-media kalınlığı (KİMK) arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

Bu kapsamda çalışmanın özel hedefleri şunlardır:

1. sHPT'li KBY hastalarında serum vaspin düzeylerini sağlıklı bireylerle karşılaştırmak,

2. Aynı hasta grubunda KİMK ölçümlerini değerlendirerek subklinik ateroskleroz varlığını belirlemek,

3. Serum vaspin düzeyleri ile KİMK arasındaki olası korelasyonu analiz etmek,

4. sHPT'nin bu ilişki üzerindeki etkisini incelemek,

5. Elde edilen bulgular ışığında, vaspin'in KBY'ye özgü kardiyovasküler patofizyolojideki rolünü tartışmak.

Bu çalışmanın hipotezi, sekonder hiperparatiroidisi olan KBY hastalarında serum vaspin düzeylerinin düşük, karotis intima-media kalınlıklarının ise artmış olacağı yönündedir. Bu ilişkinin gösterilmesi, vaspin'in KBY'de kardiyovasküler risk değerlendirmesinde kullanılabilecek yeni bir biyobelirteç olma potansiyelini destekleyecektir. Böylece, bu çalışma KBY'de vasküler komplikasyonların erken tanımlanmasına ve risk sınıflandırmasının geliştirilmesine katkı sağlamayı hedeflemektedir.

2. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

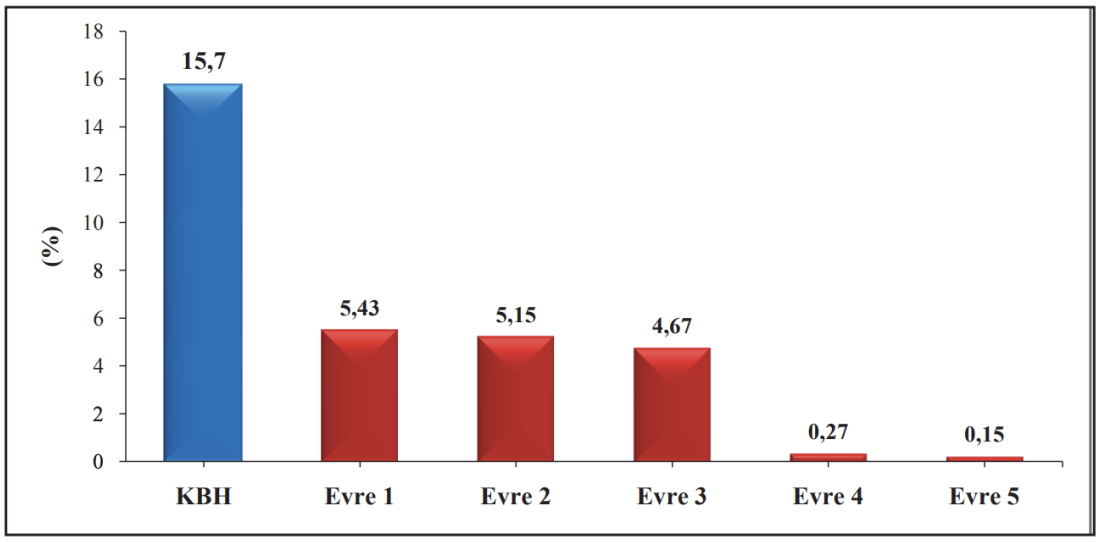
2.1. TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

2.1.1 Tanım

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), uluslararası kılavuzlarda ve temel nefroloji kaynaklarında en az üç ay süreyle devam eden yapısal ve/veya fonksiyonel böbrek bozukluğu olarak tanımlanır. Bu bozukluk, glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 mL/dk/1,73 m²'nin altında olması ya da albüminüri, hematüri, görüntüleme ile saptanan yapısal anormallikler veya biyopsi ile gösterilen kronik histopatolojik değişiklikler gibi kalıcı böbrek hasarı göstergelerinden biri veya birkaçı ile ortaya konabilir [1]. Böbrek hasarı bulguları varlığında GFH normal düzeylerde olsa dahi (≥60 mL/dk/1,73 m²), hastalık tanısı konulabilir. Bu yaklaşım, hem erken evre tanı konulabilmesini hem de ilerleyici seyirli olabilecek hastalıkların önlenebilir dönemlerinde fark edilmesini sağlamaktadır [1].

2.1.1.1 Epidemiyoloji dünya genelinde: KBY, dünya genelinde giderek artan bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Küresel prevalansın %10–15 düzeyinde olduğu, özellikle yaşlanan nüfus ve diyabetes mellitus, hipertansiyon ile obezite sıklığındaki artış nedeniyle insidansın yükseldiği bildirilmektedir [1]. Global Burden of Disease (GBD) 2019 verilerine göre KBY, dünya çapında mortalite nedenleri arasında ilk 10 içinde yer almakta ve her yıl milyonlarca erken ölüme yol açmaktadır [2]. KBY'ye bağlı son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) tedavileri (hemodiyaliz, periton diyalizi, transplantasyon) hem yaşam kalitesini düşürmekte hem de ciddi ekonomik yük oluşturmaktadır.

2.1.1.2 Epidemiyoloji Türkiye: Türkiye'de KBY'nin epidemiyolojisi, Türk Nefroloji Derneği'nin 2009'da başlattığı CREDIT çalışması ile ayrıntılı olarak ortaya konmuştur. CREDIT verilerine göre erişkin popülasyonda KBY prevalansı %15,7 olarak bulunmuş, bu oran kadınlarda (%18,4) erkeklerden (%12,8) daha yüksek saptanmıştır [1]. Bu çalışmada hipertansiyon, diyabet ve obezite KBY ile güçlü şekilde ilişkili bulunmuş, hastalığın ülkemizde giderek artan bir yük oluşturduğu gösterilmiştir. Ayrıca Türkiye'de diyaliz ve transplantasyon kayıtlarına göre milyon nüfus başına SDBY prevalansı yaklaşık 950–1000 civarında, yıllık insidans ise 140–150 civarında rapor edilmektedir [1,3]. Bu veriler, ülkemizde KBH'nin önemli bir halk sağlığı problemi olduğunu ve erken tanı ile önleme stratejilerinin önemini vurgulamaktadır.



Şekil 2.1: Türkiye'de erişkin popülasyonda kronik böbrek hastalığı prevalansı ve evrelere göre dağılımı (CREDIT çalışması)

2.1.2 Etyopatogenez

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), çok sayıda primer renal hastalığın ve sistemik patolojinin ortak son evresini temsil eder. Etiyopatogenezde hem böbreğe özgü hastalıklar hem de sistemik risk faktörleri rol oynar. Süreç, genellikle nefron kaybının kademeli olarak ilerlemesi, buna bağlı adaptif hipertrofi ve hiperfiltrasyon mekanizmalarının devreye girmesiyle başlar. Başlangıçta kompansatuvar olan bu mekanizmalar uzun vadede glomerüler hipertansiyon, proteinüri ve interstisyel fibrozis ile sonuçlanarak ilerleyici GFH kaybına yol açar [4].

2.1.2.1. Diyabetes mellitus: Dünya genelinde KBY'nin en sık sebebidir. Diyabetik nefropati, glomerüler bazal membran kalınlaşması, mezangial matriks artışı ve nodüler glomerüloskleroz ile karakterizedir. Persistan hiperglisemi, glikozilasyon son ürünlerinin birikimi ve oksidatif stres yoluyla renal hasarı hızlandırır [4,2].

2.1.2.2. Hipertansiyon: Hem neden hem de sonuç olarak böbrek yetmezliği ile ilişkilidir. Uzun süreli hipertansiyon, afferent arteriollerde hiyalin birikimi ve arteriyoloskleroz ile glomerüler iskemiye yol açar. Hipertansiyonun kötü kontrolü, böbrek hasarını hızlandıran temel faktörlerden biridir [4].

2.1.2.3. Glomerülonefritler: Primer ya da sekonder immünolojik mekanizmalarla gelişen glomerülonefritler, özellikle genç yaş grubunda KBY'nin önemli nedenlerindendir. İmmün kompleks birikimi, kompleman aktivasyonu ve sitokin salınımı ile ilerleyen kronik inflamasyon, nefron kaybını hızlandırır [4].

2.1.2.4. Polikistik böbrek hastalığı ve diğer kalıtsal nefropatiler: Yapısal bozukluklar nefron bütünlüğünü bozarak ilerleyici böbrek hasarı oluşturur. Polikistik böbrek hastalığında kistler parankimi destrükte ederek hem GFH kaybına hem de hipertansiyona neden olur [4].

2.1.2.5. Diğer nedenler: Obstrüktif üropatiler, tekrarlayan piyelonefritler, nefrotoksik ilaçlar (özellikle non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve bazı antibiyotikler) ve çevresel toksinler de KBY gelişiminde rol oynamaktadır [4,2].

2.1.3. Patofizyolojik Mekanizmalar

Nefron kaybının ilerleyici doğası, birkaç temel patofizyolojik mekanizma ile açıklanır. Glomerüler hiperfiltrasyon ve hipertrofi, sağlıklı kalan nefronların kaybolan nefronların işlevini üstlenmeye çalışması ile ortaya çıkar ve artan intraglomerüler basınç uzun vadede skleroz gelişimine yol açar. Proteinüri, tübüler hücrelerde proinflamatuvar ve profibrotik süreçleri tetikleyerek interstisyel fibrozisi hızlandırır. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS) aktivasyonu, hem glomerüler hipertansiyonu artırır hem de fibrozisi tetikler. Bu nedenle RAAS inhibisyonu (ACE inhibitörleri, ARB'ler) KBY progresyonunun yavaşlatılmasında standart tedavi stratejileri arasında yer almaktadır [4]. Ayrıca kronik inflamasyon ve fibrozis, TNF-α, IL-6 gibi sitokinler ile TGF-β gibi büyüme faktörlerinin artışı aracılığıyla tubulointerstisyel hasarın ilerlemesinde kritik rol oynar [2].

Sonuç olarak KBY etiyopatogenezi multifaktöriyel bir süreçtir ve hem primer renal hastalıklar (örneğin glomerülonefritler, polikistik böbrek hastalığı) hem de sistemik hastalıklar (diyabet, hipertansiyon) tarafından şekillenir. Ortak patofizyolojik mekanizmalar olan hiperfiltrasyon, proteinüri, RAAS aktivasyonu ve kronik inflamasyon, ilerleyici nefron kaybı ve GFH azalmasının temelini oluşturur.

2.2. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNİN SINIFLAMASI VE EVRELERİ

2.2.1. GFR Temelli Sınıflama

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) tanısında ve prognoz değerlendirmesinde glomerüler filtrasyon hızı (GFH) temel belirleyici parametrelerden biridir. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2012 kılavuzuna göre KBY, GFH düzeyine göre altı evreye ayrılmaktadır [5]:

- Evre 1: GFH ≥90 mL/dk/1,73 m² ve eşlik eden böbrek hasarı göstergeleri
- Evre 2: GFH 60–89 mL/dk/1,73 m² ve eşlik eden böbrek hasarı göstergeleri
- Evre 3a: GFH 45–59 mL/dk/1,73 m²
- Evre 3b: GFH 30–44 mL/dk/1,73 m²
- Evre 4: GFH 15–29 mL/dk/1,73 m²
- Evre 5: GFH <15 mL/dk/1,73 m² (son dönem böbrek yetmezliği, SDBY)

Bu sınıflama, klinisyenlerin hem hastalığın ilerleyişini izlemesine hem de tedavi planlamasında uygun basamakları belirlemesine olanak tanır. Özellikle 3a ve 3b evre ayrımı, kardiyovasküler risk ve mortalite öngörüsü açısından klinik öneme sahiptir [5].

2.2.2. Albüminüri Temelli Sınıflama

GFH ölçümüne ek olarak albüminüri düzeyi, KBY'nin prognozunu öngörmede önemli bir parametredir. KDIGO sınıflaması albüminüriyi üç kategoriye ayırmaktadır [5]:

- A1: <30 mg/g (normal–hafif artış)
- A2: 30–300 mg/g (orta derecede artış)
- A3: >300 mg/g (ağır artış)

Albüminüri varlığı, kardiyovasküler olay riski ve mortalite ile güçlü ilişki göstermektedir. Bu nedenle KBY'nin evrelendirilmesinde sadece GFH değil, albüminüri de dikkate alınarak ikili sınıflama sistemi (GFR kategorisi + Albüminüri kategorisi) kullanılmaktadır.

				Albüminüri Kategorileri		
				A1	A2	A3
				Normal / yüksek normal	Yüksek	Çok yüksek
				<30 mg/gr <3 mg/mmol	30-300 mg/gr 3-30 mg/mmol	>300 mg/gr >30 mg/mmol
GFH Kategoriler (ml/dk/1.73 m^2)	G1	Normal veya yüksek	≥90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif - orta derecede azalmış	45-59			
	G3b	Orta - şiddetli derecede azalmış	30-44			
	G4	Şiddetli azalmış	15-29			
	G5	Böbrek yetmezliği	<15			

Tablo 2.1: GFR ve albuminüriye göre KBH sınıflaması

2.2.3. Klinik Önemi

KBY'nin sınıflandırılması yalnızca hastalığın şiddetini belirlemekle kalmaz; aynı zamanda tedavi stratejilerini yönlendirir, prognozu öngörür ve hasta izleminde karar destek sağlar. Örneğin, evre 1–2 hastalarda öncelik risk faktörlerinin kontrolü ve progresyonun önlenmesi iken, evre 5 hastalarda renal replasman tedavilerine (hemodiyaliz, periton diyalizi, transplantasyon) hazırlık gündeme gelir [5].

Ayrıca, albüminüri ve GFH kategorilerinin birlikte değerlendirilmesi, özellikle kardiyovasküler riskin stratifikasyonu açısından kritik öneme sahiptir. Bu yaklaşım, KBY'nin yalnızca böbrek fonksiyon kaybı değil, sistemik bir hastalık olarak ele alınması gerektiğini ortaya koymaktadır [5].

2.3. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNİN SİSTEMİK ETKİLERİ

2.3.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan bireylerde kardiyovasküler (KV) mortalite genel popülasyona göre belirgin artmıştır; son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) grubunda KV ölüm riski 10–20 kat yüksektir [6]. Bu artış; klasik risk faktörlerinin (hipertansiyon, diyabet, dislipidemi) yanı sıra üremiye özgül etmenlerle (volüm yükü, anemi, mineral-kemik bozukluğu, inflamasyon/oksidatif stres, endotelyal disfonksiyon, üremik toksinler) birleşik bir etkidir [7,8].

KBH'de koroner arter ve kalp kapak kalsifikasyonları sık görülür; kalsiyum–fosfor dengesinin bozulduğu durumlarda sıklık ve ilerleme hızları artar. Bu kalsifikasyonlar iskemi, kapak darlıkları, aritmi ve sol ventrikül hipertrofisi (SVH) üzerinden mortaliteyi yükseltir [6]. Hiperfosfatemi; vasküler düz kas hücrelerinde osteoblast-benzeri fenotipe geçişi uyararak kalsifikasyonu tetikler ve mortaliteyle bağımsız ilişkilidir [9].

Üremide endotelin/NO dengesinin bozulması, ileri glikasyon ürünleri, indoksil sülfat ve p-kresil sülfat gibi toksinlerin birikimi; proinflamatuar ve prokoagülan bir damar yatağı oluşturur. Bu endotel bozukluğu KV olaylar için bağımsız bir belirteç kabul edilmektedir [10].

Sekonder hiperparatiroidi (sHPT) ve hiperfosfatemi, miyokardda kalsiyum birikimi, kardiyak fibroblast aktivasyonu, interstisyel fibrozis ve sonuçta diyastolik disfonksiyon ile ilişkilidir; hem primer hem sekonder HPT'de sol ventrikül kitle indeksi artar ve SVH gelişir [7].

Karotis intima-media kalınlığı (KİMK), subklinik aterosklerozun non-invaziv göstergesidir; KBH'de artmıştır ve KV olayları öngörür [8]. Çalışma protokolümüzde de KİMK, KBH'de KV riski öngörüsünü test eden temel bir ölçüttür.

2.3.2. İskelet Sistemi ve Mineral Dengesi Üzerine Etkileri

CKD-MBD; kalsiyum, fosfor, PTH ve D vitamini metabolizmasında biyokimyasal anormallikler; kemik döngüsü, mineralizasyon ve hacminde bozulmalar;

buna paralel vasküler/ekstraskeletal kalsifikasyonla seyreden, KBH'ye özgü sistemik bozukluklar kümesidir [11].

Klinik açıdan kemik ağrıları ve kırık riskinde artış yanında, koroner ve valvüler kalsifikasyon, kalsiflaksi gibi ağır tablolar görülebilir. Kalsiyum-fosfor ürününün yüksekliği ve kalsiyum içerikli fosfat bağlayıcıların aşırı kullanımı, kalsifikasyonla ilişkilidir [6,11]. sHPT'de sık gözlenen biyokimyasal örüntü (düşük/normal kalsiyum, yüksek fosfor, yüksek PTH, düşük 25(OH)D) klinikte karar desteği sağlar

2.3.3 Hematolojik Değişiklikler

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), hematolojik sistem üzerinde çok yönlü etkiler oluşturan bir hastalıktır. Böbrekler yalnızca sıvı-elektrolit dengesinin değil, aynı zamanda eritropoez ve hemostazın düzenlenmesinde de önemli rol oynar. Glomerüler filtrasyon hızının azalmasıyla birlikte gelişen toksin birikimi, eritropoietin sentezinde azalma, demir metabolizmasında bozukluklar ve trombosit disfonksiyonları, KBY'ye özgü hematolojik değişikliklerin temelini oluşturur [12]. Bu değişiklikler, hem morbidite hem de mortalite üzerinde belirleyici etkiye sahiptir.

2.3.3.1. Anemi: KBY'de görülen en sık hematolojik bozukluk anemidir ve genellikle normokrom-normositer tiptedir. Aneminin en temel nedeni, böbreklerde eritropoietin (EPO) üretiminin azalmasıdır [12]. Normal fizyolojide peritübüler fibroblast benzeri hücreler tarafından sentezlenen EPO, hipoksiye yanıt olarak kemik iliğinde eritropoezi uyarır. Ancak KBY'de nefron kaybına bağlı olarak bu hücrelerin sayısı azalır ve fibrotik dönüşüm nedeniyle fonksiyonel aktivite kaybolur [12]. Bunun sonucunda eritrosit üretimi yetersiz kalır.

Bununla birlikte, eritrosit ömrü de üremik ortamda kısalmıştır. Artan oksidatif stres, membran lipid peroksidasyonu ve üremik toksinlerin eritrosit yüzey proteinlerine bağlanması, hemolizi hızlandırır [12]. Ayrıca kronik inflamasyonun etkisiyle hepsidin düzeyleri artar; bu da demirin retiküloendotelyal sistemde tutulmasına ve demir kullanılabilirliğinin azalmasına neden olur [13]. Bu tablo "fonksiyonel demir eksikliği" olarak tanımlanır ve EPO tedavisine yanıtsızlığın başlıca nedenlerinden biridir.

KBY'ye bağlı anemi yalnızca yorgunluk ve egzersiz intoleransı gibi semptomlara değil, aynı zamanda sol ventrikül hipertrofisi, kardiyak iş yükü artışı ve mortalite artışına da neden olur [12]. Bu nedenle, aneminin erken tanı ve yönetimi, KBY tedavisinin temel bileşenlerinden biridir.

2.3.3.2. Lökosit ve bağışıklık hücre değişiklikleri: KBY'de lökosit fonksiyonları da belirgin şekilde etkilenmiştir. Nötrofil kemotaksisi ve fagositozu azalır, oksidatif patlama kapasitesi düşer. Bu durum enfeksiyonlara karşı savunmayı zayıflatırken, kronik inflamatuvar aktivitenin sürmesine neden olur [12]. Lenfositlerde proliferasyon yanıtı baskılanmış olup, bu durum özellikle T hücre aracılı immünitenin zayıflamasıyla ilişkilidir [14]. Bu hematolojik immün disfonksiyon, önceki bölümde bahsedilen kronik inflamasyon-immün baskı dengesizliğinin hematopoetik yansımasıdır.

2.3.3.3. Trombosit fonksiyon bozuklukları: KBY'de sıklıkla görülen bir diğer hematolojik komplikasyon trombosit disfonksiyonudur. Genellikle trombosit sayısı normal olmasına rağmen, trombositlerin adezyon, agregasyon ve salınım fonksiyonları bozulmuştur [12]. Üremik toksinlerin trombosit yüzey glikoproteinlerine bağlanması, prostaglandin sentezinde azalma ve endotel kaynaklı nitrik oksit artışı bu disfonksiyonun temel nedenleridir [15]. Klinik olarak bu durum kanama eğilimi, kolay morarma, burun ve diş eti kanamaları ile kendini gösterir. Diyaliz tedavisi kısmen düzelme sağlayabilir, ancak tam iyileşme genellikle mümkün değildir [12].

Trombosit disfonksiyonu aynı zamanda pıhtılaşma faktörlerindeki değişikliklerle birleştiğinde, paradoksal bir tablo ortaya çıkar: hastalarda hem kanama hem de tromboz riski artar. Özellikle fibrinojen düzeylerindeki artış, kronik inflamasyonla bağlantılı olarak prokoagülan bir ortam oluşturur [12]. Bu durum, KBY hastalarında sık görülen vasküler erişim tıkanmaları, diyaliz fistül trombozu ve venöz tromboembolizm riskinin artmasına katkıda bulunur.

2.3.3.4. Kemik iliği ve eritropoez bozuklukları: KBY'de kronik inflamasyon, oksidatif stres ve toksin birikimi kemik iliğinde hematopoetik hücre proliferasyonunu baskılar. EPO'ya yanıtsızlık, sadece hormonal eksikliğe değil, aynı zamanda kemik iliği mikroçevresinin bozulmasınada bağlıdır [12]. İnflamatuvar sitokinlerden IL-1, TNF-α ve interferon-γ; eritroid progenitör hücrelerin apoptozunu

artırarak anemiyi derinleştirir [16]. Ayrıca, parathormon yüksekliği (sHPT) de kemik iliği fibrozisini tetikleyerek hematopoetik kapasiteyi azaltabilir [12].

2.3.3.5. Klinik önemi ve yönetim: Hematolojik bozukluklar KBY'nin hem klinik seyrini hem de tedavi başarısını doğrudan etkiler. Aneminin düzeltilmesi, kardiyovasküler komplikasyon riskini azaltırken, trombosit fonksiyon bozukluklarının farkında olunması diyaliz planlamasında kanama komplikasyonlarını önlemeye yardımcı olur. Günümüzde tedavi yaklaşımı; eritropoez uyarıcı ajanlar (ESA), demir takviyeleri, hepsidin modülatörleri ve biyouyumlu diyaliz tekniklerinin kombinasyonuna dayanır [12]. Ancak hedef, yalnızca hematolojik parametreleri düzeltmek değil, aynı zamanda inflamatuvar ortamı kontrol altına almak ve oksidatif stresi azaltmak olmalıdır.

Sonuç olarak, KBY'deki hematolojik değişiklikler, böbrek fonksiyon kaybının sistemik sonuçlarının önemli bir yansımasıdır. Eritropoez, hemostaz ve immün yanıt süreçleri arasındaki hassas denge bozulur. Bu nedenle KBY'nin multidisipliner yönetiminde hematolojik değerlendirme, yalnızca bir laboratuvar izlemi değil, aynı zamanda prognozu belirleyen kritik bir bileşen olarak ele alınmalıdır [12].

2.3.4. Metabolik Sistem Üzerine Etkileri

KBY'de azalan net asit atılımı kronik metabolik asidoza yol açar. Metabolik asidoz, kemikte tampon yanıtını tetikleyerek mineral kaybına; iskelet kasında proteoliz ve sarkopeniye; insülin direnci ve inflamatuvar yanıt artışına; hatta KBY progresyonuna neden olur [17,18]. İlerleyen evrelerde asidoz sıklıkla saptanır; klinik yaklaşımda bikarbonat replasmanı ve nedenin düzeltilmesi esastır [19].

2.3.5 Nörolojik ve Kognitif Etkiler

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), yalnızca renal fonksiyon kaybıyla sınırlı kalmayan, nörolojik ve kognitif sistemleri de derin biçimde etkileyen sistemik bir hastalıktır. Üremik ortamın sinir sistemi üzerindeki olumsuz etkileri, hem santral hem de periferik düzeyde geniş bir klinik tabloya yol açar [20]. Glomerüler filtrasyon hızının azalmasıyla birlikte biriken üre, kreatinin, guanidin bileşikleri ve orta moleküllü toksinler, sinir hücrelerinde iyon dengesini bozar, sinaptik iletiyi yavaşlatır ve nörotransmitter sistemlerinde (özellikle glutamat ve GABA) disfonksiyona neden olur [20]. Ayrıca,

kronik hipoperfüzyon, anemi, elektrolit dengesizlikleri ve oksidatif stres, sinir dokusunun metabolik bütünlüğünü zayıflatır [20]. Bu mekanizmalar sonucunda hastalarda üremik ensefalopati, periferik nöropati ve kognitif bozukluklar sıklıkla gelişir.

Üremik ensefalopati, KBY'nin ileri evrelerinde görülen en belirgin nörolojik komplikasyonlardan biridir. Klinik olarak irritabilite, dikkat azalması, bilinç bulanıklığı, tremor, asteriksis ve konvülsiyonlar şeklinde seyredebilir [20]. Patofizyolojide, üremik toksinlerin nörotoksik etkilerinin yanı sıra kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinde artış ve beyin kan akımında azalma da rol oynar [20]. Beyaz cevherde demiyelinizasyon, nöronal enerji metabolizmasında bozulma ve sinaptik disfonksiyon, histopatolojik olarak saptanan temel değişikliklerdir. Bu tablo genellikle diyaliz tedavisinin başlanmasıyla geriler, bu da toksinlerin birikiminin belirleyici rolünü destekler [20].

KBY'de sıklıkla gözlenen bir diğer nörolojik komplikasyon üremik periferik nöropatidir. Genellikle uzun süredir diyaliz tedavisi gören hastalarda ortaya çıkar ve distal, simetrik, sensorimotor karakterdedir [20]. Patogenezinde, periferik sinirlerde aksonal dejenerasyon, Schwann hücre hasarı ve mikroanjiyopatik değişiklikler tanımlanmıştır [20]. Klinik olarak hastalarda el ve ayaklarda uyuşma, yanma, parestezi ve kas güçsüzlüğü gibi bulgular görülür. Diyaliz tedavisi kısmi düzelme sağlayabilse de, nöropati sıklıkla kronik ve progresif seyirlidir [20].

KBY'de sadece periferik değil, merkezi sinir sistemi (MSS) fonksiyonları da etkilenmektedir. Nörogörüntüleme çalışmalarında özellikle frontal ve temporal loblarda kortikal atrofi ve beyaz cevher lezyonları bildirilmiştir [21]. Bu yapısal değişikliklerin, yürütücü işlevlerde, dikkat süresinde ve psikomotor hızda azalma ile korele olduğu gösterilmiştir [22]. Kognitif bozukluk, yalnızca yaşam kalitesini düşürmekle kalmaz, aynı zamanda tedaviye uyum ve prognoz üzerinde de olumsuz etkiler yaratır.

Kognitif işlevlerdeki bozulmanın patogenezi multifaktöryeldir. Üremik toksinlerin doğrudan nörotoksik etkilerinin yanı sıra anemiye bağlı serebral hipoksi, hipertansiyonun neden olduğu mikrovasküler hasar, oksidatif stres ve inflamatuar sitokin artışı önemli rol oynamaktadır [20]. Ayrıca, sHPT'ye bağlı artmış parathormon düzeylerinin nörotransmitter metabolizmasını bozduğu ve sinaptik plastisiteyi azalttığı bildirilmektedir [20]. Bu durum, KBY'de sık görülen kognitif gerilemenin hormonal bir bileşenini ortaya koymaktadır.

KBY'ye eşlik eden diyalizle ilişkili nörolojik sendromlar da klinik açıdan önemlidir. Diyaliz dengesizlik sendromu, diyaliz ensefalopatisi ve huzursuz bacak sendromu, osmotik değişiklikler ve metabolik geçiş bozuklukları sonucu ortaya çıkar [20]. Ayrıca, alüminyum toksisitesi, B12 vitamini eksikliği ve hipomagnezemi, bu tabloyu ağırlaştıran ek faktörlerdir [20].

Son yıllarda yapılan klinik ve nöropsikolojik çalışmalar, kognitif bozuklukların yalnızca ileri evre KBY'de değil, erken evrelerde dahi gözlenebileceğini göstermiştir [23]. Glomerüler filtrasyon hızındaki hafif azalmalar dahi, serebral mikrosirkülasyonda bozulma ve beyin perfüzyonunda azalma ile ilişkilidir. Bu bulgular, böbrek-beyin etkileşiminin sistemik bir yansıması olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, KBY'de gelişen nörolojik ve kognitif bozukluklar, hastalığın sistemik doğasının önemli bir yansımasıdır. Üremik toksin birikimi, oksidatif stres, hormonal dengesizlikler ve vasküler değişiklikler birleşerek sinir sistemini çok yönlü biçimde etkiler. Bu durum, yalnızca yaşam kalitesini değil, tedaviye uyumu ve uzun dönem sağkalımı da olumsuz etkiler. Bu nedenle KBY yönetiminde, nörolojik değerlendirmelerin erken dönemde başlatılması ve nöroprotektif stratejilerin uygulanması büyük önem taşımaktadır [20].

2.3.6 Endokrin ve Metabolik Değişiklikler

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), endokrin ve metabolik denge üzerinde geniş kapsamlı etkiler oluşturan sistemik bir hastalıktır. Böbrekler yalnızca bir filtrasyon organı değil; aynı zamanda endokrin fonksiyonlara sahip metabolik bir düzenleyicidir. Eritropoietin, renin, prostaglandinler ve 1,25-dihidroksivitamin D (kalsitriol) gibi birçok hormonun sentezinde rol oynar. Bu nedenle, böbrek fonksiyonlarındaki bozulma sadece üre ve kreatinin birikimiyle değil, aynı zamanda hormon sentezi, sekresyonu ve metabolizmasındaki anormalliklerle de karakterizedir [24]. KBY ilerledikçe hormonal denge bozulur, enerji metabolizması etkilenir ve birçok sistemik yanıt zinciri devreye girer.

KBY'nin endokrin sistem üzerindeki en belirgin etkilerinden biri insülin direncidir. Böbrek yetmezliği sürecinde glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde bozulma ortaya çıkar. Üremik toksinlerin birikimi, inflamatuvar sitokinlerin artışı ve kronik asidoz, insülin reseptörlerinin duyarlılığını azaltır [24]. Kas dokusunda insülin

aracılı glukoz alımı azalırken, karaciğerde glukoneogenez baskılanamaz. Ayrıca, azalmış kas kütlesi ve mitokondriyal disfonksiyon, glukoz kullanımını daha da kısıtlar [24]. Bu durum "üremik insülin direnci" olarak tanımlanır ve KBY'de görülen metabolik sendrom benzeri tabloya katkı sağlar. Sonuç olarak, hiperglisemiye eğilim artar ve bu süreç kardiyovasküler risk faktörlerini pekiştirir.

KBY'de sıklıkla gözlenen bir diğer endokrin bozukluk dislipidemidir. Böbrek fonksiyonlarının azalmasıyla birlikte lipoprotein metabolizmasında çok yönlü değişiklikler meydana gelir. Karaciğerde VLDL üretimi artarken, HDL düzeyleri düşer; trigliseridlerin yıkımı yavaşlar. Lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz aktivitelerinin azalması, hipertrigliseridemiye yol açar [24]. Ayrıca LDL partikülleri daha küçük ve yoğun hale gelir, bu da aterojenik potansiyeli artırır. KBY'de oluşan bu "üremik dislipidemi" profili, yalnızca lipid düzeylerindeki niceliksel değişikliklerle değil, aynı zamanda partikül kalitesindeki bozulmalarla da tanımlanır [25]. Dislipidemi, KBY'deki kardiyovasküler morbiditeyi artıran ana mekanizmalardan biridir.

KBY'nin metabolik süreçler üzerindeki bir diğer etkisi, adipokin dengesizlikleri aracılığıyla gerçekleşir. Adiposit kaynaklı leptin, adiponektin, rezistin, visfatin ve vaspin gibi hormonlar, enerji dengesi, insülin duyarlılığı, inflamasyon ve damar sağlığının düzenlenmesinde rol oynar [24]. Böbreklerin bu moleküllerin yıkımında görev alması nedeniyle, glomerüler filtrasyonun azalması adipokin düzeylerinde değişikliklere yol açar. Örneğin leptin birikimi iştah azalmasına ve hipogonadizme katkıda bulunurken, adiponektin düzeyleri genellikle artar; ancak artan düzeylerin koruyucu değil, metabolik stresin bir göstergesi olduğu düşünülür [26].

Son yıllarda özellikle vaspin (visseral adipöz doku kaynaklı serin proteaz inhibitörü) üzerinde yoğunlaşılmıştır. Vaspin, obezite ve insülin direncine karşı koruyucu özellikler sergileyen bir adipokindir. Anti-inflamatuvar ve anti-apoptotik etkileriyle endotelyal fonksiyonların korunmasında rol oynar. KBY'de vaspin düzeylerindeki değişikliklerin, hem insülin direnci hem de kardiyovasküler riskle ilişkili olduğu bildirilmektedir [27]. Ancak literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur; bazı çalışmalar KBY'de serum vaspin düzeylerinin arttığını, bazıları ise azaldığını göstermiştir. Bu farklılıklar, hasta popülasyonunun heterojenliği, diyaliz süresi ve inflamatuvar durumla ilişkilidir [28]. KBY'ye eşlik eden sekonder hiperparatiroidi, oksidatif stres ve kronik inflamasyonun adipokin sekresyonunu etkilediği düşünülmektedir. Dolayısıyla, adipokin

dengesizlikleri KBY'nin yalnızca metabolik değil, aynı zamanda kardiyovasküler patofizyolojisinde de önemli rol oynamaktadır.

KBY'de tiroid fonksiyon bozuklukları da sık karşılaşılan endokrin değişiklikler arasındadır. Serum triiodotironin (T3) düzeylerinde azalma, "düşük T3 sendromu" olarak bilinen tabloya yol açar [24]. Bu durum genellikle hipotiroidiye benzer laboratuvar bulgular verir ancak geri dönüşümlüdür. Üremik toksinlerin hipotalamo-hipofizer aks üzerine etkisi, tiroid hormonlarının periferik dönüşümünü bozar. Düşük T3 düzeyleri, KBY'de kardiyovasküler mortalite ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur [29].

Ayrıca KBY'de seks hormonlarında da belirgin dengesizlikler gelişir. Erkeklerde testosteron düzeyleri azalırken, kadınlarda adet düzensizlikleri ve infertilite görülebilir. Bu durum hem hormonal hem de metabolik dengesizliklerin birleşik etkisidir [24].

Sonuç olarak, KBY'nin endokrin ve metabolik etkileri çok yönlüdür ve hastalığın sistemik doğasını yansıtır. İnsülin direnci, dislipidemi, adipokin dengesizliği, tiroid ve seks hormonlarındaki değişiklikler, yalnızca metabolik bozulmalarla sınırlı kalmaz; aynı zamanda kardiyovasküler komplikasyonların gelişiminde doğrudan rol oynar. Bu nedenle KBY'nin endokrin boyutunun erken tanınması, kardiyometabolik riskin azaltılması açısından büyük önem taşır [24].

2.3.7 İmmün Sistem Üzerine Etkiler

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), yalnızca metabolik ve endokrin sistemleri değil, aynı zamanda immün sistemi de derin biçimde etkileyen kompleks bir hastalıktır. Böbrek fonksiyonlarının ilerleyici kaybı, hem doğal hem de edinsel bağışıklık mekanizmalarında belirgin bozulmalara neden olur [30]. Bu durum, KBY'li hastalarda enfeksiyonlara yatkınlığın artması, aşı yanıtlarının zayıflaması ve aynı zamanda kronik inflamasyonun sürmesiyle sonuçlanır. Paradoksal bir biçimde, immün sistem hem baskılanmış hem de aşırı aktif hale gelebilir; bu tabloya "immün disfonksiyon" adı verilir [30].

KBY'de bağışıklık sisteminin baskılanmasının temel mekanizması, üre ve diğer üremik toksinlerin immün hücre fonksiyonları üzerindeki doğrudan ve dolaylı etkileridir. Bu toksinler, monosit ve makrofajların fagositik kapasitesini azaltır, lenfosit proliferasyonunu baskılar ve antijen sunumunu bozar [30]. Ayrıca, kronik inflamatuvar ortamda artan reaktif oksijen türleri (ROS), immün hücrelerin apoptozunu hızlandırır. Bu

süreç, özellikle diyaliz hastalarında belirgin olup, enfeksiyonlara karşı savunmayı zayıflatır [31].

Doğal bağışıklık sistemi, KBY'de en erken etkilenen bileşenlerden biridir. Nötrofillerin kemotaksis, fagositoz ve bakterisidal aktiviteleri azalmıştır. Üremik plazmada biriken inhibitör moleküller (örneğin guanidin bileşikleri ve fenolik toksinler), nötrofil yüzey reseptörlerinin aktivasyonunu bozar [30]. Monositlerde Toll-like reseptör (TLR) ekspresyonu azalır, bu da patojen tanıma ve sitokin yanıtında gecikmeye neden olur [32]. Bunun sonucunda, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar daha sık ve daha ağır seyreder.

Edinsel bağışıklık sisteminde ise T ve B lenfosit işlevlerinde belirgin azalma görülür. T hücre proliferasyonu ve IL-2 üretimi baskılanmış olup, helper/supresör T hücre oranı (CD4+/CD8+) düşer [30]. B hücrelerinin antikor sentezi bozulur; bu nedenle KBY'li hastalarda aşılara (örneğin hepatit B, influenza) karşı immün yanıt zayıftır [33]. Bu durum klinik olarak enfeksiyon sıklığında artışa ve immün yanıtın yetersizliğine neden olur.

Bununla birlikte, KBY yalnızca immün baskılanmayla değil, kronik inflamatuvar aktivasyon ile de karakterizedir. Yani immün sistem bir yandan baskılanmışken, diğer yandan sürekli düşük düzeyde aktif halde bulunur [30]. Üremik toksinlerin endotelyal hücreleri uyararak IL-6, TNF-α ve CRP düzeylerini artırdığı gösterilmiştir. Bu "süregen inflamatuvar durum", hem kardiyovasküler riskin artmasına hem de kas kaybı, anemi ve ateroskleroz gelişimine katkı sağlar [34].

Diyaliz tedavisi de immün sistem üzerine ek stres faktörleri getirir. Özellikle hemodiyaliz sırasında kullanılan membranların biyouyumluluğu, kompleman sisteminin aktivasyonu ve monosit adezyonu üzerinde belirleyici rol oynar [30]. Biyouyumlu olmayan membranlar, C3a ve C5a düzeylerinde artışa neden olur; bu da inflamatuvar sitokin salınımını tetikler. Ayrıca, tekrarlayan diyaliz işlemleri sırasında endotoksin maruziyeti, immün sistemin kronik olarak uyarılmasına yol açar [30]. Bu durum, uzun dönemde immün tükenmişlik (immune exhaustion) olarak adlandırılan tabloya neden olabilir.

KBY'de immün hücre yaşlanması (immünosenesans) da önemli bir patofizyolojik mekanizmadır. Özellikle ileri evre KBY'de ve uzun süreli diyaliz hastalarında T hücre popülasyonlarının yaşa bağlı değişim gösterdiği, naif T hücrelerinin azaldığı, hafıza

hücrelerinin ise arttığı saptanmıştır [35]. Bu değişim, immün sistemin yeni antijenlere yanıt verme kapasitesini azaltırken, otoimmün ve inflamatuvar yanıtları artırır. Bu nedenle KBY, immün sistem açısından "hızlanmış yaşlanma modeli" olarak da değerlendirilmektedir [36].

Ek olarak, KBY'ye eşlik eden sekonder hiperparatiroidi (sHPT) ve D vitamini eksikliği, immün düzenleme üzerinde dolaylı etkiler yapar. Parathormonun yüksek düzeyleri, T hücre proliferasyonunu olumsuz etkilerken; D vitamini eksikliği, makrofaj ve dendritik hücre işlevlerinde azalmaya yol açar [30]. Bu durum, enfeksiyonlara karşı direncin azalmasına ek olarak, sistemik inflamasyonun da kronikleşmesine neden olur.

Sonuç olarak, KBY'de immün sistem bozuklukları iki uçlu bir bozulma modeli gösterir: bir yanda enfeksiyonlara yatkınlık oluşturan immün baskılanma, diğer yanda inflamasyonu sürdüren immün aktivasyon. Bu karmaşık denge bozulması, yalnızca enfeksiyon morbiditesini değil, aynı zamanda kardiyovasküler komplikasyonları, diyaliz başarısını ve hasta sağkalımını da etkiler. Dolayısıyla, KBY yönetiminde immün sistemin durumu göz ardı edilmemeli; beslenme, inflamasyon kontrolü, D vitamini desteği ve biyouyumlu diyaliz materyali seçimiyle immün homeostaz korunmalıdır [30].

3. HİPERPARATİROİDİ

Hiperparatiroidi, paratiroid bezlerinden aşırı parathormon (PTH) salgılanması ile karakterize, kalsiyum–fosfor metabolizmasını ve buna bağlı olarak kemik ve kardiyovasküler sistemi etkileyen klinik bir sendromdur [37]. Paratiroid bezleri, embriyolojik olarak üçüncü ve dördüncü brankial ark kökenli dört küçük endokrin organdır ve başlıca görevi, kalsiyum homeostazının korunmasıdır [38].

PTH, kemik, böbrek ve gastrointestinal sistem üzerinden etki gösterir. Kemikte osteoblastlar aracılığıyla osteoklast aktivasyonunu artırarak kalsiyum salınımını uyarır. Böbrekte distal tübüllerde kalsiyum geri emilimini artırırken, proksimal tübüllerde fosfat geri emilimini baskılar; ayrıca 1α-hidroksilaz aktivitesini uyararak 25(OH)D'nin aktif formu olan $1,25(OH)_2D$ (kalsitriol) sentezini artırır [37]. Kalsitriol ise barsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini artırarak PTH'nin etkilerini tamamlar.

Paratiroid bezleri kalsiyum düzeylerindeki küçük değişimlere dahi oldukça duyarlıdır. Bu hassasiyet kalsiyum-duyarlı reseptörler (CaSR) aracılığıyla gerçekleşir. İyonize kalsiyum düşüşü, CaSR üzerinden PTH salınımını artırırken; kalsiyum yükseldiğinde PTH sekresyonu baskılanır. Böylece dar bir fizyolojik aralıkta serum kalsiyumu sabit tutulur [39].

Hiperparatiroidi geliştiğinde, bu hassas denge bozulur ve persistan PTH yüksekliği ile sonuçlanır. Bunun biyokimyasal yansımaları arasında hiperkalsemi (primer ve tersiyer tipte), hipofosfatemi veya hiperfosfatemi (sekonder tipte), kalsitriol sentezinde değişiklikler ve kemik döngüsünde bozulmalar yer alır. Sonuçta hem iskelet sistemi komplikasyonları (osteitis fibrosa cystica, düşük kemik mineral yoğunluğu, kırık riski) hem de kardiyovasküler sistem komplikasyonları (vasküler kalsifikasyon, sol ventrikül hipertrofisi) ortaya çıkar [8].

3.1. PRİMER HİPERPARATİROİDİ (PHPT)

3.1.1. Tanım ve Etyoloji

Primer hiperparatiroidi, bir veya daha fazla paratiroid bezinden otonom PTH aşırı salınımı ile seyreden, hiperkalsemi ve (çoğu olguda) hipofosfatemi ile karakterize bir endokrin bozukluktur [40]. Etyolojide en sık tek bez adenomları(%80–85) yer alır; bunu multiglandüler hiperplazi (%10–15) ve daha nadiren paratiroid karsinomu (<%1) izler [3,4]. PTH fazlalığı kemikten kalsiyum mobilizasyonunu artırır, böbrekte kalsiyum geri emilimini yükseltir ve $1,25(OH)_2D$ sentezini uyararak barsak kalsiyum emilimini güçlendirir; sonuçta kalıcı hiperkalsemi gelişir [40].

3.1.2. Biyokimya ve Klinik Özellikler

pHPT'de tipik biyokimyasal profil yükselmiş veya uygunsuz-normal PTH ile birlikte hiperkalsemi ve çoğu olguda düşük-normal fosfor şeklindedir [41,43]. Klinik spektrum asemptomatik biyokimyasal olgulardan nefrolitiazis, nefrokalsinozis, osteitis fibrosa cystica ve osteoporoz gibi iskelet ve renal tutulumlara; daha nadiren nörokognitif/psikiyatrik belirtilere kadar uzanır [41,44]. Günümüzde olguların büyük kısmı tarama biyokimyası sırasında saptanan asemptomatik hiperkalsemi ile yakalanmaktadır [44].

3.1.3. Tanısal Yaklaşım ve Ayırıcı Tanı

Tanıda ilk adım düzeltilmiş total kalsiyum (veya doğrulanmış iyonize kalsiyum) ile PTH'nin birlikte değerlendirilmesidir: hiperkalsemi varlığında yüksek ya da uygunsuz-normal PTH, pHPT lehinedir [41,42,43,44]. 25(OH)Deksikliği dışlanmalı/tedavi edilmelidir; zira D vitamini yetersizliği PTH'yi sekonder olarak yükseltip tabloyu maskeleyebilir [44].

Ayrıcı tanıda en kritik basamak ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH)'dir. 24 saatlik idrarla kalsiyum/kreatinin klerens oranı (UCCR) <0,01 olması FHH lehinedir; 0,01–0,02 "gri zon" kabul edilir ve D vitamini eksikliği, tiyazid kullanımı gibi kalsiüriyi azaltan durumlar gözden geçirilmelidir [45,46]. pHPT tanısı biyokimyasal olarak konur; görüntüleme (sestamibi sintigrafisi, USG, SPECT/CT) yalnızca preoperatif lokalizasyon içindir, tanı kriteri değildir [47].

Primer, sekonder ve tersiyer hiperparatiroidinin biyokimyasal ayrımı pratikte yol göstericidir: pHPT'de hiperkalsemi + yüksek/uygunsuz-normal PTH; sHPT'de (örn. KBY'ye bağlı) normo/hipokalsemi + yüksek PTH + hiperfosfatemi; tersiyerde ise uzun süreli sHPT zemini üzerinde otonom PTH artışı ve sıklıkla hiperkalsemi beklenir [48].

3.1.4. Tedaviye Kısa Bakış

pHPT'nin kesin tedavisi paratiroidektomidir. Semptomatik olgularda cerrahi altın standarttır; asemptomatik olgularda da kılavuzlar şu durumlarda cerrahiyi önerir: serum kalsiyumu üst sınırın >1,0 mg/dL (0,25 mmol/L) üzerinde, GFH <60 mL/dk/1,73 m² veya belirgin böbrek tutulumu (nefrolitiazis/nefrokalsinozis), T-skoru ≤ −2,5 veya kırık, yaş <50 yıl [49,50,51]. Cerrahi dışı izlem seçilecekse; kalsiyum ve böbrek fonksiyonlarının periyodik takibi, kemik mineral yoğunluğu izlemi ve nefrolitiazis taraması önerilir [44,49].

3.2. SEKONDER HİPERPARATİROİDİ (SHPT)

3.2.1. Tanım ve Genel Çerçeve

Sekonder hiperparatiroidi (sHPT), paratiroid bezlerinin, kalsiyum-fosfor metabolizmasındaki kronik bozukluklara ve D vitamini eksikliğine yanıt olarak aşırı PTH

salgılamasıyla karakterize bir tablodur. En sık nedeni kronik böbrek hastalığı (KBH)'dır; bunun dışında malabsorbsiyon sendromları, bariatrik cerrahi sonrası durumlar, D vitamini eksikliği veya dirençli raşitizm gibi nadir nedenler de sHPT'ye yol açabilir [52,53]. KBH'de glomerüler filtrasyon hızının azalmasıyla fosfor retansiyonu gelişir, D vitamini aktivasyonu bozulur ve serum kalsiyumu düşer. Bu durum, paratiroid bezlerini sürekli uyararak PTH düzeyinde kronik yükselmeye neden olur [52].

3.2.2. Patofizyoloji

KBH'ye bağlı sHPT'nin merkezinde üç ana mekanizma yer alır:

3.2.2.1. Fosfor retansiyonu: GFH düştükçe fosfor atılımı azalır ve hiperfosfatemi gelişir. Serum fosforundaki artış, hem kalsiyumun düşmesine hem de paratiroid hücrelerinde doğrudan uyarıya yol açar [54].

3.2.2.2. D vitamini eksikliği: Böbreklerde 1α-hidroksilaz aktivitesi azalır, 25(OH)D'nin aktif forma dönüşümü ($1,25(OH)_2D$) azalır. Bu durum barsaktan kalsiyum emilimini azaltır, hipokalsemi derinleşir ve PTH sekresyonu artar [55].

3.2.2.3. Kalsiyum-duyarlı reseptör (CaSR) ve VDR İfadesinde Azalma: Kronik uyarıya maruz kalan paratiroid bezlerinde CaSR ve VDR (vitamin D reseptörü) ekspresyonu azalır. Bu da kalsiyum ve D vitaminine duyarlılığı düşürerek paratiroid bez hiperplazisi ve PTH aşırı salınımı ile sonuçlanır [56,57].

Sonuçta kısır döngü gelişir: hiperfosfatemi → hipokalsemi → düşük kalsitriol → artmış PTH. Uzamış süreçte paratiroid bezlerinde diffüz hiperplazi ve ileri evrede nodüler hiperplazi gözlenir. Nodüler hiperplazide hücre proliferasyonu otonom hale gelir ve tedaviye dirençli sHPT tablosu ortaya çıkar [52].

3.2.3. Klinik Sonuçlar

3.2.3.1. Kemik-mineral bozuklukları (renal osteodistrofi): sHPT'de yüksek PTH, kemik döngüsünü hızlandırır, osteitis fibrosa cystica, osteopeni ve kırık riskinde artışa yol açar [58].

3.2.3.2. Kardiyovasküler komplikasyonlar: Hiperfosfatemi ve yüksek PTH düzeyi, vasküler düz kas hücrelerinde kalsifikasyonu tetikler. Sonuçta arteriyel sertlik, sol ventrikül hipertrofisi ve artmış mortalite gözlenir [59,8].

3.2.3.3. Ekstraskeletal etkiler: Kaşıntı, kas güçsüzlüğü, eklem ağrıları ve kalsiflaksi gibi komplikasyonlar görülebilir. Özellikle kalsiflaksi, mortalitesi yüksek ve tedavisi zor bir tablodur [60].

3.2.4. Tedavi Yaklaşımları

Tedavide amaç, PTH düzeyini normal sınırlara yaklaştırmak, mineral metabolizmasındaki bozuklukları düzeltmek ve komplikasyonları önlemektir.

3.2.4.1. Diyet ve fosfat bağlayıcılar: Diyetle fosfor alımının kısıtlanması ve fosfat bağlayıcıların (kalsiyum bazlı veya kalsiyum içermeyen) kullanımı temel yaklaşımlardır [52].

3.2.4.2. D vitamini ve analogları: Aktif D vitamini (kalsitriol) veya analoglarının verilmesi, barsak kalsiyum emilimini artırarak ve paratiroid bezinde VDR üzerinden etki ederek PTH baskılanmasına yardımcı olur [61].

3.2.4.3. Kalsimimetikler: CaSR agonistleri (ör. sinakalsed) paratiroid bezlerinde kalsiyuma duyarlılığı artırır ve PTH sekresyonunu baskılar. Özellikle dirençli olgularda tercih edilir [62].

3.2.4.4. Cerrahi (paratiroidektomi): İleri evre KBH'de, medikal tedaviye rağmen kontrol altına alınamayan ve ciddi kemik-mineral komplikasyonlara yol açan sHPT olgularında uygulanır [63].

3.3. TERSİYER HİPERPARATİROİDİ (THPT)

3.3.1. Tanım ve Patogenez

Tersiyer hiperparatiroidi (tHPT), uzun süreli sekonder hiperparatiroidi (sHPT) sonucunda paratiroid bezlerinde otonomi gelişmesi ile ortaya çıkar. Başka bir ifadeyle, sHPT'de kronik stimülasyona maruz kalan paratiroid bezleri zamanla nodüler hiperplazi geliştirir, kalsiyum-duyarlı reseptör (CaSR) ve D vitamini reseptörü (VDR) ekspresyonunu kaybeder ve PTH sekresyonu artık kalsiyum düzeylerinden bağımsız hale gelir [64,65]. Bunun sonucunda, hastalarda hiperkalsemi ve sıklıkla hiperfosfatemi ile seyreden, yüksek PTH düzeyi saptanır [66].

tHPT en sık uzun süreli diyaliz hastalarında ve böbrek nakli sonrası erken dönemde görülür. Özellikle transplant sonrası, böbrek fonksiyonlarının düzelmesine rağmen paratiroid bezlerindeki otonomi devam edebilir ve hiperkalsemiye yol açabilir [67].

3.3.2. Klinik Özellikler

tHPT'nin biyokimyasal profili;

- Yüksek PTH,

- Hiperkalsemi,
- Hiperfosfatemi (veya normal fosfor),

şeklinde özetlenebilir [65,66].

Klinik olarak renal osteodistrofiye bağlı kemik ağrıları, kırıklar, kas güçsüzlüğü, pruritus ve kalsifikasyonlarla seyredebilir. Ayrıca hiperkalsemiye bağlı poliüri, nefrolitiazis ve kardiyak aritmiler de görülebilir [68].

3.3.3. Tanı ve Ayırıcı Tanı

tHPT'nin en önemli ayırıcı tanısı primer hiperparatiroididir (pHPT). İki tabloda da hiperkalsemi ve yüksek PTH saptanır. Ancak:

- Geçmişte uzun süreli sHPT öyküsü (ör. diyaliz hastalığı),
- Hiperfosfatemi varlığı,
- Paratiroid bezlerinin nodüler hiperplazisi (görüntüleme veya histopatoloji ile)

tHPT lehinedir [65,69].

Böbrek transplantı sonrası görülen hiperkalseminin ayrımında tHPT akılda tutulmalıdır. Çünkü pHPT'den farklı olarak, tHPT olgularında genellikle birden fazla paratiroid bezinde hiperplazi bulunur [67].

3.3.4. Tedavi Yaklaşımları

- Medikal Tedavi: Fosfat bağlayıcılar, aktif D vitamini analogları ve kalsimimetikler (ör. sinakalsed) kullanılabilir; ancak otonomi gelişmiş olgularda medikal tedavinin yanıtı sınırlıdır [70].
- Cerrahi: Paratiroidektomi, özellikle ciddi hiperkalsemi, inatçı semptomlar, ilerleyen kemik-mineral bozuklukları veya transplant sonrası greft fonksiyonunu tehdit eden hiperkalsemi durumunda endikedir [70,71]. Uygulanan cerrahi yöntemler subtotal paratiroidektomi veya total paratiroidektomi + ototransplantasyon şeklindedir.

3.4. HİPERPARATİROİDİNİN KLİNİK ÖNEMİ VE SONUÇLARI

3.4.1. Mineral ve Kemik Metabolizması Üzerindeki Etkiler

Hiperparatiroidi, ister primer, ister sekonder, isterse tersiyer tipte olsun; en belirgin etkilerini iskelet sistemi üzerinden gösterir. Kronik PTH yüksekliği kemik döngüsünü hızlandırır; osteoklastik rezorpsiyonu artırarak kortikal kemikte incelmeye ve trabeküler yapının bozulmasına yol açar [72]. Klinik tabloda osteitis fibrosa cystica, kemik ağrıları, deformiteler ve kırık riski öne çıkar. Sekonder hiperparatiroidide özellikle renal osteodistrofi gelişir ve bu durum KBH'nin en önemli komplikasyonlarından biridir [73].

3.4.2. Kardiyovasküler Sistemle İlişkiler

Son yıllarda yapılan çalışmalar, hiperparatiroidinin yalnızca kemik-mineral metabolizmasıyla sınırlı kalmadığını, aynı zamanda kardiyovasküler sistem üzerinde de derin etkiler yarattığını göstermiştir. Kronik PTH yüksekliği ve hiperfosfatemi; arteriyel düz kas hücrelerinde osteoblast-benzeri fenotip dönüşümünü tetikleyerek vasküler kalsifikasyona neden olur [59]. Bunun sonucunda arteriyel sertlik artar, kan basıncı regülasyonu bozulur ve sol ventrikül hipertrofisi (SVH) gelişir.

Özellikle KBH'ye bağlı sHPT'de kardiyovasküler mortalite oranlarının çok yüksek olduğu bildirilmiştir. Hiperparatiroidi; arteriyoskleroz, kapak kalsifikasyonu, aritmi ve miyokard fonksiyon bozuklukları ile ilişkilidir [54,8]. Bu nedenle, sHPT tedavisinde sadece kemik-mineral metabolizmasının düzeltilmesi değil, aynı zamanda kardiyovasküler riskin azaltılması da temel amaçlardan biridir.

3.4.3. Diğer Sistemik Sonuçlar

3.4.3.1. Nörolojik ve psikiyatrik etkiler: Primer hiperparatiroidide yorgunluk, depresyon, kognitif bozukluklar ve konsantrasyon güçlüğü sık tanımlanmıştır [42].

3.4.3.2. Gastrointestinal sistem: Hiperkalsemiye bağlı bulantı, konstipasyon, pankreatit ve peptik ülser görülebilir.

3.4.3.3. Renal etkiler: pHPT'de nefrolitiazis ve nefrokalsinozis, sHPT'de ise kronik böbrek yetmezliği progresyonu ve fosfor yüküne bağlı ek renal hasar gelişebilir [72,73].

3.4.4. Klinik Önemin Özeti

Hiperparatiroidi, kemik sağlığı, kardiyovasküler sistem, renal fonksiyon ve yaşam kalitesi üzerinde çok yönlü olumsuz etkiler oluşturan sistemik bir bozukluktur. Özellikle KBH'ye bağlı sHPT ve tHPT, hem kemik-mineral bozuklukları hem de kardiyovasküler komplikasyonlar nedeniyle mortalite ve morbiditeyi belirgin şekilde artırmaktadır. Bu nedenle hiperparatiroidinin erken tanınması ve etkin tedavisi, hem bireysel hasta prognozu hem de toplum sağlığı açısından kritik öneme sahiptir [54,8].

4. KARDİYOVASKÜLER HASTALIK VE KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ (KBY) İLİŞKİSİ

4.1. KBY'DE KARDİYOVASKÜLER MORBİDİTE VE MORTALİTE

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), yalnızca renal fonksiyon kaybıyla sınırlı bir klinik durum değildir; aynı zamanda kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin en önemli belirleyicilerinden biridir. Nitekim, çeşitli epidemiyolojik çalışmalar KBY'li bireylerde kardiyovasküler hastalık (KVH) sıklığının ve buna bağlı ölümlerin belirgin derecede arttığını ortaya koymuştur [74].

Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, KBY'li hastalarda kardiyovasküler mortalite riski yaklaşık 10–20 kat daha yüksektir. Özellikle son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında kardiyak nedenler, ölüm nedenlerinin başında gelmektedir [75]. Bu durum, KBY'nin artık yalnızca böbrek fonksiyonlarının azalmasıyla değil, sistemik bir kardiyometabolik sendrom olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Kardiyovasküler mortalitenin artışında birden fazla mekanizma rol oynamaktadır. Geleneksel risk faktörleri(hipertansiyon, diyabetes mellitus, dislipidemi, sigara kullanımı) bu hastalarda zaten sık görülmektedir. Ancak KBY'ye özgü non-tradisyonel faktörler (üremik toksinler, kronik inflamasyon, oksidatif stres, mineral–kemik metabolizması bozuklukları, sekonder hiperparatiroidi, anemi ve volüm yükü) kardiyovasküler riski daha da artırmaktadır [54]. Dolayısıyla, bu hastalarda gelişen kardiyak ve vasküler komplikasyonların patogenezi, geleneksel faktörlerin ötesinde, KBY'ye özgül biyolojik mekanizmalarla da yakından ilişkilidir.

KBY'de en sık gözlenen kardiyovasküler komplikasyonlar arasında koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetersizliği, aritmiler ve serebrovasküler olaylar yer almaktadır [59]. Ayrıca, ani kardiyak ölüm oranlarının özellikle hemodiyaliz hastalarında belirgin derecede yüksek olduğu bildirilmiştir [76].

Sonuç olarak, KBY'de kardiyovasküler morbidite ve mortalite artışı, hem hastanın yaşam kalitesini hem de prognozunu belirleyen en kritik faktördür. Bu nedenle KBY yönetiminde, yalnızca renal replasman tedavilerinin yeterli olmadığı; aynı zamanda kardiyovasküler riskin multidisipliner yaklaşımlarla azaltılmasının zorunlu olduğu vurgulanmaktadır [77].

4.2. ATEROSKLEROZ VE PATOGENEZ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarında ateroskleroz, kardiyovasküler mortalitenin en önemli belirleyicilerinden biridir. Genel popülasyona kıyasla, bu hastalarda aterosklerotik süreç erken yaşlarda başlamakta ve daha agresif seyretmektedir [74]. Patogenezde yalnızca klasik risk faktörleri değil, aynı zamanda üremiye özgü biyolojik süreçler de rol oynamaktadır.

KBY'de endotel fonksiyonu bozulmuştur. Üremik toksinler (örneğin indoksil sülfat ve p-kresil sülfat), nitrik oksit (NO) biyoyararlanımını azaltarak damar tonusunda düzensizliklere yol açar [10]. Ayrıca artmış endotelin-1 ve asimetrik dimetilarjinin

(ADMA) düzeyleri, vazokonstriksiyon eğilimini artırır. Endotelyal disfonksiyon, aterosklerozun başlangıç basamaklarından biri olarak kabul edilmektedir [78].

KBY'ye özgü en önemli patolojik süreçlerden biri vasküler kalsifikasyondur. Hiperfosfatemi, yüksek parathormon (PTH) ve fibroblast growth factor-23 (FGF-23) düzeyleri, vasküler düz kas hücrelerinde osteoblast-benzeri fenotip dönüşümünü tetikler [79]. Bu hücreler matriks vezikülleri aracılığıyla kalsiyum-fosfat birikimine yol açar. Bunun sonucunda damar duvarı sertleşir, elastikiyet kaybolur ve arteriyel sertlik artar [59]. Özellikle koroner arterler ve kalp kapaklarında görülen bu kalsifikasyon, KBY hastalarında kardiyovasküler olayların güçlü bir öngördürücüsüdür.

KBY'de sistemik inflamasyon ve oksidatif stres belirgin şekilde artmıştır. Yükselmiş C-reaktif protein (CRP) ve interlökin-6 (IL-6) düzeyleri, aterosklerotik plak oluşumunu hızlandırır [80]. Ayrıca oksidatif stres, lipoproteinleri okside ederek aterojenik özelliklerini artırır ve plak instabilitesine katkıda bulunur. İnflamatuvar ortam, hem plak progresyonunu hem de akut kardiyovasküler olay riskini artırmaktadır [81].

Diyabetes mellitus ve KBY birlikteliğinde, ileri glikasyon son ürünleri (AGEs) birikir. Bu moleküller damar duvarında proteinlerle çapraz bağlar oluşturarak elastikiyet kaybına yol açar ve aterosklerotik süreçleri hızlandırır [82]. Dolayısıyla, KBY'de ateroskleroz gelişimi multifaktöriyel bir süreçtir. Endotelyal disfonksiyon, vasküler kalsifikasyon, inflamasyon, oksidatif stres ve AGEs birikimi bu sürecin temel taşlarını oluşturur. Bu nedenle KBY hastalarında kardiyovasküler riskin azaltılması için yalnızca geleneksel faktörlerin kontrolü yeterli olmayıp, üremiye özgül mekanizmaların da hedeflenmesi gerekmektedir.

4.3. KBY'DE GELENEKSEL VE NON-TRADİSYONEL RİSK FAKTÖRLERİ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini hem geleneksel hem de üremiye özgül (non-tradisyonel) mekanizmalar üzerinden artırır. Genel popülasyonda aterosklerotik olayların başlıca belirleyicileri olan hipertansiyon, diyabetes mellitus ve dislipidemi KBY'de sık görülmekte, buna ek olarak üremik toksinler, mineral–kemik metabolizması bozuklukları, inflamasyon ve oksidatif stres gibi özgün faktörler de süreci hızlandırmaktadır [10,74].

4.3.1. Geleneksel Risk Faktörleri

4.3.1.1. Hipertansiyon (HT): KBY'nin hem nedeni hem de sonucu olabilir. Azalmış nefron sayısı, volüm retansiyonu ve renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu ile gelişen HT, sol ventrikül hipertrofisi ve kalp yetmezliği için temel belirleyicilerden biridir [83].

4.3.1.2. Diabetes mellitus (DM): KBY'nin en sık nedenidir. Diyabetik nefropatili hastalarda, yalnızca renal prognoz değil, aynı zamanda kardiyovasküler mortalite de kötüleşmektedir. Hiperglisemi, endotel hasarını ve aterosklerozu hızlandırır [84].

4.3.1.3. Dislipidemi: KBY'de özellikle hipertrigliseridemi ve düşük HDL-kolesterol düzeyleri ön plandadır. LDL partiküllerinin oksidasyona eğilimi artar ve bu durum aterosklerotik süreçleri kolaylaştırır [85].

4.3.1.4. Sigara kullanımı: Endotelyal disfonksiyonu şiddetlendirir, oksidatif stres ve inflamasyonu tetikler. Sigara içen KBY hastalarında kardiyovasküler olay riski belirgin şekilde yüksektir [86].

4.3.2. Non-tradisyonel (Üremiye Özgül) Risk Faktörleri

4.3.2.1. Sekonder Hiperparatiroidi ve Mineral–Kemik Bozuklukları: Hiperfosfatemi, yüksek PTH ve FGF-23 düzeyleri vasküler kalsifikasyonu tetikler. Bu durum özellikle KBY'ye özgü kardiyovasküler morbiditenin en önemli bileşenidir [79].

4.3.2.2. Kronik İnflamasyon: KBY'de CRP, IL-6 ve TNF-α gibi sitokinler sürekli yüksek bulunur. Bu inflamatuvar ortam aterosklerotik plak progresyonunu hızlandırır ve plak instabilitesine yol açar [80].

4.3.2.3. Anemi: Azalmış eritropoietin üretimi ve demir metabolizmasındaki bozukluklar miyokardiyal iş yükünü artırır. Bu durum, sol ventrikül hipertrofisi ve kalp yetersizliği riskini yükseltir [87].

4.3.2.4. Oksidatif Stres: Artmış reaktif oksijen türleri lipoproteinleri okside ederek aterosklerozu kolaylaştırır. Ayrıca endotel fonksiyonunu bozar ve vasküler sertliği artırır [81].

4.3.2.5. Üremik Toksinler: İndoksil sülfat ve p-kresil sülfat gibi toksinler endotel hücrelerinde apoptozu tetikler, nitrik oksit biyoyararlanımını azaltır ve kardiyovasküler riski yükseltir [10].

4.3.3. Genel Değerlendirme

KBY'de kardiyovasküler riskin bu denli yüksek olmasının temel nedeni, geleneksel ve non-tradisyonel faktörlerin bir arada bulunmasıdır. Geleneksel risk faktörlerinin kontrolü tek başına yeterli değildir; KBY'ye özgül biyolojik süreçlerin de yönetilmesi gerekir. Bu nedenle KBY hastalarının kardiyovasküler korunmasında multidisipliner yaklaşım ve erken müdahale stratejileri kritik öneme sahiptir.

5. KAROTİS İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI (KİMK)

5.1. TANIM VE FİZYOLOJİK TEMELLER

Karotis intima-media kalınlığı (KİMK), karotis arter duvarında intima ve media tabakalarının kalınlığını ifade eden bir parametredir. Ultrasonografi ile ölçülen KİMK, aterosklerozun erken evrelerini yansıtan non-invaziv, güvenilir ve tekrarlanabilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir [88]. Özellikle asemptomatik bireylerde, klinik kardiyovasküler hastalık ortaya çıkmadan önce damar duvarındaki yapısal değişiklikleri gösterebilmesi nedeniyle, subklinik aterosklerozun biyobelirteci olarak öne çıkmaktadır [89].

5.1.1. Karotis Arterin Anatomik ve Fizyolojik Özellikleri

Karotis arterler, serebral dolaşımın ana damarlarıdır. Bu arterlerin duvar yapısı, üç tabakadan oluşur:

- İntima tabakası: Endotel hücreleri ve subendotelyal bağ dokusundan oluşur. Aterosklerotik süreçlerin başladığı tabakadır.
- Media tabakası: Damarın elastikiyetini sağlayan düz kas hücreleri ve elastik liflerden oluşur. Basınç değişimlerine uyum sağlar.

- Adventisya tabakası: Bağ dokusu, sinir lifleri ve vasa vasorum içerir; damar duvarının beslenmesini sağlar [90].

KİMK ölçümünde intima ve media tabakalarının birlikte değerlendirilmesinin nedeni, aterosklerozun hem endotel disfonksiyonuyla intima tabakasında başlaması hem de ilerleyen süreçte media tabakasında yapısal değişikliklere yol açmasıdır.

5.1.2. Fizyolojik Temeller

Normal koşullarda karotis arter duvarı esnek ve düşük kalınlıktadır. Ancak yaşlanma, hipertansiyon, dislipidemi, diyabet ve üremi gibi faktörler intima-media kompleksinde kalınlaşmaya neden olur [91]. Bu kalınlaşma, başlangıçta adaptif bir yanıt iken zamanla aterosklerotik plak oluşumu için zemin hazırlar.

- Yaşlanma: KİMK, yaşla birlikte doğal olarak artar.
- Hemodinamik stres: Özellikle karotis bifurkasyonunda türbülanslı akım nedeniyle endotel hasarı daha sık gelişir.
- Metabolik ve inflamatuvar faktörler: Hiperglisemi, oksidatif stres ve kronik inflamasyon, intima tabakasında proliferasyon ve kalınlaşmaya yol açar [80].

Sonuç olarak, KİMK ölçümü yalnızca damar kalınlığını değil, aynı zamanda sistemik kardiyovasküler riskin bir yansımasını ortaya koyar. Bu nedenle günümüzde hem klinik araştırmalarda hem de rutin kardiyovasküler risk değerlendirmesinde sıkça kullanılmaktadır.

5.2. ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ (ULTRASONOGRAFİ)

Karotis intima-media kalınlığı (KİMK), günümüzde en sık yüksek çözünürlüklü B-mod ultrasonografi ile ölçülmektedir. Bu yöntem, non-invaziv, ucuz, kolay uygulanabilir ve radyasyon içermemesi nedeniyle hem klinik hem de araştırma alanında yaygın olarak kullanılmaktadır [88].

5.2.1. Ölçüm Tekniği

KİMK ölçümü genellikle ortak karotis arterin (OKA) distal segmentinden yapılır. Standart yaklaşımda;

- Ölçüm, karotis bifürkasyonuna yaklaşık 1 cm kala, damar duvarının posterior (uzak) kenarında gerçekleştirilir.

- Posterior duvar tercih edilir, çünkü ultrason dalgalarının daha net yansıması sayesinde intima ve media tabakaları arasındaki sınırlar ön duvara göre daha belirgin seçilir [92].
- Ölçüm, longitudinal planda yapılmalı ve arterin hem sağ hem de sol tarafında en az üç ayrı ölçüm alınarak ortalaması hesaplanmalıdır [89].

Ultrason cihazında genellikle yüksek frekanslı (7–12 MHz) lineer transdüserler kullanılır. Elde edilen görüntülerde intima-media kompleksi, lümen-intima ve media-adventisya arayüzleri arasında görülen iki paralel ekojenik çizgi şeklinde tanımlanır [91].

5.2.2. Ölçümün Standardizasyonu

KİMK ölçümünde farklı merkezler arasında tutarlılığı sağlamak amacıyla çeşitli rehberler (örneğin Mannheim Konsensusu) geliştirilmiştir [93]. Bu kriterlere göre:

- Normal KİMK: <0,9 mm,
- Artmış KİMK: ≥0,9 mm,
- Aterosklerotik plak: Lümen içine ≥0,5 mm veya komşu segmentten ≥50% kalınlık artışı olarak tanımlanır.

Buna göre KİMK artışı, yalnızca yaşlanmanın bir sonucu değil, aynı zamanda aterosklerotik süreçlerin doğrudan göstergesi olarak değerlendirilir.

5.2.3. Ölçümün Avantajları ve Kısıtlılıkları

Avantajları:

- Non-invazivdir, tekrar edilebilir ve güvenlidir.
- Klinik pratikte uygulanabilirliği yüksektir.
- Subklinik aterosklerozun erken göstergesi olarak değerlidir.

Kısıtlılıkları:

- Operatör bağımlıdır; deneyim ve cihaz kalitesi sonuçları etkileyebilir.
- Standartizasyon sağlanmadığında farklı çalışmalar arasında karşılaştırma güçleşir.

- Arterin sadece belirli segmentini değerlendirir, tüm damar yatağı hakkında bilgi vermez [94].

Sonuç olarak, KİMK ölçümü özellikle yüksek riskli hasta gruplarında kardiyovasküler olayların öngörülmesinde klinik olarak faydalı bir araçtır. KBY ve sekonder hiperparatiroidili hastalarda, KİMK ölçümünün hem prognostik hem de araştırma açısından önemi büyüktür.

5.3. KARDİYOVASKÜLER RİSK GÖSTERGESİ OLARAK KİMK

Karotis intima-media kalınlığı (KİMK), yalnızca lokal damar duvarı kalınlığını yansıtan bir ölçüm olmayıp, aynı zamanda sistemik aterosklerotik yükün göstergesi olarak kabul edilmektedir [88]. Birçok prospektif kohort çalışması, artmış KİMK'in miyokard enfarktüsü, inme ve kardiyovasküler mortalite ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu ortaya koymuştur [95].

5.3.1. Epidemiyolojik Bulgular

Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) çalışması, KİMK artışının hem koroner arter hastalığı hem de inme riskini öngörmede güçlü bir belirteç olduğunu göstermiştir [96].

Rotterdam çalışması ve Cardiovascular Health Study, KİMK değerlerindeki her 0,1 mm'lik artışın kardiyovasküler olay riskini anlamlı derecede yükselttiğini bildirmiştir [89,91].

Meta-analizler, KİMK'in bağımsız bir risk faktörü olduğunu doğrulamış, özellikle yüksek riskli hasta gruplarında (hipertansiyon, diyabet, KBY) prognostik değerinin daha belirgin olduğunu ortaya koymuştur [97].

5.3.2. Klinik Uygulamadaki Önemi

KİMK ölçümü, subklinik aterosklerozun erken saptanması açısından önemlidir. Bu sayede, henüz klinik kardiyovasküler hastalık gelişmemiş bireylerde risk belirlenebilmekte ve önleyici tedavi stratejileri uygulanabilmektedir [93]. Özellikle KBY ve sekonder hiperparatiroidili hastalarda, KİMK'in artışı; hem vasküler kalsifikasyonun

dolaylı göstergesi hem de yüksek kardiyovasküler mortalite riskinin habercisi olarak değerlendirilmektedir [8].

5.3.3. Güçlü ve Zayıf Yönler

Güçlü yönler: Non-invazivdir, tekrarlanabilir ve kardiyovasküler olaylarla doğrudan korelasyon göstermektedir.

Zayıf yönler: Tüm çalışmalarda standart cut-off değerler farklı olabilir. Ayrıca ölçüm teknikleri ve operatör deneyimi sonuçları etkileyebilir [94].

Sonuç olarak, KİMK günümüzde kardiyovasküler risk stratifikasyonunda tamamlayıcı bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir. Özellikle yüksek riskli gruplarda (ör. KBY hastaları), klasik risk skorlarının ötesinde, prognozun daha doğru belirlenmesine katkı sağlamaktadır.

5.4. KBY VE KİMK İLİŞKİSİ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) ile karotis intima-media kalınlığı (KİMK) arasındaki ilişki hem patofizyolojik hem de epidemiyolojik verilerle güçlü biçimde desteklenmiştir. KBY'de üremiye özgü metabolik değişiklikler hiperfosfatemi, artmış PTH ve FGF-23 düzeyleri, kronik inflamasyon, oksidatif stres ve üremik toksin birikimi vasküler duvar yapısında hem fonksiyonel bozulmaya (endotelyal disfonksiyon) hem de yapısal değişime (intima-media kalınlaşması ve kalsifikasyon) yol açar; bunun sonucunda KİMK değerleri yükselir ve kardiyovasküler olay riskini öngörmede anlamlı hale gelir [74,79]. Klinik gözlemler prediyalizden diyaliz hastalarına kadar uzanan popülasyonlarda KİMK'in ortalama olarak artığını, eGFR azaldıkça KİMK'in yükselme eğiliminde olduğunu göstermektedir [77,91].

Mekanik açıdan bakıldığında, KBY'ye eşlik eden hiperfosfatemi vasküler düz kas hücrelerinde osteojenik transdiferansiyasyona neden olur; bu hücreler osteoblast-benzeri gen ekspresyonu kazanarak matriks mineralizasyonunu başlatır ve intima-media kompleksinde kalınlaşma ile birlikte kalsifik odaklar oluşturur. Eş zamanlı olarak kronik inflamasyon ve oksidatif stres endotel bütünlüğünü bozar, lipoprotein oksidasyonunu arttırır ve aterosklerotik plak gelişimini kolaylaştırır; bu iki süreç (kalsifikasyon + ateroskleroz) KİMK ölçümünde yükselmeye sebep olur [2,5]. Ayrıca sekonder hiperparatiroidi (sHPT) hem doğrudan vasküler hücreler üzerine etkiler gösterir hem de

miyokard yapısında (SVH, fibrozis) değişikliklere katkıda bulunarak toplam kardiyovasküler yükü artırır; bu ilişkiler KİMK ile klinik sonuçlar arasında görülen korelasyonları açıklamaya yardımcı olur [79,54].

Epidemiyolojik/dosyasal kanıtlar da bu mekanizmaları doğrulamaktadır. Prediyaliz KBY popülasyonlarında yapılan çalışmalarda eGFR ile KİMK arasında negatif korelasyon, PTH/ fosfor düzeyleri ile ise pozitif korelasyon bildirilmiştir; benzer şekilde yerel tez çalışmalarında KBY evresi ilerledikçe KİMK artışı ve sHPT parametreleriyle anlamlı korelasyonlar raporlanmıştır [77,8]. Ayrıca Akyol ve çalışma arkadaşlarının prediyaliz olgularda yaptıkları çalışmada serum vaspin düzeyleri ile KİMK arasında ilişki araştırılmış; bu tür adipokinlerin vasküler değişkenlerle ilişkisi KBY popülasyonlarında yeni araştırma eksenleri oluşturmuştur [97]. Bu bulgular, KİMK'in yalnızca bir görüntüleme ölçütü değil, KBY'ye özgü metabolik bozuklukların vasküler yansımasının kantitatif bir göstergesi olduğunu göstermektedir.

Araştırma ve istatistiksel yaklaşımlar açısından KBY–KİMK ilişkisinin doğru yorumlanması için birkaç önemli hususa dikkat edilmelidir. Birincisi, KİMK üzerine etki eden pek çok konfonder vardır (yaş, cinsiyet, sistemik hipertansiyon, lipid profili, sigara, diyabet, vücut kitle indeksi vb.); bu nedenle analizlerde çok değişkenli (multivaryant) regresyon modelleri kullanılarak bu faktörlerin etkisi kontrol edilmelidir. İkincisi, KBY spesifik değişkenlerin (eGFR kategorileri, PTH, fosfor, kalsitriol/25-OH D düzeyleri, inflamasyon belirteçleri) modele ayrı ayrı veya etkileşim terimleriyle dahil edilmesi, hangi mekanizmaların KİMK üzerindeki göreceli etkisini ortaya koyar. Üçüncüsü, KİMK ölçümlerinin operatör-bağımlılığı ve cihaz farklılıkları "ölçüm hatası" oluşturabileceğinden, ölçümlerde standardizasyon (Mannheim konsensusu kriterleri), aynı operatör veya çift okuyucu prosedürleri ve ölçümlerin ortalaması gibi yöntemler kullanılmalıdır. Son olarak, nedensellik iddiası için kesitsel veriler sınırlıdır; eğer mümkünse longitudinal izlem (KİMK'in zamanla değişimi ve olay analizleri) planlanması daha güçlü kanıt sunar.

Klinik çıkarımlar açısından KİMK'in KBY hastalarında kullanımı şu avantajları sağlar: (i) subklinik vasküler hasarın erken saptanması, (ii) sHPT ve mineral-kemik parametrelerinin vasküler etkilerinin kantitatif değerlendirilmesi, (iii) tedavi müdahalelerinin (ör. fosfat kontrolü, kalsimimetik veya D-vitamin uygulamalarının) vasküler yansımasının izlenmesi için potansiyel bir sonlanak olarak kullanılması. Ancak

pratikte KİMK'in rutin kullanımı, ölçüm standardizasyonu, yorum için popülasyona özgü referans değerlerin belirlenmesi ve KİMK değişikliklerinin klinik sonuçlarla (örn. mortalite, kardiyovasküler olay) korelasyonunun yerel verilerle doğrulanması gereklilikleri nedeniyle hâlen tartışılmaktadır [91,92].

6. ADİPOKİNLER VE VASPİN

6.1. ADİPOKİN KAVRAMI

Adipoz doku, yalnızca enerji deposu olarak görev yapan pasif bir organ değil, aynı zamanda endokrin, parakrin ve otokrin fonksiyonlara sahip aktif bir metabolik organdır. Bu dokudan salgılanan biyolojik olarak aktif proteinler ve peptidler genel olarak adipokinler olarak adlandırılır [98]. Adipokinler, enerji homeostazı, insülin duyarlılığı, inflamatuvar yanıt, ateroskleroz gelişimi ve immün sistemin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Dolayısıyla adipokinler, obezite, diyabet, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde temel aracılardan biri olarak kabul edilmektedir [99].

6.1.1. Başlıca Adipokinler

6.1.1.1. Leptin: Adipoz dokuda üretilir ve hipotalamustaki reseptörlere etki ederek iştah ve enerji dengesini düzenler. Ayrıca bağışıklık sistemi ve inflamasyon üzerinde de etkileri vardır.

6.1.1.2. Adiponektin: Antiinflamatuvar ve antiaterojenik özelliklere sahiptir. İnsülin duyarlılığını artırır ve vasküler endotel fonksiyonlarını korur. Düşük seviyeleri obezite, insülin direnci ve ateroskleroz ile ilişkilidir.

6.1.1.3. Rezistin: Başlıca monosit/makrofaj kaynaklı olup insülin direncine katkıda bulunur. İnflamatuvar süreçleri uyararak kardiyometabolik risk faktörlerini artırır.

6.1.1.4. Visfatin ve omentin: Glukoz metabolizması ve immün yanıt düzenlemesinde rol alırlar.

6.1.1.5. Vaspin (visseral adipose tissue-derived serpin): Özellikle viseral yağ dokusundan salınan ve insülin duyarlılığı ile inflamasyon üzerinde etkili olan, son yıllarda tanımlanmış yeni bir adipokindir [100].

6.1.2. Adipokinlerin Klinik Önemi

Adipokinlerin düzeylerindeki değişiklikler, yalnızca obezite ve metabolik hastalıklarla değil, aynı zamanda kronik böbrek hastalığı (KBY) gibi metabolik ve kardiyovasküler komplikasyon riski yüksek durumlarla da ilişkilendirilmiştir. KBY'de adipokin metabolizması bozulmakta; böbrekten klirensi azalan veya kronik inflamasyon nedeniyle üretimi değişen birçok adipokin, kardiyovasküler riskin belirlenmesinde rol oynayabilmektedir [101].

Sonuç olarak adipokin kavramı, günümüzde metabolik ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde kilit bir araştırma alanı olarak görülmekte, vaspin gibi yeni adipokinlerin klinik önemine dair çalışmalar giderek artmaktadır.

6.2. VASPİN'İN TANIMI VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Vaspin (Visseral adipose tissue-derived serine protease inhibitor), 2005 yılında Oizumi ve arkadaşları tarafından ob/ob fare modelinde viseral yağ dokusundan ilk kez tanımlanan bir serpin ailesi proteaz inhibitörüdür [102]. İnsanlarda vaspin, başlıca viseral adipoz dokudan salınmakla birlikte, deri, mide, karaciğer, pankreas, iskelet kası, endotel hücreleri ve hatta hipotalamusta da eksprese edildiği gösterilmiştir [100].

6.2.1. Biyolojik Özellikler ve Etki Mekanizmaları

Vaspin, metabolik ve inflamatuvar süreçlerde koruyucu bir adipokin olarak tanımlanmaktadır:

6.2.1.1. İnsülin duyarlılığı üzerine etkiler: Vaspin, insülin sinyalizasyonunu artırarak glukoz homeostazında olumlu rol oynar. Deneysel çalışmalarda vaspin uygulamasının insülin direncini azalttığı ve glukoz toleransını iyileştirdiği gösterilmiştir [103].

6.2.1.1. Antiinflamatuvar etkiler: Vaspin, inflamatuvar sitokinlerin (TNF-α, IL-6) üretimini azaltarak endotel fonksiyonlarını korur. Ayrıca NF-κB yolaklarını baskılayarak vasküler inflamasyonu sınırlar [104].

6.2.1.1. Anti-apoptotik özellikler: Endotel hücrelerinde ve pankreatik β-hücrelerde apoptozisi azaltıcı etkiler bildirilmiştir. Bu özellik, hem vasküler bütünlüğün korunmasına hem de insülin sekresyonunun desteklenmesine katkı sağlar [105].

6.2.1.1. Vasküler koruma: Vaspin'in özellikle vasküler düz kas hücreleri ve endotel hücrelerinde proteaz aktivitesini inhibe ederek damar sertliğini ve ateroskleroz gelişimini sınırladığı düşünülmektedir.

6.2.2. Sekresyonu Düzenleyen Faktörler

6.2.2.1. Obezite ve insülin direnci: Vaspin düzeyleri, abdominal obezitesi olan bireylerde ve insülin direncinde artış gösterir. Bu artış, vaspinin metabolik stres altında kompansatuar bir yanıt olabileceğini düşündürmektedir [102].

6.2.2.2. Böbrek fonksiyonu: KBY'de serum vaspin düzeyleri artabilir; bunun nedeni hem azalmış renal klirens hem de kronik inflamasyonla uyarılmış üretim olabilir [8].

6.2.2.3. Cinsiyet ve hormonal faktörler: Bazı çalışmalarda kadınlarda serum vaspin düzeylerinin erkeklere kıyasla daha yüksek olduğu, ayrıca östrojenin vaspin ekspresyonunu artırabileceği bildirilmiştir [106].

6.2.3. Klinik Önemi

Vaspinin metabolik ve kardiyovasküler hastalıklardaki rolü halen araştırılmaktadır. İlk veriler, vaspin düzeylerindeki artışın obezite ve insülin direnci ile ilişkili olduğunu, ancak aynı zamanda endotel fonksiyonları üzerinde koruyucu etki gösterebileceğini düşündürmektedir. Bu ikili özellik, vaspini hem metabolik hastalıkların patofizyolojisini anlamada hem de olası yeni tedavi hedefleri geliştirmede dikkat çekici bir molekül haline getirmiştir.

6.3. VASPİN VE METABOLİK HASTALIKLAR

Vaspin, obezite ve insülin direnci ile ilişkili olarak keşfedilmiş bir adipokin olduğundan, metabolik hastalıklar üzerindeki rolü araştırmalarda özel bir ilgi odağı olmuştur. Literatür, vaspin düzeylerinin hem metabolik bozuklukların patofizyolojisini yansıtabileceğini hem de potansiyel kompansatuvar mekanizmaları gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

6.3.1. Obezite

Çeşitli çalışmalarda abdominal obezitesi olan bireylerde serum vaspin düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir [102]. Bu bulgu, vaspinin artmış visseral yağ dokusu tarafından üretildiğini göstermektedir. Vaspin düzeylerindeki artışın, insülin direncini azaltmaya yönelik koruyucu bir adaptif yanıt olabileceği öne sürülmektedir [100]. Ancak uzun dönemde obezite ile ilişkili kronik inflamasyonun bu kompansatuvar mekanizmayı baskılayabileceği düşünülmektedir.

6.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2 DM)

T2 DM'de vaspin düzeyleri üzerine farklı sonuçlar bildirilmiştir:

Bazı çalışmalarda, T2 DM'li bireylerde serum vaspin düzeylerinin arttığı, bu artışın da insülin direncini kompanse etme girişimi olduğu öne sürülmüştür [105].

Diğer araştırmalarda ise T2 DM hastalarında vaspin düzeylerinin düşük olduğu ve bunun yetersiz kompansatuvar yanıtı yansıttığı belirtilmiştir [107].

Bu çelişkili sonuçlar, farklı hasta popülasyonları, evreler ve eşlik eden tedavilerden kaynaklanıyor olabilir. Ancak genel kabul, vaspin'in insülin duyarlılığını artırıcı etkiye sahip olduğudur.

6.3.3. Metabolik Sendrom

Metabolik sendromlu bireylerde vaspin düzeylerinin, bel çevresi, BMI, trigliserid düzeyi ve insülin direnci (HOMA-IR) ile pozitif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir [108]. Bu ilişki, vaspin'in metabolik sendromun hem biyobelirteci hem de patogenezinde rol alan bir mediatör olabileceğini düşündürmektedir.

6.3.4. Olası Klinik Kullanım

Biyobelirteç potansiyeli: Vaspin, obezite ve insülin direnci ile ilişkili metabolik hastalıkların şiddetini değerlendirmede yardımcı olabilir.

Tedavi hedefi: Deneysel modellerde vaspin uygulamasının glukoz toleransını iyileştirdiği ve insülin direncini azalttığı gösterilmiştir [103]. Bu nedenle vaspin veya vaspin benzeri ajanlar, gelecekte yeni antidiyabetik tedavi yaklaşımları için potansiyel aday olarak görülmektedir.

6.4. VASPİN VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

Vaspinin kardiyovasküler sistem üzerindeki rolü, son yıllarda özellikle ateroskleroz, endotel disfonksiyonu ve vasküler kalsifikasyon süreçleri bağlamında yoğun şekilde araştırılmaktadır. Vaspinin klasik adipokinlerden ayrışan yönü, yalnızca metabolik hastalıklarla değil, aynı zamanda vasküler bütünlüğün korunması ve kardiyovasküler olayların önlenmesi ile de ilişkili görünmesidir.

6.4.1. Endotel Fonksiyonları Üzerine Etkiler

Endotel, damar homeostazında temel düzenleyici rol oynar. Kronik inflamasyon, oksidatif stres ve metabolik bozukluklar endotel fonksiyonlarını bozarak ateroskleroz gelişimine zemin hazırlar. Vaspinin bu süreçteki rolü birkaç mekanizma ile açıklanabilir:

6.4.1.1. Antiinflamatuvar etki: Vaspin, TNF-α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin endotel hücrelerinde indüklediği adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1) ekspresyonunu baskılar [104]. Bu etki, lökositlerin damar duvarına tutunmasını azaltarak aterosklerotik sürecin erken evrelerini sınırlar.

6.4.1.2. Anti-apoptotik etki: Vaspin'in PI3K/Akt yolunu aktive ederek endotel hücrelerinde apoptozu azalttığı gösterilmiştir [105]. Böylece damar bütünlüğü korunur ve plak instabilitesinin önüne geçilebilir.

6.4.1.3. Oksidatif stresin azaltılması: Vaspin, reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu baskılar; bu özellik, özellikle hipertansiyon ve diyabetik ortamda endotel koruyucu rol üstlenmesine katkı sağlar.

6.4.2. Ateroskleroz ve Plak Gelişimi

Deneysel modellerde vaspin uygulamasının, aterosklerotik plak boyutunu ve lipid çekirdeğini azalttığı, fibröz kapsül kalınlığını artırarak plak stabilitesini desteklediği rapor edilmiştir [109]. Bu bulgular, vaspinin kardiyovasküler olayların en önemli nedeni olan plak rüptürüne karşı koruyucu potansiyel taşıdığını düşündürmektedir.

6.4.3. Vasküler Kalsifikasyon

Kronik böbrek hastalığı (KBY) gibi mineral metabolizması bozukluklarının eşlik ettiği durumlarda vasküler kalsifikasyon hızlanır. Vaspinin bu süreçte düz kas hücrelerinde osteojenik farklılaşmayı baskılayarak mineralizasyonu azalttığına dair ön veriler bulunmaktadır [110]. Dolayısıyla vaspin, KBY'de sık karşılaşılan arteriyel sertlik ve intima-media kalınlaşmasının yavaşlatılmasında potansiyel bir rol üstlenebilir.

6.4.4. Klinik Bulgular

Prediyaliz KBY hastalarında yapılan bir çalışmada serum vaspin düzeylerinin KİMK ile negatif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir [8]. Bu bulgu, vaspin'in vasküler koruyucu etkilerinin klinik olarak da yansıdığını düşündürmektedir.

Kardiyovasküler olay öyküsü olan hastalarda düşük vaspin düzeylerinin artmış olay riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [106].

Bununla birlikte bazı çalışmalarda vaspin düzeylerindeki artışın kompansatuvar bir yanıt olduğu, yani vasküler hasarın ilerlediği bireylerde yüksek bulunabileceği belirtilmiştir. Bu çelişki, vaspinin nedensel mi yoksa reaktif mi bir belirteç olduğunu ayırt etmede halen daha çok veriye ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

6.4.5. Potansiyel Klinik Kullanım

Vaspinin kardiyovasküler sistemle ilişkili özgün özellikleri onu klinik açıdan dikkat çekici kılar:

Biyobelirteç: KİMK, koroner arter hastalığı ve kardiyovasküler mortalite riskinin öngörülmesinde vaspin düzeyleri tamamlayıcı bir parametre olabilir.

Tedavi hedefi: Vaspin analoğu veya vaspin yolaklarını aktive eden ajanlar, gelecekte vasküler komplikasyonları önlemeye yönelik farmakolojik stratejilerin parçası olabilir.

KBY özelinde: Hem ateroskleroz hem de vasküler kalsifikasyonun belirgin olduğu bu hasta grubunda vaspin, prognoz tayininde yeni bir araç olarak değerlendirilebilir.

7. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ VE VASPİN

7.1. DİYALİZ VE PREDİYALİZ HASTALARDA VASPİN DÜZEYLERİ

Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) metabolik homeostazın bozulması sadece üremik toksinlerin birikimi ile sınırlı kalmaz; aynı zamanda endokrin fonksiyonların, özellikle de adipokin dengesinin yeniden şekillenmesine yol açar. Vaspin, bu bağlamda KBY'de dikkatle incelenmiş bir adipokindir. Serum vaspin düzeyleri, hastalığın evresi, eşlik eden metabolik bozukluklar, inflamasyon derecesi ve uygulanan renal replasman tedavisine göre değişkenlik göstermektedir [100].

7.1.1. Prediyaliz Evre

Prediyaliz evresindeki hastalarda yapılan araştırmaların çoğunda serum vaspin düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla artmış olduğu gözlenmiştir [8]. Bunun birkaç temel mekanizması vardır:

Azalmış renal klirens: Vaspin böbreklerden kısmen elimine edilen bir proteindir. Glomerüler filtrasyon hızının (GFH) azalması, serumda vaspin birikimine yol açar.

İnsülin direnci: KBY'nin erken dönemlerinden itibaren gelişen insülin direnci, vaspin ekspresyonunu uyaran önemli bir faktördür.

Kronik inflamasyon: Prediyaliz hastalarında IL-6 ve TNF-α gibi sitokinlerdeki artış, vaspin üretimini tetikleyerek düzeylerde yükselme ile sonuçlanabilir.

Bununla birlikte bazı çalışmalarda prediyaliz hastalarının vaspin düzeylerinde belirgin bir farklılık olmadığı veya heterojen dağılım gözlendiği rapor edilmiştir [111]. Bu çelişkiler, hasta gruplarındaki farklı etnik özellikler, obezite ve diyabetes mellitus sıklığı, kullanılan antihipertansif/hipoglisemik ilaçlar ve beslenme durumu gibi değişkenlerden kaynaklanıyor olabilir. Dolayısıyla prediyaliz dönemde vaspinin tek

başına güvenilir bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesi için daha geniş ölçekli ve homojen popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.1.2. Diyaliz Evresi

Renal replasman tedavisinin başlaması ile birlikte vaspin metabolizması daha da karmaşık hale gelir. Hemodiyaliz (HD) hastalarında serum vaspin düzeyleri genellikle yüksek bulunmuştur [106]. Bu bulgu birkaç nedene dayandırılabilir: Diyaliz membranlarının molekül ağırlığı yüksek proteinleri yeterince temizleyememesi, HD hastalarında yaygın görülen kronik inflamasyon ve oksidatif stresin adipokin sentezini artırması, Kas kitlesindeki azalma ve beslenme bozukluğunun hormonal yanıtları bozması.

Hemodiyaliz seanslarından sonra bazı çalışmalarda vaspin düzeylerinde kısmi düşüş gözlense de, bu azalma klinik olarak anlamlı düzeyde değildir. Bu durum, vaspin molekülünün diyaliz sırasında yalnızca sınırlı ölçüde uzaklaştırıldığını göstermektedir.

Periton diyalizi (PD) hastalarında ise sonuçlar daha heterojendir. Kimi çalışmalarda PD hastalarının vaspin düzeyleri HD hastalarına kıyasla daha düşük bildirilmiş, kimi araştırmalarda ise benzer bulunmuştur [112]. Bu farklılıklar PD hastalarında periton membran geçirgenliğinin değişkenliği, peritonit atakları ve glukoz bazlı solüsyonların uzun süreli etkilerine bağlı olabilir. Uzun dönem PD hastalarında ise vaspin düzeylerinin yeniden yükselme eğilimi gösterdiği belirtilmektedir.

7.1.3. Klinik Önem

Vaspin düzeyleri, KBY'nin evresini tek başına yansıtmasa da, özellikle inflamatuvar durumun ve metabolik bozuklukların değerlendirilmesinde tamamlayıcı bir biyobelirteç olabilir. Ancak farklı diyaliz modalitelerinde ve hasta gruplarında çelişkili sonuçlar nedeniyle rutin klinik kullanımı için daha güçlü kanıtlar gerekmektedir.

7.2. VASPİNİN GFH İLE İLİŞKİSİ

Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), böbrek fonksiyonunun en önemli göstergelerinden biridir ve birçok biyobelirtecin serum düzeyi ile doğrudan ilişkilidir. Vaspin, kısmen renal yolla elimine edilen bir protein olduğundan, GFH'deki düşüş serum vaspin düzeylerinde değişikliklere yol açmaktadır. Ancak literatürde bu ilişkinin yönü ve klinik önemi konusunda farklı sonuçlar mevcuttur.

7.2.1. GFH Azalması Ve Serum Vaspin Düzeyleri

Çoğu çalışmada GFH'nin azalması ile birlikte serum vaspin düzeylerinde artış gözlenmiştir [106]. Bu bulgu, vaspin'in renal klirensinin bozulmasıyla açıklanmaktadır. Özellikle GFH'nin 60 mL/dk/1.73 m²'nin altına düştüğü durumlarda vaspin birikimi daha belirgin hale gelmektedir. Bununla birlikte artan vaspin düzeylerinin sadece klirens bozukluğunu değil, aynı zamanda KBY'ye eşlik eden kronik inflamasyon ve insülin direncini de yansıttığı düşünülmektedir.

Bazı araştırmalarda GFH ile vaspin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır [111]. Bunun olası nedenleri: Farklı hasta gruplarının (diyabetik, hipertansif, obez) bir arada değerlendirilmesi, KBY'nin farklı evrelerindeki heterojen dağılım, Vaspin ölçüm yöntemlerindeki laboratuvar farklılıkları, Komorbid durumların (ör. kronik inflamasyonun derecesi) vaspin düzeylerini bağımsız olarak etkilemesi.

Dolayısıyla vaspin'in GFH ile ilişkisi tek başına doğrusal bir biyolojik süreç değil, çok faktörlü bir etkileşim olarak görülmelidir.

7.2.1.1. Klinik yansımalar:

7.2.1.1.a. Biyobelirteç olarak sınırlılık: Vaspin düzeylerindeki yükselme GFH azalmasını yansıtabilir, ancak bu artışın özgüllüğü düşüktür. Çünkü inflamasyon, insülin direnci, obezite ve tedaviler de vaspin düzeylerini etkilemektedir.

7.2.1.1.b. Potansiyel fayda: GFH'nin yanında inflamasyon parametreleri ve metabolik göstergelerle birlikte değerlendirildiğinde, vaspin KBY hastalarında progresyonun izlenmesinde tamamlayıcı bir parametre olabilir.

7.2.1.1.c. Araştırma gerekliliği: Vaspin'in GFH ile ilişkisini kesinleştirmek için daha büyük örneklemli, evreye göre sınıflandırılmış ve homojen popülasyonlarda prospektif çalışmalar gerekmektedir.

7.3. VASPİN'İN KBY'DE KARDİYOVASKÜLER RİSK BELİRTECİ OLARAK POTANSİYELİ

7.3.1. KBY ve Kardiyovasküler Yük

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), sadece progresif böbrek fonksiyon kaybı ile değil, aynı zamanda kardiyovasküler hastalık (KVH) yükü ile de karakterizedir. KBY'li

bireylerde kardiyovasküler mortalite, genel populasyona kıyasla 10–20 kat daha yüksektir [110]. Bu artmış riskin nedeni, geleneksel faktörler (hipertansiyon, diyabetes mellitus, dislipidemi) ile sınırlı olmayıp, non-tradisyonel faktörlerin (üremik toksinler, inflamasyon, oksidatif stres, mineral–kemik metabolizması bozuklukları, endotel disfonksiyonu) katkısıyla daha da ağırlaşır. Bu nedenle yeni biyobelirteçlerin ve mekanistik bağlantıların ortaya konması, risk öngörüsünü geliştirmek açısından kritik öneme sahiptir.

7.3.2. Vaspinin Kardiyovasküler Patofizyolojideki Mekanizmaları

Vaspin, KBY'de sık görülen aterosklerotik süreçlere karşı çeşitli mekanizmalarla etkili olabilir:

7.3.2.1. Endotel koruyucu etki: Vaspin, NF-κB yolaklarını baskılayarak adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1) ekspresyonunu azaltır; böylece monositlerin damar duvarına tutunmasını sınırlar [8].

7.3.2.2. Anti-apoptotik rol: PI3K/Akt aktivasyonu ile endotel hücrelerinde apoptozu önler, bu da plak stabilitesini destekler.

7.3.2.3. Oksidatif stresin azaltılması: ROS oluşumunu baskılayarak hem endotel fonksiyonlarını iyileştirir hem de vasküler kalsifikasyon sürecini yavaşlatabilir.

7.3.2.4. Vasküler kalsifikasyonun engellenmesi: Düz kas hücrelerinde osteojenik farklılaşmayı baskılayan etkisi, özellikle KBY'ye özgü arteriyel sertlik sürecini hafifletebilir [106].

7.3.3. Klinik Çalışmalar ve Bulgular

Çeşitli çalışmalarda serum vaspin düzeyleri ile karotis intima-media kalınlığı (KİMK) arasında negatif korelasyon saptanmıştır [113]. Bu, yüksek vaspin düzeylerinin vasküler hasarı sınırlamaya yönelik koruyucu bir yanıt olabileceğini düşündürmektedir. Bazı araştırmalarda, diyaliz hastalarında yüksek vaspin düzeyleri kardiyovasküler olay sıklığı ve mortalite ile pozitif ilişki göstermiştir [114]. Bu durum, bozulmuş renal klirens nedeniyle biyolojik olarak inaktif vaspin formlarının birikmesine yol açabileceğini ve bu nedenle saptanan yüksek düzeylerin koruyucu bir etkiyi değil, daha çok hastalığın seyrini yansıtan bir durumu gösterebileceğini düşündürmektedir.

Farklı sonuçların ortaya çıkmasının olası nedenleri arasında hasta popülasyonlarının heterojenliği, eşlik eden obezite/diyabetes mellitus varlığı, inflamasyon derecesindeki farklılıklar ve kullanılan tedaviler sayılabilir.

7.3.4. Klinik Kullanım Açısından Yorum

7.3.4.1. Biyobelirteç potansiyeli: Vaspin, KBY'de kardiyovasküler risk değerlendirmesine katkı sağlayabilir. Klasik parametrelerle birlikte (KİMK, arteriyel sertlik ölçümleri, biyokimyasal göstergeler) kullanıldığında daha doğru risk sınıflaması yapılabilir.

7.3.4.2. Tedavi hedefi: Deneysel modellerde vaspin uygulamasının aterosklerozu azalttığı, endotel fonksiyonlarını iyileştirdiği ve inflamasyonu sınırladığı gösterilmiştir [112]. Bu nedenle ileride vaspin analoğu veya vaspin yolaklarını hedefleyen farmakolojik ajanlar, KBY'de kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesinde yeni tedavi stratejileri olabilir.

7.3.4.3. Sınırlılıklar: Güncel bulgular umut verici olmakla birlikte, vaspinin klinikte rutin biyobelirteç olarak kullanılabilmesi için büyük ölçekli, prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Vaspin, KBY'de kardiyovasküler riskin patogenezinde hem koruyucu hem de hastalığın seyrini yansıtıcı bir biyobelirteç işlevi görebilir. Erken evrede artışı, kompansatuvar bir yanıtı temsil ederken; ileri evrede yüksek düzeyler bozulmuş klirensin bir yansıması olabilir. Dolayısıyla vaspin, patofizyolojik açıdan çift yönlü bir belirteçtir. Bu özgün karakteri, onu hem araştırma alanında cazip kılmakta hem de klinik uygulamaya taşınması halinde dikkatle yorumlanması gerektiğini göstermektedir.

8. ÇALIŞMANIN GEREKÇESİ VE ÖNEMİ

8.1. MEVCUT ARAŞTIRMALARIN SINIRLILIKLARI

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarında kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin yüksek olduğu uzun süredir bilinmektedir. Bu hasta grubunda aterosklerozun erken göstergelerinden biri olan karotis intima-media kalınlığı (KİMK), kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde güvenilir ve yaygın kullanılan bir ölçüt haline gelmiştir [115].

Öte yandan adipokinlerin, özellikle de vaspinin, KBY'deki rolü ve kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkisi üzerine çalışmalar sınırlıdır.

Mevcut literatürde vaspin ile ilgili bulgular heterojen ve çoğu zaman çelişkili görünmektedir. Prediyaliz hastalarda yapılan sınırlı sayıda çalışmada, serum vaspin düzeyleri ile KİMK arasında negatif korelasyon olduğu rapor edilmiş, bu da vaspin'in olası koruyucu rolünü düşündürmüştür [8]. İleri evre KBY ve diyaliz hastalarında ise serum vaspin düzeylerinin sıklıkla yüksek bulunduğu, fakat bu artışın klinik sonuçlarla olan ilişkisi konusunda net bir görüş birliği olmadığı görülmektedir [106]. Bazı araştırmalar yüksek düzeylerin kompansatuvar yanıtı, bazıları ise olumsuz prognozu yansıttığını belirtmiştir. Çalışmaların büyük çoğunluğu hasta sayısı açısından sınırlı olup, genellikle tek merkezli, kesitsel tasarımlıdır. Bu durum, sonuçların genelleştirilmesini güçleştirmektedir. Ayrıca literatürde sekonder hiperparatiroidisi (sHPT) olan KBY hastalarında vaspin düzeylerinin KİMK ile ilişkisini doğrudan değerlendiren kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. Oysa sHPT, mineral–kemik metabolizması bozuklukları ve vasküler kalsifikasyon üzerinden kardiyovasküler riskin artmasında kritik rol oynamaktadır.

Dolayısıyla, hem vaspinin KBY'deki rolünün netleştirilmemesi hem de sHPT ile KİMK arasındaki özgün ilişkisinin ortaya konmaması literatürde belirgin bir boşluk oluşturmaktadır. Bu boşluğun doldurulması, vaspinin potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilmesinde önemli katkılar sağlayacaktır.

8.2. HİPOTEZ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda kardiyovasküler riskin artışında, hem geleneksel hem de non-tradisyonel faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir. Bu risk faktörlerinden biri de sekonder hiperparatiroidi (sHPT) olup, mineral–kemik metabolizması bozuklukları aracılığıyla vasküler kalsifikasyonu ve aterosklerozu hızlandırmaktadır [40]. Aynı zamanda adipokinler, özellikle de vaspin, insülin duyarlılığı, inflamasyon ve vasküler fonksiyonlar üzerinde etkili olması nedeniyle, KBY'de kardiyovasküler süreçlerin önemli düzenleyicilerinden biri olarak değerlendirilmektedir [110].

Literatürdeki sınırlı kanıtlar, prediyaliz KBY hastalarında vaspin düzeylerinin KİMK ile negatif korelasyon gösterdiğini ve olası bir koruyucu rol üstlendiğini

düşündürmektedir [8]. Bununla birlikte ileri evre KBY ve diyaliz hastalarında vaspin düzeylerinin yüksek bulunmasına rağmen, bu artışın klinik sonuçlarla ilişkisi konusunda çelişkili bulgular vardır. Dolayısıyla vaspinin, KBY'ye eşlik eden kardiyovasküler riskleri öngörmede nasıl bir rol oynadığı halen net değildir.

Bu bilgiler ışığında araştırmanın temel hipotezi şu şekilde formüle edilmiştir:

Sekonder hiperparatiroidisi (sHPT) olan kronik böbrek yetmezliği hastalarında serum vaspin düzeylerinin düşük, karotis intima-media kalınlığı (KİMK) değerlerinin ise yüksek olması beklenmektedir.

Bu hipotez, vaspin düzeylerinin KBY'de hem metabolik hem de vasküler süreçlerle ilişkili olabileceğini ve KİMK ile birlikte değerlendirildiğinde kardiyovasküler riskin daha doğru öngörülmesine katkı sağlayabileceğini öne sürmektedir.

8.3. ÇALIŞMANIN AMACI

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarında kardiyovasküler komplikasyonlar, morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleri arasında yer almaktadır. Bu süreçte hem geleneksel risk faktörleri hem de üremiyle ilişkili non-tradisyonel mekanizmalar (inflamasyon, oksidatif stres, mineral–kemik metabolizması bozuklukları) etkili olmaktadır [6]. Son yıllarda adipokinler, özellikle de vaspin, kardiyometabolik süreçlerdeki rolleri nedeniyle dikkat çekmiş, ancak KBY ve özellikle sekonder hiperparatiroidi (sHPT) varlığında bu ilişkiler yeterince araştırılmamıştır [110].

Bu tez çalışmasının temel amacı; sHPT'li KBY hastalarında serum vaspin düzeyleri ile karotis intima-media kalınlığı (KİMK) arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve bu adipokinin kardiyovasküler risk belirteci olarak potansiyelini ortaya koymaktır.

Özetle KBY hastalarında serum vaspin düzeylerini prediyaliz ve kontrol gruplarıyla karşılaştırmak, Vaspin düzeyleri ile KİMK arasındaki olası korelasyonu incelemek, sHPT'nin varlığının bu ilişkiyi nasıl etkilediğini ortaya koymak, Vaspinin KBY'ye özgü kardiyovasküler risk öngörüsünde kullanılabilirliğini değerlendirmek hedeflenmektedir.

Bu çalışma, vaspinin KBY'de kardiyovasküler riskin öngörülmesinde klasik risk faktörlerine ek, tamamlayıcı bir biyobelirteç olma potansiyelini ortaya koymayı amaçlamaktadır.

9. MATERYAL VE METOD

9.1. ÇALIŞMA TASARIMI VE YERİ

Bu çalışma, prospektif gözlemsel nitelikte planlanmış olup, İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği'nde yürütülmüştür. Araştırma, hastanede kronik böbrek yetmezliği (KBY) tanısı ile takip edilmekte olan erişkin bireylerde, serum vaspin düzeyleri ile karotis intima-media kalınlığı (KİMK) arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini amaçlamaktadır. Çalışma süreci boyunca hastalardan elde edilen klinik, laboratuvar ve görüntüleme verileri, araştırma protokolü doğrultusunda prospektif olarak kaydedilmiştir.

Araştırma, Ocak 2024 – Eylül 2025 tarihleri arasında yürütülmüştür. Tüm katılımcılar, çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onamları alınmıştır. Etik ilkelere tam uyum sağlanarak yürütülen çalışmanın etik onayı, İstanbul S.B.Ü. Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından verilmiştir (Karar No: KA.EK/2025.03.72, Tarih: Mart 2025).

9.2. ÇALIŞMA GRUBU VE ÖRNEKLEM SEÇİMİ

Çalışma grubunu, KBY evre 3-4-5 tanısı ile nefroloji polikliniğinde diyaliz tedavisi almaksızın izlenen toplam 90 hasta oluşturmuştur. Kontrol grubunda ise yaş ve cinsiyet açısından benzer dağılıma sahip, herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan 30 sağlıklı gönüllü yer almıştır. Böylece toplamda 120 birey değerlendirmeye alınmıştır.

KBY tanısı, KDIGO 2021 kriterlerine göre belirlenmiştir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), CKD-EPI formülü kullanılarak hesaplanmış; evreleme GFH değerlerine göre yapılmıştır:

- Evre 3: 30–59 mL/dk/1.73 m²
- Evre 4: 15–29 mL/dk/1.73 m²
- Evre 5: <15 mL/dk/1.73 m²

Her evre grubundan yaklaşık eşit sayıda birey seçilerek örneklemin homojen dağılımı sağlanmıştır. Katılımcıların demografik verileri (yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi) ve klinik öyküleri (hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı, ilaç öyküsü) standart anket formu aracılığıyla kaydedilmiştir.

9.3. DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

9.3.1. Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaş ve üzeri,
- KBY evre 3, 4 veya 5 tanısı almış,
- En az 6 aydır nefroloji takibinde olan,
- Diyaliz tedavisi uygulanmayan,
- Araştırma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onam vermiş bireyler.

9.3.2. Dışlanma Kriterleri

- Akut böbrek hasarı veya son 3 ay içinde GFH'sinde >%25 değişiklik olanlar,
- Diyaliz tedavisi almakta olanlar,
- Aktif enfeksiyon, malignite, sistemik inflamatuvar hastalık veya otoimmün hastalık öyküsü bulunanlar,
- Kortikosteroid veya immünsupresif tedavi almakta olanlar,
- Ciddi karaciğer hastalığı, kalp yetmezliği veya diyabeti olanlar,
- Gebe veya emziren kadınlar.

Bu kriterler, araştırma protokolüne (Etik Kurul dosyası, 2025.03.72) ve mevcut literatüre dayalı olarak belirlenmiştir. Dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar prospektif olarak çalışmaya alınmış; dışlama kriterlerinden herhangi birini taşıyan bireyler çalışma dışında bırakılmıştır.

9.4. KLİNİK VE LABORATUVAR DEĞERLENDİRMELER

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerden demografik, klinik ve laboratuvar veriler prospektif olarak toplandı. Katılımcıların yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksi (VKİ) gibi antropometrik ölçümleri aynı gün, sabah saatlerinde gerçekleştirildi. Kan basıncı ölçümleri, 5 dakika istirahatin ardından, uygun manşon genişliğine sahip otomatik tansiyon aleti ile sağ koldan oturur pozisyonda iki kez yapıldı ve ortalama değerler kaydedildi.

Tüm biyokimyasal analizler, sabah 8:00–10:00 saatleri arasında, en az 8 saatlik açlık sonrasında alınan venöz kan örnekleri ile gerçekleştirildi. Kan örnekleri, pıhtılaşmanın tamamlanmasından sonra 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serum fazı ayrıldı. Serum örnekleri vaspin analizi yapılıncaya kadar -80°C'de saklandı. Sonrasında uygun koşullarda dış merkez laboratuvarına nakli sağlandı ve çalışıldı.

Hastaların rutin takiplerinde istenen laboratuvar parametreleri, hastane merkezi biyokimya laboratuvarında rutin analiz cihazları kullanılarak ölçüldü. Değerlendirilen biyokimyasal parametreler şunlardı:

- Renal fonksiyon testleri: Serum kreatinin, üre, eGFR (CKD-EPI formülü ile)
- Kemik- Mineral metabolizması: Serum kalsiyum, fosfor,magnezyum, albumin, parathormon (PTH), alkalen fosfataz (ALP), 25-Hidroksi Vitamin D
- Lipid profili: Total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid
- Karbonhidrat metabolizması: Açlık glukozu, HOMA-IR, insülin
- İnflamasyon belirteçleri: C-reaktif protein (CRP)
- Hematolojik parametreler: Hemoglobin, trombosit, nötrofil ve lenfosit sayısı

Serum kalsiyum değerleri albumin düzeyine göre düzeltildi ve düzeltilmiş kalsiyum değeri aşağıdaki formül ile hesaplandı:

Düzeltilmiş kalsiyum = Total Kalsiyum + [0.8 × (4.0 – Albumin)]

Vaspin harici tüm ölçümler aynı laboratuvar teknisyenleri tarafından, cihazlar arası varyasyonun etkisini minimize etmek amacıyla aynı ekipmanlarda yürütüldü.

KBY hastalarının glomerüler filtrasyon hızları (GFH), CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) denklemi kullanılarak hesaplandı. GFH değerlerine göre katılımcılar, KDIGO 2021 kılavuzuna uygun biçimde evrelendirildi.

Her hastanın mevcut tedavi durumu (antihipertansif, fosfor bağlayıcı, D vitamini analoğu, eritropoietin veya demir tedavisi) kayıt altına alındı. Klinik ve laboratuvar veriler, hasta dosyalarından ve doğrudan ölçümlerden elde edilerek, standart form aracılığıyla elektronik veri tabanına işlendi.

9.5. VASPİN ÖLÇÜMÜ

Çalışmada tüm katılımcılardan elde edilen venöz kan örnekleri, biyokimyasal analizlerin ardından serum fazı ayrılarak -80°C'de analiz gününe kadar saklanmıştır. Serum vaspin düzeyleri, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)yöntemi kullanılarak, Elabscience® Human Vaspin ELISA Kit (Katalog No: E-EL-H1762, Elabscience Biotechnology Inc., Houston, ABD) ile ölçülmüştür .

Analizler, kit üreticisinin önerdiği protokol doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Ölçümler, çift antikor sandviç prensibine dayanmaktadır. Kısaca, standartlar ve örnekler, vaspin antikorlarıyla önceden kaplanmış mikrotitre plakalara eklendi. Reaksiyon sonrası oluşan kompleks, biotinle işaretli sekonder antikor ve streptavidin-peroksidaz konjugatıyla bağlandı. Ardından substrat çözeltisi (TMB) eklendi ve reaksiyon 450 ± 2 nm dalga boyunda mikroplaka okuyucu (Thermo Scientific™ Multiskan FC) ile ölçüldü.

Konsantrasyon hesaplamaları, kitin üretici firma tarafından sağlanan standart eğri (4-parametre lojistik regresyon modeli, 4-PL) kullanılarak yapıldı. Her örnek iki tekrar halinde ölçülmüş, ortalama değer istatistiksel analize alınmıştır.

Kitin teknik özellikleri:

- Ölçüm aralığı: 62.5 – 4000 pg/mL
- Duyarlılık (Sensitivity): 37.5 pg/mL
- İntra-assay varyasyon katsayısı (CV%): <%10
- Inter-assay varyasyon katsayısı (CV%): <%12

Bu parametreler, sonuçların tekrarlanabilirliğini ve güvenilirliğini sağlamıştır.

Numunelerde hemoliz, lipemi veya yoğun ikterus varlığı bulunan örnekler analize dahil edilmemiştir. Örneklerin analiz süresince oda sıcaklığına uyum süresi 20–25 dakika olarak standardize edilmiştir. Pipetleme işlemleri, intra-assay varyasyonunu minimize etmek için tek bir araştırmacı tarafından yürütülmüştür.

Elde edilen vaspin konsantrasyonları pg/mL cinsinden kaydedilmiş, analiz sonrası tüm sonuçlar elektronik veri tabanına aktarılmıştır. Veriler, diğer biyokimyasal ve klinik parametrelerle korelasyon analizinde kullanılmak üzere SPSS yazılımına işlenmiştir.

Çalışmada kullanılan kitin validasyon bilgileri, üretici firma tarafından sağlanan sertifikalı doğrulama belgelerine dayanmaktadır. Ölçümler, laboratuvarın ISO 15189

akreditasyon standartlarına uygun biçimde gerçekleştirilmiş ve kalite kontrol aşamaları düzenli olarak denetlenmiştir.

Sonuç olarak, bu yöntem sayesinde serum vaspin düzeyleri yüksek duyarlılıkla belirlenmiş ve ölçümler arası güvenilirlik katsayısı (intra-class correlation coefficient, ICC) 0.92 olarak hesaplanmıştır. Bu durum, çalışmanın biyokimyasal ölçüm kısmının metodolojik sağlamlığını desteklemektedir.

9.6. KAROTİS İNTİMA–MEDİA KALINLIĞI (KİMK) ÖLÇÜMÜ

Karotis intima–media kalınlığı (KİMK), çalışmada subklinik aterosklerozun non-invaziv göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Ölçümler, hastalar sabah saatlerinde, en az 10 dakika istirahat ettirildikten sonra, sessiz ve yarı karanlık bir ortamda gerçekleştirilmiştir.

Tüm ultrasonografik incelemeler, aynı radyolog tarafından, cihazlar arası ve gözlemci kaynaklı varyasyonu önlemek amacıyla yapılmıştır. Ölçümler, yüksek çözünürlüklü B-mod ultrasonografi cihazı (Philips iU22, Bothell, WA, ABD)kullanılarak, 7.5 MHz lineer prob ile gerçekleştirilmiştir. Katılımcılar sırtüstü pozisyonda yatırılmış, başları karşı tarafa hafifçe çevrilerek sağ ve sol ortak karotis arter longitudinal düzlemde görüntülenmiştir.

KİMK ölçümleri, karotis bifürkasyonunun 1 cm proksimalinden, arterin arka (uzak) duvarında alınmıştır. Her arterden üç farklı bölgede ölçüm yapılmış, bu üç ölçümün ortalaması o arter için KİMK değeri olarak kaydedilmiştir. Sağ ve sol arterden elde edilen ortalama değerlerin aritmetik ortalaması, bireyin toplam KİMK değeri olarak hesaplanmıştır.

Ölçümler, Mannheim Konsensusu (2011) kriterlerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Buna göre intima-media kompleksinin kalınlığı, arter lümenini çevreleyen intima tabakası ile media tabakası arasındaki hipoekoik alan olarak tanımlanmıştır. ≥0.9 mm değerleri, klinik olarak artmış KİMK (subklinik ateroskleroz varlığı) olarak kabul edilmiştir [116].

Görüntüleme sırasında arter lümeninin tam dolgunlukta olması için ölçümler, end-diastolik fazda (R dalgası tepe noktası) alınmıştır. Bu, kardiyak siklus kaynaklı kalınlık değişimlerinin etkisini en aza indirmek için tercih edilmiştir. Ölçümler otomatik kenar

tespit algoritması (QIMT, Philips iU22 yazılımı) kullanılarak yapılmış, manuel ölçüm gerektiren olgularda aynı radyolog tarafından üç kez tekrarlanmıştır.

Kalite kontrol amacıyla her 10 hastada bir, daha önce ölçülmüş 2 olguda yeniden değerlendirme yapılmış ve ölçümler arası varyasyon <%5 olarak bulunmuştur. Bu yaklaşım, çalışmanın intra-observer güvenilirliğini artırmıştır.

Elde edilen KİMK değerleri milimetre (mm) cinsinden kaydedilmiş ve istatistiksel analizde sürekli değişken olarak değerlendirilmiştir. KİMK değerlerinin serum vaspin düzeyleriyle olan ilişkisi korelasyon analizleri ve çok değişkenli regresyon modelleriyle incelenmiştir.

Sonuçların tutarlılığını sağlamak amacıyla cihazın kalibrasyonu günlük olarak kontrol edilmiş, ultrasonografi probu her ölçüm öncesinde dezenfekte edilmiştir. Ölçümler, cihazın üretici kılavuzuna ve radyoloji birim protokollerine uygun biçimde yapılmıştır.

10. ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Helsinki Bildirgesi'nin 2013 revizyonunda belirtilen etik ilkelere uygun olarak yürütülmüştür. Araştırma protokolü, İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenmiş ve onaylanmıştır (Karar No: KA.EK/2025.03.72, Tarih: Mart 2025).

Etik kurul onayını takiben, çalışmaya katılmayı kabul eden tüm gönüllülere araştırmanın amacı, kapsamı, uygulanacak işlemler, olası riskler ve elde edilecek verilerin gizliliği hakkında ayrıntılı bilgi verilmiştir. Katılımcılardan, bilgilendirilmiş onam formu aracılığıyla yazılı gönüllü katılım onayı alınmıştır.

Katılımcıların kimlik ve kişisel sağlık bilgileri gizli tutulmuş, veriler yalnızca araştırma amacıyla kullanılmıştır. Verilerin korunması, Kişisel Verilerin Korunması Kanunu (KVKK, 6698 sayılı kanun) kapsamında sağlanmıştır.
Tüm süreç boyunca hasta mahremiyeti ve araştırmacı sorumluluğu ilkelerine özen gösterilmiştir.

Etik kurulun onayladığı araştırma protokolü, çalışmanın örneklem seçimi, veri toplama yöntemi, laboratuvar analizleri ve istatistiksel değerlendirme aşamalarında aynen uygulanmıştır. Herhangi bir protokol değişikliği yapılmamış, araştırma süreçleri etik ilkelere tam

11. BULGULAR

Bu çalışmada sekonder hiperparatiroidisi bulunan kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarında serum vaspin düzeyleri ile karotis intima–media kalınlığı (KİMK) arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Hipotez olarak, KBY ve sHPT varlığında serum vaspin düzeylerinin azalacağı, buna karşılık KİMK değerlerinin artacağı ve bu iki parametre arasında negatif bir ilişki bulunacağı öngörülmüştü. Bulgular aşağıda ayrıntılı şekilde sunulmuştur.

Çalışmaya 90 sekonder hiperparatiroidisi olan kronik böbrek yetersizliği tanılı ve 30 sağlıklı kontrol olmak üzere 120 birey dahil edilmiştir. Kronik böbrek yetersizliği tanılı hasta grubu her evrede 30 hasta birey olacak şekilde evre 3, evre 4 ve evre 5 olarak ele alınmıştır. Hasta ve kontrol grubundaki bireylere ait veriler, demografik veriler, biyokimyasal analiz sonuçları, serum vaspin düzeyleri ve karotis intima media kalınlıkları göz önünde bulundurularak sunulmuştur. Çalışmaya dahil edilen bireylerin biyokimyasal verilerde tablo 11.1 de sunulmuştur. Demografik verilere ve antropometrik ölçümlere göre değerlendirilmesi tablo11.2'de sunulmuştur.

Tablo 11.1: Hasta laboratuvar verileri

Parametre	Hasta (n=90)	Kontrol (n=30)
CİNS (K/E)	44/46	11/19
YAŞ (Yıl)	51.87 ± 5.04 (40.00, 53.00, 60.00)	52.53 ± 2.71 (45.00, 53.00, 57.00)
BMI (kg/m²)	27.27 ± 3.27 (11.61, 28.01, 29.90)	26.48 ± 3.47 (16.01, 27.20, 29.90)
Vaspin (pg/mL)	1738.74 ± 843.47 (356.08, 1640.06, 5059.33)	2778.87 ± 1272.11 (555.97, 3014.12, 5537.17)
GFR (mL/dak/1,73m²)	27.11 ± 14.18 (6.00, 24.00, 57.00)	99.07 ± 7.41 (90.00, 97.00, 116.00)

URE (mg/dL)	83.52 ± 37.14 (26.00, 78.50, 229.00)	28.43 ± 6.92 (17.00, 28.00, 42.00)
KREATİNİN (mg/dL)	3.00 ± 3.77 (1.05, 2.25, 36.00)	0.76 ± 0.12 (0.50, 0.77, 1.00)
ALBUMİN (gr/L)	4.16 ± 0.34 (3.00, 4.20, 4.70)	4.43 ± 0.22 (3.90, 4.40, 4.80)
KALSİYUM (mg/dL)	9.05 ± 0.79 (5.60, 9.30, 10.10)	9.46 ± 0.39 (8.60, 9.40, 10.20)
FOSFOR (mg/dL)	4.40 ± 0.83 (2.40, 4.60, 5.80)	3.42 ± 0.40 (2.70, 3.50, 4.10)
MAGNEZYUM (mg/dL)	1.96 ± 0.27 (1.20, 2.00, 2.80)	2.00 ± 0.17 (1.70, 2.00, 2.60)
ALP (IU/L)	94.01 ± 30.56 (44.00, 89.50, 208.00)	73.40 ± 16.29 (44.00, 74.50, 109.00)
PTH (pg/mL)	223.82 ± 139.26 (71.00, 178.00, 660.00)	44.53 ± 14.44 (18.00, 46.00, 77.00)
D VİT (µg/L)	13.59 ± 4.94 (0.00, 15.00, 20.00)	26.37 ± 5.77 (20.00, 25.50, 47.00)
CRP (mg/L)	6.05 ± 6.68 (0.00, 3.00, 30.00)	1.33 ± 1.92 (0.00, 1.00, 9.00)
LDL (mg/dL)	119.54 ± 36.09 (55.00, 115.00, 225.00)	84.77 ± 8.75 (67.00, 86.00, 99.00)
İNSÜLİN (mU/L)	17.46 ± 32.44 (3.00, 11.50, 293.00)	13.82 ± 6.35 (2.60, 13.50, 28.00)
HOMA-IR (mmol/L)	3.88 ± 7.21 (0.67, 2.55, 65.11)	3.07 ± 1.41 (0.58, 3.00, 6.22)
KIMK (mm)	0.97 ± 0.26 (0.60, 1.00, 1.60)	0.54 ± 0.05 (0.50, 0.50, 0.60)
HGB (g/dL)	11.95 ± 2.04 (7.30, 11.70, 15.90)	13.66 ± 1.70 (9.70, 13.85, 15.80)

PLT (10^3/µL)	232.67 ± 71.40 (68.00, 228.00, 504.00)	270.93 ± 66.22 (174.00, 262.00, 456.00)
NÖTROFİL (10^3/µL)	4.78 ± 1.45 (1.80, 4.60, 10.20)	4.25 ± 1.40 (2.40, 3.80, 8.70)
LENFOSİT (10^3/µL)	2.02 ± 0.75 (0.70, 2.00, 4.90)	2.33 ± 0.66 (1.10, 2.25, 3.60)

Çalışmaya dahil edilen 90 hasta bireyin 44'ü kadın 46'sı erkek bireylerden oluşmaktadır. Bu 90 bireylik hasta grubunun yaş ortalaması 51.87 ± 5.04 olarak tespit edilmiştir. Hastaların vücut kitle indeksi ortalaması 27.27 ± 3.27 olarak bulunmuştur. Vaspin düzeyleri, hasta grubunda 1738.7 ± 843.5 iken, kontrol grubunda 2778.9 ± 1272.1 olup aradaki fark istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p<0.001$). KİMK değerleri hastalarda 0.97 ± 0.26 mm, kontrol grubunda ise 0.54 ± 0.05 mm olarak bulunmuş olup, hastalarda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0.001$).

Tablo 11.2: Demografik veriler

Parametre	**Evre 3**	**Evre 4**	**Evre 5**	**Kontrol**
YAŞ (Yıl)	51.50 ± 4.66 (min:42.00, med:53.00, max:59.00)	52.10 ± 4.92 (min:41.00, med:53.50, max:58.00)	52.00 ± 5.66 (min:40.00, med:53.00, max:60.00)	52.53 ± 2.71 (min:45.00, med:53.00, max:57.00)
BMI (kg/m^2)	27.64 ± 2.80 (min:20.76, med:29.13, max:29.90)	27.48 ± 4.02 (min:11.61, med:29.89, max:29.90)	26.69 ± 2.88 (min:20.28, med:27.32, max:29.90)	26.48 ± 3.47 (min:16.01, med:27.20, max:29.90)
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	15/15	14/16	15/15	11/19

Çalışmamızda yer alan 90 kişilik hasta grubu KBY evrelerine göre ayrıldığında her evrede 30'ar hasta birey yer aldı. Her evrede yer alan hastaların demografik verileri tablo 11.2 de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo 11.3: Laboratuvar parametreleri

Parametre	Evre 3	Evre 4	Evre 5	Kontrol
Vaspin (pg/mL)	1906.23 ± 732.34 (min:627.65, med:2052.30, max:3116.41)	1768.64 ± 570.34 (min:389.25, med:1739.52, max:3059.74)	1541.35 ± 1118.73 (min:356.08, med:1104.51, max:5059.33)	2778.87 ± 1272.11 (min:555.97, med:3014.12, max:5537.17)
GFR (mL/dak/1,73m²)	44.47 ± 6.70 (min:31.00, med:44.50, max:57.00)	24.97 ± 3.12 (min:20.00, med:24.00, max:30.00)	11.90 ± 2.55 (min:6.00, med:12.00, max:15.00)	99.07 ± 7.41 (min:90.00, med:97.00, max:116.00)
URE (mg/dL)	50.37 ± 13.40 (min:26.00, med:51.50, max:93.00)	82.73 ± 19.81 (min:52.00, med:79.00, max:136.00)	117.47 ± 36.49 (min:73.00, med:110.50, max:229.00)	28.43 ± 6.92 (min:17.00, med:28.00, max:42.00)
KREATİNİN (mg/dL)	1.47 ± 0.26 (min:1.05, med:1.40, max:2.10)	2.25 ± 0.45 (min:1.50, med:2.25, max:3.46)	5.29 ± 5.90 (min:2.56, med:4.20, max:36.00)	0.76 ± 0.12 (min:0.50, med:0.77, max:1.00)
ALBUMİN (gr/L)	4.27 ± 0.27 (min:3.70, med:4.30, max:4.70)	4.15 ± 0.29 (min:3.40, med:4.10, max:4.70)	4.05 ± 0.41 (min:3.00, med:4.10, max:4.60)	4.43 ± 0.22 (min:3.90, med:4.40, max:4.80)
KALSİYUM (mg/dL)	9.37 ± 0.56 (min:7.10, med:9.50, max:10.10)	9.14 ± 0.62 (min:7.60, med:9.30, max:10.10)	8.65 ± 0.96 (min:5.60, med:8.90, max:9.90)	9.46 ± 0.39 (min:8.60, med:9.40, max:10.20)
FOSFOR (mg/dL)	3.42 ± 0.56 (min:2.40, med:3.40, max:4.50)	4.95 ± 0.37 (min:4.60, med:4.80, max:5.70)	4.85 ± 0.40 (min:4.10, med:4.70, max:5.80)	3.42 ± 0.40 (min:2.70, med:3.50, max:4.10)
PTH(Parathormon) (pg/mL)	94.93 ± 17.78 (min:71.00, med:91.50, max:143.00)	182.20 ± 31.67 (min:150.00, med:178.00, max:290.00)	394.33 ± 95.64 (min:302.00, med:365.50, max:660.00)	44.53 ± 14.44 (min:18.00, med:46.00, max:77.00)
LDL (mg/dL)	128.43 ± 35.35 (min:85.00,	115.87 ± 33.52 (min:55.00,	114.33 ± 38.74 (min:67.00,	84.77 ± 8.75 (min:67.00,

	med:123.00, max:225.00)	med:114.00, max:187.00)	med:106.50, max:217.00)	med:86.00, max:99.00)
CRP (mg/L)	5.20 ± 5.46 (min:0.00, med:3.50, max:21.00)	6.38 ± 7.88 (min:0.00, med:3.00, max:30.00)	6.55 ± 6.62 (min:0.60, med:3.00, max:22.00)	1.33 ± 1.92 (min:0.00, med:1.00, max:9.00)
KIMK(Karotis intima media kalınlığı) (mm)	0.70 ± 0.07 (min:0.60, med:0.70, max:0.80)	0.93 ± 0.09 (min:0.80, med:1.00, max:1.10)	1.28 ± 0.17 (min:1.10, med:1.20, max:1.60)	0.54 ± 0.05 (min:0.50, med:0.50, max:0.60)
HGB (g/dL)	13.18 ± 1.66 (min:9.00, med:13.40, max:15.90)	12.10 ± 1.89 (min:8.90, med:11.55, max:15.90)	10.58 ± 1.70 (min:7.30, med:10.60, max:14.00)	13.66 ± 1.70 (min:9.70, med:13.85, max:15.80)
PLT ($10^3/\mu L$)	249.00 ± 78.16 (min:68.00, med:242.50, max:442.00)	224.43 ± 54.07 (min:124.00, med:233.00, max:355.00)	224.57 ± 78.73 (min:121.00, med:215.50, max:504.00)	270.93 ± 66.22 (min:174.00, med:262.00, max:456.00)
NÖTROFİL ($10^3/\mu L$)	4.69 ± 1.50 (min:1.80, med:4.35, max:10.20)	4.87 ± 1.58 (min:2.30, med:5.15, max:10.00)	4.77 ± 1.31 (min:3.10, med:4.75, max:9.90)	4.25 ± 1.40 (min:2.40, med:3.80, max:8.70)
LENFOSİT ($10^3/\mu L$)	2.37 ± 0.83 (min:0.90, med:2.40, max:4.90)	2.00 ± 0.71 (min:0.70, med:2.00, max:3.40)	1.71 ± 0.55 (min:0.70, med:1.70, max:3.20)	2.33 ± 0.66 (min:1.10, med:2.25, max:3.60)

Çalışmamızda yer alan hastalar evrelere göre ayrıldıktan sonra laboratuvar verileriyle tablo 11.3 de sunulmuştur

Tablo 11.4: Evrelere göre karşılaştırma

Parametre	Evre 3	Evre 4	Evre 5	p değeri
YAŞ	51.50 ± 4.66 (medyan: 53.00)	52.10 ± 4.92 (medyan: 53.50)	52.00 ± 5.66 (medyan: 53.00)	p = 0.7319
KIMK(mm)	0.70±0.07(medyan: 0.70)	0.93± 0.09 (medyan: 1.00)	1.28 ± 0.17 (medyan: 1.20)	p < 0.001
Vaspin(pg/ml)	1906.23±732.34(medyan:2052.3)	1768.64±570.34 (medyan: 1739.52)	1541.35±1118.73 (medyan: 1104.51)	p = 0.0175
Cinsiyet (K/E)	15/15	14/16	15/15	p = 0.9565

KIMK: Karotis intima media kalınlığı

Çalışmamızda gruplar arasındaki demografik veriler, vaspin ve KİMK verileri ve bu veriler ile oluşturulmuş istatistiksel sonuçlar tablo 11.4'de sunulmuştur. Çalışmada yaş açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0.7319) ve cinsiyet dağılımı tüm evrelerde benzer bulunmuştur (p = 0.9565). Karotis intima-media kalınlığı evre ilerlemesiyle birlikte artış göstermiş; Evre 3'te 0.70 mm, Evre 4'te 0.93 mm ve Evre 5'te 1.28 mm değerlerine ulaşmış olup bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır (p < 0.001). Serum vaspin düzeyi ise evrelere göre azalma göstermiş; Evre 3'te 1906.23, Evre 4'te 1768.64 ve Evre 5'te 1541.35 düzeylerine düşmüş ve bu değişim de anlamlı bulunmuştur (p = 0.0175).

11.1 KİMK İLE DİĞER PARAMETRELER

Tablo 11.5: KİMK ile diğer parametreler

Parametreler	**r**	**p**
KIMK&Vaspin	-0.365	p<0.001
KIMK&GFR	-0.940	p<0.001
KIMK&Üre	0.876	p<0.001
KIMK&Kreatinin	0.918	p<0.001
KIMK&Ca	-0.380	p<0.001
KIMK&P	0.715	p<0.001
KIMK&ALP	0.356	p<0.001
KIMK&PTH	0.938	p<0.001
KIMK&D vitamin	-0.510	p<0.001
KIMK&CRP	0.384	p<0.001

r: pearson korelasyon analizi , KIMK: Karotis intima media kalınlığı,GFR: glomerul filtrasyon rate, ALP: Alkalen fosfataz, PTH: Parathormon , Ca: Kalsiyum ,P: Fosfor

Çalışmamızda KİMK ile diğer parametrelerin korelasyonunu değerlendiren istatistiksel veriler tablo 11.5 de sunulmuştur. Çalışmada KİMK ile en güçlü pozitif korelasyonlar PTH (r = +0.938), kreatinin (r = +0.918), üre (r = +0.876), fosfor (r = +0.715), ALP (r = +0.356) ve CRP (r = +0.384) olarak saptanmıştır. En güçlü negatif korelasyonlar ise GFR (r = –0.940), hemoglobin (r = –0.527), D vitamini (r = –0.510) ve albümin (r = –0.408) olarak belirlenmiş olup böbrek fonksiyonu düştükçe, anemi ve D vitamini eksikliği arttıkça KİMK değerlerinin yükseldiği görülmektedir.

Tablo 11.6: Patolojik KİMK ve non-patolojik KİMK

	KIMK ≥0.9 mm	**KIMK <0.9 mm**	**p**
Yaş	52.00 ± 5.42	51.68 ± 4.52	0.505
BMI	27.13 ± 2.91	27.48 ± 3.76	0.241
GFR	17.74 ± 7.28	40.54 ± 10.27	**<0.001**
Vaspin	1622.09 ± 934.03	1905.84 ± 670.81	**0.017**
Üre	101.30 ± 34.71	58.05 ± 23.19	**<0.001**
Kreatinin	3.94 ± 4.68	1.66 ± 0.50	**<0.001**
Albümin	4.09 ± 0.36	4.26 ± 0.27	**0.040**
Kalsiyum	8.87 ± 0.83	9.32 ± 0.64	**0.001**
Fosfor	4.89 ± 0.39	3.70 ± 0.79	**<0.001**
PTH	300.91 ± 130.21	113.41 ± 46.68	**<0.001**
CRP	6.28 ± 6.84	5.70 ± 6.52	0.722
LDL	115.68 ± 35.86	125.08 ± 36.18	0.106
Hemoglobin	11.19 ± 1.90	13.04 ± 1.72	**<0.001**

KIMK: Karotis intima media kalınlığı , PTH: Parathormon ,GFR: Glomerül filtrasyon hızı , BMI: Vücut kitle indeksi

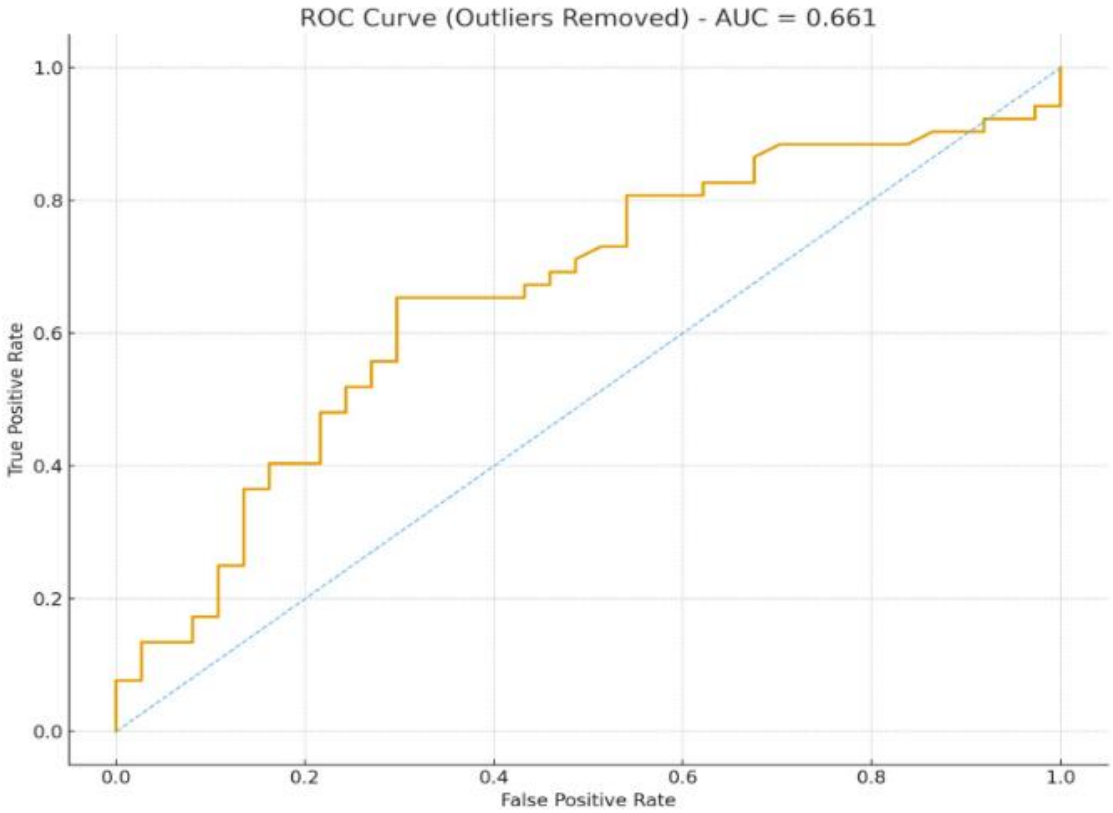
Genel olarak, KİMK ≥0.9 mm olan hastalar; daha düşük GFR, daha yüksek üre–kreatinin, belirgin hiperfosfatemi, ileri derecede yüksek PTH, daha düşük hemoglobin, daha düşük albümin ve daha düşük vaspin düzeyleri ile karakterizedir. Gruplar arası karşılaştırmada (KİMK ≥0.9 vs <0.9) vaspin düzeyleri anlamlı şekilde farklı bulundu (p = 0.017), KİMK yüksek olanlarda vaspin daha düşüktü. Diğer parametreler arasında KİMK ile anlamlı bir korelasyon gösteren değişken saptanmadı

Tablo 11.7: Çoklu Regresyon Analizi (KİMK)

Değişken	β (Beta Katsayısı)	p-değeri
Sabit	–0.299	0.241
Cinsiyet (Erkek)	**0.50**	**0.047**
EVRE	**0.275**	**<0.001**
Kreatinin	**0.00766**	**0.038**
Vaspin	**0.000037**	**0.018**

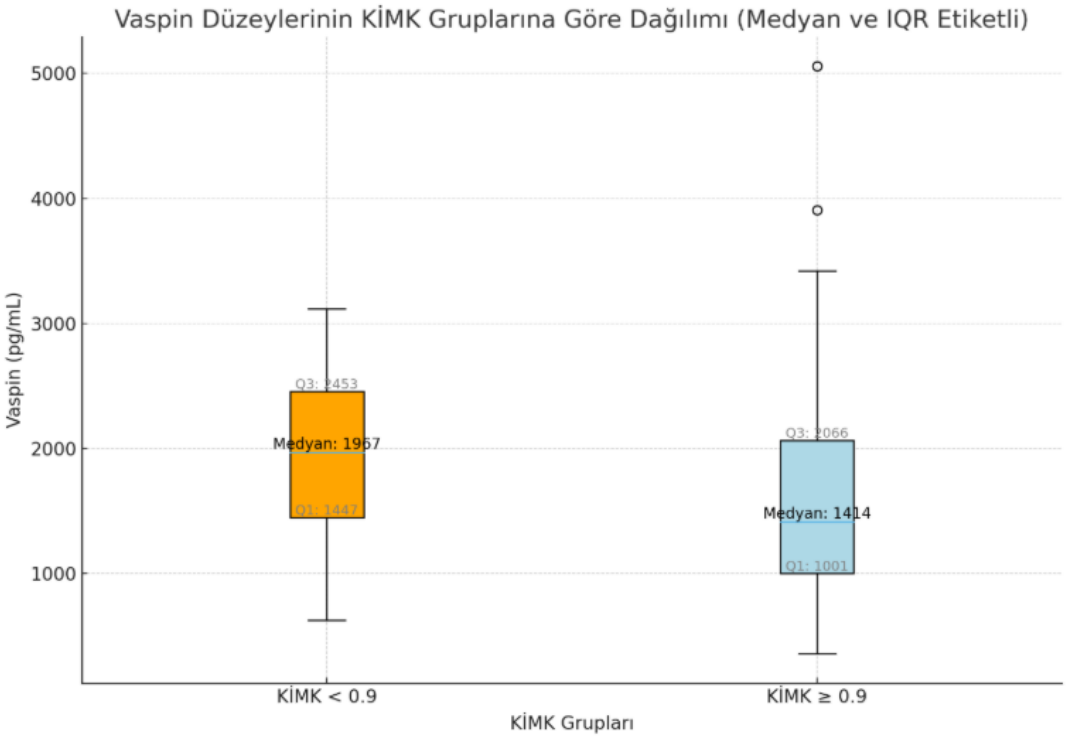
Hasta grubunda karotis intima-media kalınlığının (KİMK) bağımsız belirleyicilerini saptamak için çoklu doğrusal regresyon analizi yapılmıştır. Modele yaş, cinsiyet, vaspin, GFR, kreatinin ve kronik böbrek hastalığı evresi dahil edilmiştir. Analiz sonucunda, KİMK'nın en güçlü bağımsız belirleyicisinin kronik böbrek hastalığı evresi olduğu görülmüştür ($\beta = 0.275$, $p < 0.001$). Evrenin her bir artışı (örneğin evre 3'ten 4'e veya 4'ten 5'e geçiş), KİMK düzeyinde anlamlı bir yükselme ile ilişkili bulunmuştur. Cinsiyet de KİMK üzerinde bağımsız bir etkiye sahip olup, erkek cinsiyette KİMK anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($\beta = 0.050$, $p = 0.047$). Benzer şekilde serum kreatinin düzeyi, diğer tüm değişkenler kontrol edildiğinde KİMK ile bağımsız ve pozitif ilişkili bulunmuştur ($\beta = 0.00766$, $p = 0.038$). Bu durum, böbrek fonksiyonunun bozulmasının (azalan GFR ve artan kreatinin) vasküler kalınlık üzerinde belirgin etkisi olduğunu göstermektedir. Ayrıca vaspin düzeyi de KİMK ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur ($\beta = 0.000037$, $p = 0.018$). Vaspin düzeyinin düşük olması KİMK'nın artışı ile ilişkili olup, bu ilişki çoklu regresyon analizinde de korunmuştur, ancak β katsayısı küçük olduğundan etkinin büyüklüğü sınırlıdır. Genel olarak çoklu regresyon analizi, KİMK'nın özellikle hastalık evresi, erkek cinsiyet, yüksek kreatinin düzeyi ve düşük vaspin düzeyi ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermektedir. Modelin düzeltilmiş R^2 değerinin 0.83 olması, KİMK'daki değişkenliğin çok büyük bir kısmının bu faktörlerle açıklanabildiğini göstermektedir. Bu sonuçlar, KİMK artışının hem böbrek fonksiyon bozukluğunu hem de vasküler-metabolik süreçleri yansıtan karmaşık bir gösterge olduğunu desteklemektedir.

Şekil 11.1: ROC analizi



Vaspin düzeylerinin KİMK ≥0.9 mm ile ayrım gücü ROC analizi ile değerlendirildi. ROC eğrisinin AUC değeri 0.661 olup, vaspin düzeylerinin subklinik aterosklerozu (KİMK ≥0.9 mm) öngörmede orta düzeyde ayırt edici bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. 1630 pg/mL cut-off'u uç değerlere duyarlı değil, kararlı bir eşiktir. Yaklaşık 1630 pg/mL'lik cut-off değeri hem duyarlılık (%65) hem özgüllük (%70) açısından dengeli bir performans göstermektedir. Düşük vaspin düzeylerinin artmış karotis intima-media kalınlığı ile ilişkisi gözlenmektedir.

Şekil 11.2: Vaspin Düzeylerinin KİMK Gruplarına Göre Boxplot Karşılaştırması



KIMK: Karotis intima media kalınlığı

KİMK ≥ 0.9 mm olan grupta vaspin düzeylerinin medyanının belirgin şekilde daha düşük (1414 pg/mL) olduğu görülmektedir. Aynı şekilde IQR (1001–2066) aralığı da KİMK < 0.9 mm olan gruba göre daha aşağıdadır. Bu dağılım, düşük vaspin düzeylerinin artmış karotis intima-media kalınlığı ile ilişkili olduğunu desteklemektedir.

11.2. MİNERAL-KEMİK METABOLİZMASI

Tablo 11.8: PTH ile diğer parametreler

Parametreler	r	p
PTH&KİMK	0.938	p<0.001
PTH&Vaspin	-0.370	p<0.001
PTH&GFR	-0.939	p<0.001
PTH&Üre	0.885	p<0.001
PTH&Kreatinin	0.926	p<0.001
PTH&P	0.740	p<0.001
PTH&Ca	-0.440	p<0.001
PTH&ALP	0.367	p<0.001
PTH&D vitamin	-0.569	p<0.001
PTH&Albumin	-0.439	p<0.001

r:Pearson korelasyon analizi ,KIMK: Karotis intima media kalınlığı , PTH: Parathormon , Ca: Kalsiyum, P: Fosfor , ALP: Alkalen fosfataz, GFR: Glomerül filtrasyon hızı

Çalışmamızda PTH ile diğer parametrelerin korelasyonunu değerlendiren istatistiksel veriler tablo 11.6'da sunulmuştur. Çalışmada parathormon (PTH) düzeyleri ile diğer parametreler arasındaki ilişkiler değerlendirildiğinde, PTH'nin üre (r = +0.885), kreatinin (r = +0.926), fosfor (r = +0.740), ALP (r = +0.367) ve KİMK (r = +0.938) ile güçlü pozitif korelasyonlar gösterdiği saptanmıştır. Bu sonuçlara göre PTH, KİMK ile en güçlü pozitif ilişkili parametrelerden biri olarak belirlenmiştir. PTH'nin negatif korelasyonları incelendiğinde ise GFR (r = –0.939), hemoglobin (r = –0.488), albümin (r = –0.429) ve D vitamini (r = –0.569) ile ters yönlü ilişkiler gösterdiği görülmüştür.

11.3. İNFLAMASYON GÖSTERGELERİ

Çalışmada C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ile biyokimyasal ve damar parametreleri arasındaki ilişkiler incelendiğinde, CRP'nin KİMK (r = +0.384), üre (r = +0.375),

kreatinin (r = +0.387) ve fosfor (r = +0.357) ile pozitif korelasyonlar gösterdiği belirlenmiştir. Buna karşılık CRP'nin GFR (r = –0.431), albümin (r = –0.236), hemoglobin (r = –0.266), D vitamini (r = –0.444) ve vaspin (r = –0.231) ile negatif ilişkiler gösterdiği saptanmıştır..

11.4. ADİPOZ DOKU METABOLİTİ: VASPİN

Tablo 11.9: Vaspin ile diğer parametreler

Parametreler	r	p
Vaspin&KIMK	–0.365	p<0.001
Vaspin&GFR	0.429	p<0.001
Vaspin&Kreatinin	–0.392	p<0.001
Vaspin&Üre	–0.366	p<0.001
Vaspin&CRP	–0.231	p<0.001
Vaspin&P	–0.329	p<0.001
Vaspin&Ca	0.274	p=0.002
Vaspin&ALP	-0.189	p=0.039
Vaspin&PTH	-0.370	p<0.001
Vaspin&CRP	-0.231	p=0.011

r:Pearson korelasyon analizi ,KIMK: Karotis intima media kalınlığı ,GFR: Glomerül filtrasyon hızı,Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, ALP:Alkalen fosfataz, PTH: Parathotmon

Çalışmada vaspin düzeyleri ile diğer parametreler arasındaki ilişkiler değerlendirildiğinde, vaspin ile KİMK arasında negatif bir korelasyon olduğu görülmüş (r = –0.365, p < 0.001); vaspin ile GFR arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (r = 0.429, p < 0.001). Vaspin düzeyleri kreatinin (r = –0.392, p < 0.001), üre (r = –0.366, p < 0.001), CRP (r = –0.231, p < 0.001), fosfor (r = –0.329, p < 0.001) ve PTH (r = –0.370, p < 0.001) ile negatif yönde ilişkili bulunmuş; buna karşın kalsiyum ile pozitif korelasyon göstermiştir (r = +0.274, p = 0.002). Ayrıca vaspin ile ALP arasında da negatif bir ilişki belirlenmiştir (r = –0.189, p = 0.039).

12. TARTIŞMA

Çalışmamızda, sekonder hiperparatiroidisi (sHPT) olan kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarında serum vaspin düzeyleri ile karotis intima-media kalınlığı (KİMK) arasındaki ilişkiyi kapsamlı biçimde incelenmiş; aynı zamanda böbrek fonksiyonu, mineral-metabolik bozukluklar ve inflamasyon parametrelerinin damar duvarı yapısı üzerindeki etkilerini değerlendirilmiştir. Bulgular, KBY progresyonu boyunca KİMK'nin belirgin şekilde arttığını, vaspin düzeylerinin ise anlamlı düzeyde azaldığını ve vaspin–KİMK ilişkisinin negatife döndüğünü göstermiştir. Ayrıca KİMK'nin GFR, üre, kreatinin, fosfor, PTH, D vitamini, CRP, hemoglobin ve albümin ile güçlü ve tutarlı ilişkiler göstermesi, KBY'de aterosklerozun çok yönlü biyolojik süreçler tarafından şekillendiğini ortaya koymaktadır. Aşağıda bu bulgular literatür ile karşılaştırılarak kapsamlı şekilde tartışılmıştır.

Akyol ve ark. nın çalışmasında, kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve sekonder hiperparatiroidisi (sHPT) bulunan hastalarda vaspin düzeyleri, karotis intima-media kalınlığı (KİMK) ve mineral–kemik metabolizması parametreleri birlikte değerlendirilmiş; sonuçlar kontrol grubu ve KBY evreleri ile karşılaştırılmıştır. Bulgular, özellikle vaspin ve KİMK ilişkisi açısından literatürde sınırlı olan veriyi genişletmesi bakımından dikkate değerdir. Bizim çalışmamızda KBY gruplarında vaspin düzeyleri kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Benzer şekilde Akyol ve ark. da prediyaliz KBY hastalarında vaspin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu bildirmiştir. Bu açıdan iki çalışma uyumlu olup, vaspinin KBY'de beklenen "retansiyon artışıyla yükselme" yönündeki klasik beklentiyi karşılamadığı, aksine anti-inflamatuvar ve anti-aterosklerotik özellikleri nedeniyle KBY'nin ilerlemesiyle azaldığı fikrini desteklemektedir. Ancak Akyol ve ark.'nın çalışması prediyaliz hastalarını tek bir grup olarak ele alırken, bizim çalışmamızda evre 3–4–5 hastaları ayrı ayrı değerlendirildi. Bu ayrım sayesinde vaspinin KBY ilerledikçe kademeli olarak azaldığı ilk kez bu kadar net biçimde gösterilmiştir. Bu durum literatüre anlamlı bir katkı sağlamaktadır. KİMK, her iki çalışmada da KBY hastalarında belirgin olarak artmış olup, bu sonuç KBY'de subklinik aterosklerozun yaygınlığını doğrulamaktadır. Akyol ve ark. hasta grubunda ortalama KİMK'yi 0.84 ± 0.11 mm olarak bildirirken, bizim çalışmamızda tüm KBY hastalarında ortalama KİMK 0.97 ± 0.26 mm olarak saptandı. Bununla birlikte, çalışmamızın özgün yanı, KİMK'nin KBY evresi ile birlikte lineer olarak artmakta

olduğunun gösterilmesidir (Evre 3: 0.70 mm; Evre 4: 0,93 mm Evre 5: 1.28 mm). Bu gradient, ilerleyici böbrek fonksiyon kaybının damar duvarı yapısındaki yapısal değişikliklerle yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Vaspin ile KİMK arasındaki negatif ilişki, her iki çalışmada da tutarlı olarak ortaya konmuştur. Akyol ve ark. vaspin ile KİMK arasında r = –0.47 düzeyinde bir ilişki bildirirken, bizim çalışmamızda bu korelasyon r = –0.365 olup anlamlıdır ($p<0.001$). Bu bulgular, vaspinin vasküler koruyucu ve anti-aterosklerotik etkisinin klinik düzeyde de karşılık bulduğunu göstermektedir. Ayrıca vaspinin GFR ile pozitif korelasyonu (r = +0.429) hem bizim çalışmamızda hem de Akyol ve ark.'nın çalışmasında benzer yöndedir. Bu paralellik, vaspinin böbrek fonksiyon kaybının iyi bir biyolojik yansıması olabileceğini desteklemektedir.Çalışmamızın literatüre önemli katkılarından biri, vaspin düzeylerinin yalnızca GFR ve KİMK ile değil, aynı zamanda PTH, fosfor, CRP, üre ve kreatinin gibi KBY progresyonunu ve mineral–kemik bozukluğunu tanımlayan geniş bir parametre yelpazesi ile korelasyon içinde olduğunun gösterilmesidir. Akyol ve ark.'nın çalışması bu biyokimyasal parametrelerle ilişkileri değerlendirmemiştir. Özellikle vaspin ile PTH arasındaki negatif ilişki (r = –0.370) literatürde neredeyse hiç bildirilmemiş olup, sHPT'nin artmasıyla vaspin düzeylerinin azalmasının olası hormonal baskılayıcı etkileri gündeme getirmektedir. Bu durum, vaspinin yalnızca renal fonksiyon ve inflamasyonla değil, aynı zamanda kalsiyum–fosfor metabolizması ve paratiroid hormon aktivitesiyle de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. KİMK ile korelasyon analizlerimiz, çalışmanın en güçlü yönlerinden biridir. KİMK'nin PTH (r = +0.938), fosfor (r = +0.715), kreatinin (r = +0.918) ve CRP (r = +0.384) gibi parametrelerle güçlü ve anlamlı ilişkileri; sHPT, üremi ve inflamasyon gibi süreçlerin ateroskleroz gelişiminde merkezi rol oynadığını göstermektedir. Akyol ve ark. KİMK ile yalnızca GFR ve vaspin ilişkisini değerlendirmiş olup, bu nedenle çalışmamız KBY'de ateroskleroz patofizyolojisini çok daha geniş bir biyokimyasal çerçevede ele alarak literatüre önemli katkı sağlamaktadır. Ayrıca inflamasyon göstergeleri (CRP), beslenme durumu göstergeleri (albümin) ve hematolojik parametreler (Hb, lökosit) ile vaspin ve KİMK arasındaki ilişkilerin ortaya konması, MIA (malnutrisyon–inflamasyon–ateroskleroz) sendromunun çalışmamızda doğrulandığını göstermektedir. Akyol ve ark. çalışmasında bu eksen değerlendirilmemiştir. Mevcut çalışmamız KBY'de vaspin düzeylerinin yalnızca böbrek fonksiyon kaybıyla değil, aynı zamanda sHPT şiddeti, inflamasyon, mineral–kemik bozukluğu ve ateroskleroz göstergeleriyle ilişkili olduğunu kapsamlı biçimde ortaya

koymuştur. Akyol ve ark.'nın çalışması vaspin–GFR–KİMK ilişkisinin temelini oluştururken, bizim çalışmamız evre bazlı analiz, geniş biyokimyasal korelasyonlar, PTH ekseninin değerlendirilmesi ve KİMK progresyonunun gösterilmesi ile literatürü önemli ölçüde genişletmektedir. [8]

Inoue ve arkadaşları, hemodiyaliz (HD) hastalarında serum vaspin düzeylerini ve bu düzeylerin klinik parametrelerle ilişkisini incelemiş; çalışmanın sonucunda HD hastalarında vaspin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre belirgin biçimde düşük olduğunu ve vaspinin özellikle serum kreatinin ile negatif ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda ise prediyaliz evre 3-4-5 KBY hastaları ile sağlıklı kontroller birlikte değerlendirilmiş, buna ek olarak sekonder hiperparatiroidi ve mineral–kemik metabolizması parametreleri de analiz edilmiştir. Her iki çalışma, hasta popülasyonu ve tasarım yönünden farklı olmakla birlikte, vaspinin KBY'de "artmış retansiyon sonucu yükselen" bir biyobelirteçten ziyade, hastalık ilerledikçe azalan bir adipokin olduğuna dair ortak bir sonuç ortaya koymaktadır. Bu durum, hemodiyaliz düzeyine ilerlemiş son dönem böbrek yetmezliği hastalarında da, erken ve orta evre KBY hastalarında da benzer bir biyolojik örüntünün bulunduğunu düşündürmekte; vaspinin yalnızca renal klirensi azalan bir molekül olmadığını, aksine böbrek fonksiyon kaybı, üremik yük ve muhtemel malnütrisyon-inflamasyon ekseni ile düzenlenen dinamik bir adipokin olabileceğini desteklemektedir. Bu açıdan bakıldığında, Inoue ve arkadaşlarının bulguları ile bizim sonuçlarımız birbiriyle uyumludur ve literatürdeki "vaspin KBY'de birikir" yönündeki basitleştirilmiş varsayıma karşı ortak bir kanıt sunmaktadır. Öte yandan Inoue ve arkadaşları, vaspinin vasküler yapı üzerindeki etkisini doğrudan değerlendirmemiş; karotis intima-media kalınlığı (KİMK) veya başka bir doğrudan ateroskleroz göstergesi kullanmamıştır. Bizim çalışmamızda yer alan vaspin-KİMK negatif korelasyonu , vaspin düzeylerindeki azalmanın yalnızca böbrek fonksiyon kaybını değil, aynı zamanda subklinik ateroskleroz yükünün artışını da yansıtabileceğini düşündürmekte ve Inoue ve arkadaşlarının çalışmasının bıraktığı boşluğu doldurmaktadır. Inoue ve arkadaşlarının verileri, KBY'de vaspinin düştüğünü ve renal fonksiyon bozukluğuyla ilişkili olabileceğini ortaya koyarken; bizim bulgularımız bu ilişkiyi PTH–fosfor–D vitamini ekseni ile birleştirerek genişletmekte ve vaspinin KBY'ye özgü mineral–kemik bozukluğu çerçevesinde değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu yönüyle mevcut çalışmamız, Inoue ve arkadaşlarının bıraktığı alanda literatüre özgün ve anlamlı bir katkı sunmaktadır. Ayrıca bizim çalışmamızdan farklı olarak Inoue ve arkadaşları

vaspin düzeyindeki yüksekliklerde genetik alt yapınında olabileceği üzerinde durarak, japon toplumunda genetik olarak yüksek vaspin düzeyi ile giden küçük alt grubun varlığından bahsetmektedir. [117]

Mansour ve arkadaşları, hemodiyaliz hastalarında vaspin düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulmuş ve bu azalmanın özellikle iskemik kalp hastalığı (İKH) varlığında daha belirgin olduğunu bildirmiştir. Bu durum, vaspinin anti-aterosklerotik etkilerinin kaybının kardiyovasküler olaylara katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Benzer biçimde, bizim çalışmamızda da Evre 3'ten Evre 5'e ilerledikçe serum vaspin düzeylerinde kademeli bir azalma gözlenmiştir. Ancak çalışmamız Mansour'dan farklı olarak yalnızca SDBY veya İskemik kalp hastalığı grubunu değil, KBY'nin tüm ileri evrelerindeki aşamalı biyolojik değişimi değerlendirmiştir. Bu yönüyle çalışmamız, vaspin azalmasının yalnızca iskemik kalp hastalığına özgü bir durum olmadığını, KBY ilerledikçe giderek belirginleşen sistematik bir sürecin yansıması olduğunu göstermektedir. Vaspinin GFR ile pozitif, kreatinin, üre, fosfor ve PTH ile negatif korelasyonları da bu biyolojik ilişkiyi desteklemektedir. Mansour ve arkadaşlarının çalışmasının önemli sınırlılıklarından biri, vaspin düzeylerinin damar sertliği veya subklinik ateroskleroz göstergeleriyle ilişkisinin incelenmemiş olmasıdır. Bizim çalışmamız ise bu eksikliği gidermekte ve non-diyaliz KBY hastalarında vaspin ile KİMK arasında anlamlı negatif ilişkiyi ($r = -0.365$, $p<0.001$) göstermektedir. Bu bulgu, vaspinin yalnızca metabolik bir adipokin değil, aynı zamanda erken aterosklerozun potansiyel biyobelirteci olabileceğini ortaya koymaktadır. Mansour'un iskemik kalp hastalarında gözlediği düşük vaspin–yüksek kardiyovasküler risk ilişkisi, bizim çalışmamızda subklinik düzeyde damar duvarı kalınlaşması ile doğrulanmıştır. Dolayısıyla iki çalışma birbirini tamamlar nitelikte olup, bizim sonuçlarımız patofizyolojik mekanizmayı daha erken evrelerde görünür hale getirmektedir.[118]

Esaki ve ark. (2014) sağlıklı veya hafif metabolik riski bulunan bireylerde vaspin düzeylerinin karotis aterosklerozu ile pozitif yönde ilişkili olduğunu bildirmiştir. Buna göre, serum vaspin düzeyleri arttıkça KİMK değerleri de yükselmekte; yazarlar bu durumu vaspinin metabolik stres altında kompansatuvar şekilde artmasıyla açıklamaktadır. Ancak bu bulgu, KBY gibi inflamasyonun, üremik toksinlerin ve mineral-metabolik bozuklukların baskın olduğu bir ortamda geçerli olmayabilir. Çalışmamızın Esaki ve ark. ile en önemli ayrışma noktalarından biri, KİMK ölçümü ile

vaspin arasındaki ilişkinin KBY popülasyonunda tersine dönmüş olmasıdır. Genel toplumda "yüksek vaspin–yüksek KİMK" ilişkisi varken, KBY'de "düşük vaspin–yüksek KİMK" ilişkisinin ortaya çıkması, vaspinin KBY'de anti-aterosklerotik bir yanıtın göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda vaspin; fosfor, PTH ve ALP ile negatif, kalsiyum ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Bu ilişkiler, KBY ve sekonder hiperparatiroidide bozulmuş kemik-mineral dengesinin sadece damar duvarı üzerine değil, aynı zamanda adipokin sekresyonu üzerine de etkili olabileceğini göstermektedir. Esaki ve ark. bu parametreleri değerlendirmediği için mevcut çalışma bu alanda literatüre bir katkı sağlamaktadır. Özellikle PTH'nin hem KİMK ile çok güçlü pozitif ilişki göstermesi hem de vaspin ile negatif ilişkili olması, PTH aracılı vasküler remodelling sürecinin adipokin yanıtı üzerinde önemli etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuç, KBY progresyonu ve sekonder hiperparatiroidi bağlamında vaspinin, sağlıklı toplumdaki davranışından farklı bir biyolojik profilde seyrettiğini göstermektedir. Vaspin düzeylerindeki azalmanın KBY evreleri arasında kademeli olarak ilerlemesi, çalışmamızın özgün bulgularından biridir. Evre 3'te görece yüksek olan vaspin düzeyleri Evre 5'e doğru anlamlı biçimde düşmekte; bu düşüş GFR azalmasıyla paralel seyretmektedir. Esaki çalışması ise genellikle normal böbrek fonksiyonlu bireyleri içermekte ve GFR ile vaspin arasında negatif ilişki bildirmektedir. Bu iki çalışma arasındaki yön farklılığı, popülasyon farklılığının biyolojik yansımalarına işaret etmektedir. Normal böbrek fonksiyonlu bireylerde vaspinin kompansatuvar artışı glukoz metabolizması ve insülin direnciyle ilişkili bir yanıt olabilirken, KBY'de artmış inflamatuvar yük, sekonder hiperparatiroidi, oksidatif stres ve malnütrisyon-adipokin dengesizliği nedeniyle vaspin üretimi baskılanıyor olabilir. Bu nedenle mevcut çalışmamızın bulguları, KBY'de yağ doku kökenli koruyucu adipokin yanıtının bozulduğunu ve farklı patofizyolojik mekanizmaların devreye girdiğini göstermektedir. İnflamasyonun vaspin ve KİMK üzerindeki etkisi açısından da iki çalışma farklılaşmaktadır. Esaki çalışmasında CRP veya inflamasyon belirteçleri detaylı incelenmemiştir. Buna karşın mevcut çalışmamızda CRP'nin hem vaspin ile negatif hem de KİMK ile pozitif ilişkili bulunması, inflamasyonun KBY'de adipokin yanıtı ve damar duvarı kalınlaşması üzerindeki baskın rolünü desteklemektedir. Bu nedenle vaspin düzeylerindeki azalma sadece böbrek fonksiyon kaybını değil, inflamasyon-oksidatif stres ekseninin ilerleyişini de yansıtıyor olabilir. [119]

Çalışmamızdaki bulgular özellikle Danuaji ve ark. tarafından gerçekleştirilen güncel sistematik derleme ve meta-analiz ile karşılaştırıldığında, KBY' ye özgü adipokin davranışının klasik metabolik hastalık modellerinden belirgin biçimde ayrıldığı görülmektedir. Bu durum çalışmamızın literatüre sunduğu katkıları daha da belirgin hale getirmektedir. Danuaji ve ark. meta-analizinde vaspin düzeylerinin diyabet, obezite, akut koroner sendrom, karotis stenozu ve çeşitli aterosklerotik durumlarda çoğunlukla arttığı belirtilmiştir. Bu artış, vaspinin anti-inflamatuvar ve anti-aterojenik özellikleri nedeniyle kompansatuvar bir yanıt olarak yorumlanmıştır. Buna karşılık, bizim çalışmamızda KBY'de evrenin ilerlemesiyle vaspin düzeylerinde belirgin bir azalma saptanmıştır. Evre 3'ten Evre 5'e doğru serum vaspin değerlerindeki düzenli düşüş, kontrol grubundaki daha yüksek değerlerle kıyaslandığında KBY'nin adipokin yanıtını bozan sistemik bir süreç olduğu anlaşılmaktadır. Bu bulgunun meta-analizdeki eğilimin tam tersine olması, KBY'nin metabolik ve inflamatuvar özelliklerinin klasik ateroskleroz popülasyonlarından farklı işlediğini göstermektedir. [120]

Zhou ve ark. AMI hastalarında düşük serum vaspin düzeylerinin majör advers kardiyak olay (MACE) riskini anlamlı şekilde artırdığını ve vaspinin bağımsız bir prognostik belirteç olduğunu bildirmiştir. Çalışmalarında, 0.62 ng/mL'nin altındaki vaspin düzeylerinin daha yüksek ölüm, kalp yetmezliği hospitalizasyonu ve tekrarlayan AMI ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu vaspinin kardiyovasküler sistemde koruyucu bir adipokin olarak rol oynadığını desteklemektedir. Mevcut çalışmamızda da benzer yönde, vaspin ile KİMK arasında anlamlı negatif korelasyon belirlenmiş ve düşük vaspin düzeylerinin daha yüksek arteriyel kalınlıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Her iki çalışma, farklı popülasyonlara rağmen, düşük vaspinin daha kötü kardiyovasküler profil ile ilişkili olduğu konusunda tutarlıdır. Zhou ve ark. CRP düzeyinin düşük vaspinle ilişkili olduğunu ve inflamasyonun vaspin davranışını belirgin şekilde etkilediğini göstermiştir. Bizim çalışmamızda da CRP ile vaspin arasında negatif korelasyon bulunmuş ve bu bulgu Zhou'nun sonuçlarıyla paralellik göstermiştir. Diğer önemli ayrışma noktası, Zhou ve ark.'nın çalışmasında vaspin düzeyleri daha çok kısa dönem olay riski (MACE) üzerinden değerlendirilirken, mevcut çalışmanın daha çok kronik vasküler değişiklikler (KİMK) üzerine odaklanmış olmasıdır. Bu farklı yaklaşım vaspinin hem akut kardiyak olaylarda hem de kronik ateroskleroz süreçlerinde rol oynayan geniş bir biyolojik spektrumda işlev gördüğünü göstermektedir.[121]

Kadoglou ve ark. preklinik aterosklerozu bulunan statin-naif bireylerde hem vaspin hem de omentin-1 düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu ve bu adipokinlerin karotis aterosklerozuyla ilişkili olduğunu bildirmiştir . Ayrıca statin tedavisi sonrasında vaspin düzeylerinde anlamlı artış saptanmış, bu artışın özellikle CRP'deki düşüş ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu bulgular vaspinin anti-inflamatuvar ve anti-aterojenik özelliklere sahip olabileceğini; inflamasyon gerilediğinde vaspin düzeyinin toparlanabildiğini göstermektedir. [122]

Metabolik sendrom (MetS) popülasyonunda yapılan Karbek ve ark. nın çalışmasında, vaspin düzeylerinin hem inflamasyon hem de karotis intima-media kalınlığı (KİMK) ile pozitif ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Buna göre MetS'li bireylerde serum vaspin düzeylerinin belirgin biçimde yüksek olması ve bu artışın hem hsCRP hem de KİMK ile paralellik göstermesi, vaspinin metabolik stres altında kompansatuvar olarak arttığı ve ateroskleroz süreci ile ilişkilendirilebileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızdaki bulgular ile karşılaştırıldığında, vaspinin davranışının hastalık bağlamına göre farklı yönlerde şekillendiği net biçimde görülmektedir. MetS'li hastalarda serum vaspin düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunması ($p<0.001$), vaspinin obezite, insülin direnci ve viseral yağ dokusundaki artışla beraber üretiminin uyarıldığı klasik metabolik modelle uyumludur. Ayrıca MetS çalışmasında vaspin-KİMK arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir ($r=0.365$, $p<0.001$). Oysa bizim çalışmamızda KBY evreleri ilerledikçe vaspin düzeylerinin belirgin şekilde düştüğü ve vaspin ile KİMK arasında negatif bir ilişki olduğu saptanmıştır ($r=–0.365$, $p<0.001$). Bu farklılık, KBY'ye özgü patofizyolojik ortamın adipokin davranışını değiştirdiğini ve vaspin dinamiğinin yalnızca metabolik yükle açıklanamayacağını göstermektedir.Metabolik sendromda vaspin düzeyinin artması hastalığın bir sonucu olarak ortaya çıkarken, kronik böbrek yetmezliğinde vaspin düzeyinin azalması hastalığın ilerlemesiyle ilişkili ya da ona eşlik eden bir durum olabilir. Sonuç olarak iki çalışma arasındaki en dikkat çekici fark, vaspinin hastalık bağlamına göre antagonist bir davranış gösterebilmesidir:

- MetS'te: Vaspin ↑ → inflamasyon ↑ → KİMK ↑ (kompansatuvar/reaktif artış)
- KBY + sHPT'de: Vaspin ↓ → inflamasyon ↑ → KİMK ↑ (baskılanma/tükenme)

Bu karşılaştırma, mevcut çalışmanın vaspin biyolojisine KBY özelinde getirdiği özgün bakış açısını güçlendirmekte ve vaspinin farklı klinik durumlarda farklı anlamlar

taşıyabileceğini göstermektedir. Bu nedenle vaspin, KBY'de metabolik sendromdan farklı olarak yalnızca kardiyometabolik stresin değil, aynı zamanda mineral metabolizması bozukluğu ve üremik inflamasyonun bir belirteci olarak değerlendirilmelidir. [123]

Lorenz ve arkadaşları, 37.197 bireyden oluşan çok büyük bir kohort havuzunu analiz ederek, KİMK'in artışı ile miyokard enfarktüsü ve inme riskinin güçlü ve doğrusal olmasa da tutarlı biçimde yükseldiğini göstermiştir.Meta-analizde 0.10 mm'lik KİMK artışının MI riskini %10–15, inme riskini ise %13–18 oranında arttırdığı bildirilmiştir. Bu bulgu, KİMK' in genel popülasyonda güçlü bir kardiyovasküler risk göstergesi olduğuna işaret etmektedir. Meta-analizde, farklı çalışmalardaki heterojenliğin önemli kaynakları arasında yaş dağılımı, ultrason protokollerinin farklılığı, ölçüm segmentleri ve KİMK belirleme yöntemleri yer almaktadır. Bizim çaışmamızda ise tüm ölçümlerin standart bir B-mod karotis ultrasonografi protokolü ile aynı merkezde ve aynı ekip tarafından yapılmış olması, metodolojik olarak daha homojen bir veri seti sunmaktadır. Bu yönüyle çalışma, Lorenz meta-analizinde vurgulanan ölçüm heterojenliği problemini minimize etmekte ve KİMK–parametre ilişkilerinin daha güvenilir şekilde yorumlanmasına olanak sağlamaktadır.[124]

Twardawa ve ark. KİMK'nin KBH evreleri ilerledikçe anlamlı şekilde arttığını, bu artışın özellikle üre, kreatinin, fosfat, parathormon (PTH), ileri glikasyon son ürünleri (AGEs), oksidatif stres belirteçleri (AOPPs, 3-NT) ve inflamatuvar göstergelerle güçlü ilişkiler gösterdiğini bildirmiştir. Bu bulgular, KBH'de subklinik aterosklerozun patogenezinde mineral-kemik metabolizması bozukluğu ile oksidatif stresin merkezi bir rol oynadığını desteklemektedir. Bu sonuçlar, bizim çalışmamızın bulgularıyla büyük ölçüde paralellik göstermektedir. Bizim çalışmamızda da KİMK'nin KBH evreleri arasında belirgin şekilde arttığı, özellikle PTH, fosfor, kreatinin ve üre gibi KBH'nin karakteristik biyokimyasal parametreleriyle çok güçlü korelasyonlar gösterdiği ortaya konmuştur. Twardawa ve ark.'nın çalışması mineral-metabolik bozuklukların ve oksidatif stresin önemini vurgularken, bizim çalışmamız bu biyolojik süreci vaspin gibi anti-aterojenik adipokinler üzerinden genişletmiş ve KBH'de vaspin düzeylerindeki düşüşün artmış KİMK ile ters yönde ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu durum, KBH'de damar yapısındaki değişikliklerin yalnızca klasik risk faktörleriyle değil, adipokin dengesizliği ile de ilişkili olduğunu düşündürmektedir. [125]

Pedrosa ve arkadaşlarının çalışması, kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz alan ve belirgin sekonder hiperparatiroidisi (sHPT) bulunan hastalarda parathormon (PTH) düzeyleri ile karotis arter duvar kalınlığı arasındaki ilişkiyi araştırmış ve PTH'nin damar duvarı yapısındaki değişikliklerle ilişkili olabileceğini göstermiştir. Çalışmada PTH'si yüksek (>500 pg/mL) olan hastalarda karotis intima-media kalınlığının (KİMK) belirgin şekilde arttığı ve PTH düzeyi ile KİMK arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon ($r=0.31$, $p=0.03$) bulunduğu raporlanmıştır. Buna karşın, örneklem sayısının az olması ($n=14$) istatistiksel gücü sınırlamış ve KİMK ile diğer biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkilerin anlamlı düzeye ulaşmasını engellemiştir. Bizim tez çalışmamızın bulguları ile karşılaştırıldığında, iki çalışma arasındaki en dikkat çekici benzerlik, PTH'nin KİMK üzerine belirgin ve bağımsız bir etkisinin gözlenmiş olmasıdır. Bizim çalışmamızda PTH–KİMK ilişkisi çok daha güçlü düzeyde bulunmuş ($r=0.938$, $p<0.001$), bu da hem daha geniş örneklem büyüklüğünün ($n=90$ KBY hastası) hem de evre-odaklı analiz yaklaşımının sağladığı istatistiksel avantajla açıklanabilir. Pedrosa ve ark.'nın çalışması yalnızca hemodiyaliz popülasyonuna odaklanırken, bizim çalışmamız evre 3-4-5 KBY grubunu kapsamakta, böylece sHPT'nin damar duvarı üzerindeki etkisinin progresyon boyunca izlenmesine olanak tanımaktadır. Bu durum, tez çalışmamızın literatüre daha kapsamlı ve evrelere göre ayırt eden bir bakış açısı sunduğunu göstermektedir. [126]

İleri sekonder hiperparatiroidisi olan hemodiyaliz hastalarında yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, Eddington ve arkadaşları cinacalcetin mineral-matabolik parametreler ve damar yapısı üzerindeki etkilerini incelemiş ve fosfor düzeylerindeki düşüşün karotis intima-media kalınlığı (KİMK) ile sol ventrikül kitle indeksinde anlamlı iyileşme ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Çalışmada PTH düzeyleri her iki tedavi kolunda da azalmasına rağmen, PTH değişiminin KİMK üzerinde belirgin bir etkisi gösterilememiş; buna karşın fosfat kontrolünün damar duvarı kalınlaşmasını yavaşlatan temel belirleyici olduğu vurgulanmıştır. Bizim tez çalışmamızda ise fosfor düzeyleri KİMK ile güçlü pozitif korelasyon göstermiş ($r=0.715$) ve özellikle PTH'nın KİMK ile çok daha yüksek düzeyde ilişkili olduğu ($r=0.938$) ortaya konmuştur. Bu farklılık, hemodiyalizle sınırlı popülasyona kıyasla evre 3-4-5 arasında geniş bir KBY grubunun değerlendirilmesi sayesinde mineral-kemik bozukluğunun progresyon boyunca damar duvarına etkisinin daha belirgin biçimde ortaya çıkmasıyla açıklanabilir. [127]

13. SONUÇ

Sonuç olarak bu çalışmamız , KBY'de subklinik aterosklerozun biyolojik temellerini açıklamada literatüre önemli bir genişlik kazandırmıştır. KİMK'in yalnızca klasik kardiyovasküler risk faktörleriyle değil, böbrek fonksiyon kaybı, mineral-metabolik dengesizlikler ve inflamasyon ile güçlü ilişkiler taşıdığını göstererek KBY'ye özgü damar hasarı modelini netleştirmiştir. Ayrıca vaspin düzeylerinin KBY evreleri ilerledikçe azalması ve KİMK ile ters ilişki göstermesi, adipokin biyolojisinin KBY bağlamında farklılaştığını ortaya koymakta ve vaspinin KBY'de anti-aterojenik potansiyel taşıyan bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bu yönüyle çalışma, KBY'de mineral-metabolik eksen ile adipokin yanıtını damar duvarı kalınlaşması üzerinden birleştiren bütüncül bir perspektif sunmuş; sHPT'nin vasküler etkilerini, vaspin gibi yeni biyobelirteçlerin rolünü ve KİMK'in entegre bir damar sağlığı göstergesi olarak kullanılabilirliğini ortaya koyarak literatürdeki mevcut bilgi birikimini zenginleştirmiştir.

14. KAYNAKCA

[1] Temel Nefroloji 2019, Kısım 8, Bölüm 1, s.288–289 (tanım ve epidemiyoloji, CREDIT çalışması verileri).

[2] Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019
Vos, Theo et al.
The Lancet, Volume 396, Issue 10258, 1204 - 1222

[3] Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi verileri

[4] Temel Nefroloji 2019, Kısım 8, Bölüm 2, s.290–297 (KBY etiyolojisi ve patofizyolojisi).

[5] Temel Nefroloji 2019, Kısım 8, Bölüm 3, s.298–304 (KBY sınıflaması ve KDIGO kriterleri).

[6] Temel Nefroloji 2019, Kısım 8, Bölüm 3: Kronik Böbrek Hastalığı Komplikasyonları ve Tedavisi.

[7]Evre 3–4 KBY'de KİMK (. Dicle Üniversitesi, İç Hastalıkları/Nefroloji Dr Mehmet Turan Gümüş tez ; 2018. Bölüm: Kardiyovasküler risk faktörleri, s.26–36.)

[8] Akyol A, Demirkıran D, Akdağ S, et al. Serum vaspin levels and carotid intima-media thickness in predialysis patients. Eur J Clin Invest. 2021; e13549.

[9] Savica V, et al. Hyperphosphatemia: the hidden killer in CKD. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2013;6:41-57.

[10] Harlacher E, et al. Impact of Uremic Toxins on Endothelial Dysfunction in CKD. Int J Mol Sci. 2022;23(1):123.

[11] Temel nefroloji 2019. Kısım 8, Bölüm 3: CKD-MBD tanımı, kalsifikasyon ve klinik sonuçlar s.312.

[12] Temel Nefroloji 2019, Bölüm 14: Hematolojik Bozukluklar, s. 403–418.

[13] Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med. 2005;352(10):1011–1023.

[14] Betjes MGH. Immune dysfunction in ESRD: A hematologic perspective. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(12):1991–1999.

[15] Remuzzi G, et al. Bleeding in renal failure: Pathophysiology and clinical management. Thromb Haemost.2007;97(2):253–258.

[16] Locatelli F, et al. Erythropoiesis in chronic kidney disease: Role of inflammation and iron availability. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(9):1741–1752.

[17] Raphael KL, et al. Metabolic Acidosis in CKD: Core Curriculum 2019. Am J Kidney Dis. 2019;73(2):272–280.

[18] Kim HJ, et al. Metabolic Acidosis in CKD. Electrolyte Blood Press. 2021;19(2):45–53.

[19] Temel Nefroloji 2019. Kısım 8, Asit-baz bozuklukları bölümü. s.330–334.

[20] Temel Nefroloji 2019, Bölüm 13: Nörolojik Komplikasyonlar, s. 382-402.

[21] Murray AM et al. Cognitive impairment in CKD: A growing concern. Am J Kidney Dis. 2018;72(5):771–781.

[22] Drew DA, Weiner DE. Cognitive function and kidney disease progression. Curr Opin Nephrol Hypertens.2019;28(3):266–273.

[23] Bugnicourt JM et al. Cognitive disorders and chronic kidney disease: An update. Nephrol Dial Transplant.2013;28(3):484–491.

[24] Temel Nefroloji 2019, Bölüm 11: Endokrin Fonksiyonlar ve Metabolik Etkiler, s. 355–367.

[25] Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: The nature, mechanisms, and potential consequences. Am J Physiol Renal Physiol. 2006;290(2):F262–F272.

[26] Stenvinkel P, et al. Adipokines and inflammation in end-stage renal disease. Kidney Int Suppl. 2011;79:S15–S19.

[27] Hida K, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (vaspin): A link between obesity and insulin sensitivity. Diabetes. 2005;54(5):1345–1352.

[28] Yilmaz MI, et al. Vaspin levels and endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(4):597–604.

[29] Carrero JJ, et al. Thyroid function abnormalities in chronic kidney disease: An emerging association with cardiovascular risk. Nephrol Dial Transplant. 2008;23(2):527–532.

[30] Temel Nefroloji 2019, Bölüm 12: İmmün Sistem Bozuklukları, s. 370–382.

[31] Betjes MGH. Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease. Nat Rev Nephrol. 2013;9(5):255–265.

[32] Cohen G, et al. Uremic toxins modulate innate immune responses in patients with CKD. Kidney Int Suppl. 2012;3(2):103–110.

[33] Kato S, et al. Impaired immunity in chronic kidney disease and end-stage renal disease: Mechanisms and therapeutic strategies. Nat Rev Nephrol. 2022;18(5):327–339.

[34] Stenvinkel P, et al. Inflammation in end-stage renal disease: Sources, consequences, and therapy. Semin Dial.2002;15(5):329–337.

[35] Kato S, et al. T-cell aging and immune dysfunction in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13(6):962–970.

[36] Betjes MGH, et al. Accelerated immune senescence in patients with end-stage renal disease: Causes and consequences. Front Immunol. 2021;12:661.

[37] Temel nefroloji 2019, Kısım 10, Hiperparatiroidi bölümü.

[38] Evre 3–4 KBY'de KİMK (. Dicle Üniversitesi, İç Hastalıkları/Nefroloji Dr Mehmet Turan Gümüş tez ; 2018. Giriş Bölümü: s.12–14.)

[39] Brown EM. Calcium-sensing receptor and regulation of parathyroid hormone secretion. Physiol Rev. 2013;93(3):967–1014.

[40] Temel nefroloji 2019. Kısım 3, Bölüm 3: Kalsiyum–fosfor–magnezyum metabolizması(PTH'nin fizyolojik etkileri).s.93–101.

[41] Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. Lancet. 2018;391(10116):168–178.

[42] Walker MD, Silverberg SJ. Primary Hyperparathyroidism. 2021

[43] Pokhrel B, et al. Primary Hyperparathyroidism. StatPearls. 2024.

[44] Bilezikian JP, et al. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(10):3561–3569.

[45] Suarez CCN, et al. Familial Hypocalciuric Hypercalcemia. StatPearls. 2024.

[46] Usefulness of genetic tests in FHH. Endocrinol Nutr. 2011;58(5):250–256.

[47] Khan AA, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. Osteoporos Int. 2017;28(1):1–19.

[48] Evre 3–4 KBY'de KİMK (Dicle Üniversitesi, İç Hastalıkları/Nefroloji Dr Mehmet Turan Gümüş tez ; 2018. Genel bilgiler: Parathormon ve hiperparatiroidi alt başlıkları sHPT/pHPT/ tHPT biyokimyasal ayrım).

[49] Bilezikian JP, et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: 2022 Fifth International Workshop. J Bone Miner Res. 2022;37(11):2293–2334.

[50] Sell J, Ramirez S, Partin M. Parathyroid Disorders. Am Fam Physician. 2022 Mar 1;105(3):289-298.

[51] Wilhelm SM, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. JAMA Surg.2016;151(10):959–968.

[52] Temel nefroloji 2019 Kısım 8-10, Hiperparatiroidi bölümü. s.312–323.

[53] Evre 3–4 KBY'de KİMK (Dicle Üniversitesi, İç Hastalıkları/Nefroloji Dr Mehmet Turan Gümüş tez ; 2018. Genel bilgiler bölümü, s.18–20).

[54] Block GA, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. J Am Soc Nephrol. 2004;15:2208–2218.

[55] Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357:266–281.

[56] Goodman WG, et al. VDR and CaSR expression in parathyroid hyperplasia. Kidney Int. 1996;49:593–600.

[57] Slatopolsky E, et al. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. Kidney Int Suppl. 1996;56:S14–S19.

[58] Malluche HH, Monier-Faugere MC. Renal osteodystrophy. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2006;15(6):578–585.

[59] London GM. Arterial calcification in uremic patients: impact on cardiovascular risk. J Am Soc Nephrol. 2003;14:S305–S309.

[60] Brandenburg VM, et al. Calciphylaxis in CKD. Kidney Int. 2017;92(6):1443–1453.

[61] KDIGO CKD-MBD Guideline. Kidney Int Suppl. 2017;7:1–59.

[62]Block GA, et al. Cinacalcet in secondary hyperparathyroidism. N Engl J Med. 2004;350:1516–1525.

[63] Tominaga Y, et al. Surgical management of secondary hyperparathyroidism. Am J Kidney Dis. 2001;38:S204–S207.

[64] Temel nefroloji 2019. Kısım 10, Paratiroid bez patofizyolojisi, s. 328–332.

[65] Slatopolsky E, et al. Pathogenesis of tertiary hyperparathyroidism. Kidney Int Suppl. 1996;56:S14–S19.

[66] Evre 3–4 KBY'de KİMK (Dicle Üniversitesi, İç Hastalıkları/Nefroloji Dr Mehmet Turan Gümüş tez ; 2018. Genel bilgiler bölümü, s.20–22).

[67] Evenepoel P, et al. Persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation: pathophysiology and management. Kidney Int. 2016;90(6):1183–1195.

[68] Malluche HH, Monier-Faugere MC. Renal osteodystrophy. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2006;15(6):578–585.

[69] Khan AA, et al. Primary vs tertiary hyperparathyroidism: biochemical differentiation. Osteoporos Int. 2017;28(1):1–19.

[70] Tominaga Y, et al. Surgical management of tertiary hyperparathyroidism. Am J Kidney Dis. 2001;38:S204–S207.

[71] Wilhelm SM, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines. JAMA Surg. 2016;151(10):959–968.

[72] Temel nefroloji 2019. Kısım 10, Hiperparatiroidi ve kemik etkileri, Böbrek ve sistemik etkiler bölümü s. 326–332.

[73] Evre 3–4 KBY'de KİMK (Dicle Üniversitesi, İç Hastalıkları/Nefroloji Dr Mehmet Turan Gümüş tez ; 2018. Renal osteodistrofi ve sHPT bölümü, s.22–26.).

[74] Temel nefroloji 2019. Kısım 8, Kardiyovasküler komplikasyonlar bölümü, s.306–310

[75] Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in CKD. Am J Kidney Dis. 1998;32:S112–S119.

[76] Herzog CA, et al. Sudden cardiac death in dialysis patients. Semin Dial. 2008;21(4):300–307.

[77]Evre 3–4 KBY'de KİMK (Dicle Üniversitesi, İç Hastalıkları/Nefroloji Dr Mehmet Turan Gümüş tez ; 2018. Kardiyovasküler komplikasyonlar bölümü, s.26–31).

[78] Stenvinkel P, et al. Inflammation and endothelial dysfunction in CKD. Kidney Int. 2005;67:S114–S119.

[79] Goodman WG, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. Kidney Int. 2000;57:1621–1631

[80] Stenvinkel P. Inflammation in CKD: mechanisms and consequences. Nephrol Dial Transplant. 2006;21:260–262.

[81] Himmelfarb J, et al. Oxidative stress in CKD. Semin Dial. 2009;22:648–652.

[82] Vlassara H, Uribarri J. Advanced glycation end products and nephropathy. Semin Nephrol. 2014;34:29–38.

[83] Agarwal R, et al. Hypertension in CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4:1171–1178

[84] Adler AI, et al. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications. BMJ. 2000;321:412–419.

[85] Vaziri ND. Dyslipidemia of CKD: pathogenesis and clinical consequences. Kidney Int. 2006;70:1533–1537.

[86] Orth SR. Smoking and the kidney. J Am Soc Nephrol. 2002;13:1663–1672.

[87] Temel nefroloji 2019. Kısım 8, Anemi bölümü, s.318–325.

[88] Temel nefroloji 2019. Kısım 9, Vasküler komplikasyonlar ve non-invaziv değerlendirme, s.340–345.

[89] Bots ML, et al. Carotid intima-media thickness as a measure of early atherosclerosis. J Intern Med. 2002;252(4):262–274.

[90] Moore KL, Dalley AF. Clinically Oriented Anatomy. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2013.

[91] O'Leary DH, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke. N Engl J Med. 1999;340:14–22.

[92] Touboul PJ, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus. Cerebrovasc Dis. 2004;18(4):346–349.

[93] Stein JH, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21(2):93–111.

[94] Baldassarre D, et al. Carotid intima-media thickness and risk of cardiovascular disease: the Cardiovascular Health Study. Atherosclerosis. 2012;220:45–52.

[95] Lorenz MW, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness. Circulation. 2007;115:459–467.

[96] Chambless LE, et al. Carotid wall thickness and cardiovascular events in the ARIC study. Am J Epidemiol. 2000;151:478–487.

[97] Van den Oord SC, et al. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk prediction: meta-analysis. Eur Heart J. 2013;34:2363–2372.

[98] Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(6):2548–2556.

[99] Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nat Rev Immunol. 2011;11(2):85–97.

[100] Temel nefroloji 2019. Bölüm: Endokrin ve metabolik etkiler, s.198–203.

[101] Stenvinkel P, et al. Adipokines and inflammation in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2008;(111):S23–S27.

[102] Hida K, Wada J, Eguchi J, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(30):10610–10615.

[103] Wada J. Vaspin: a novel serpin with insulin-sensitizing effects. Expert Opin Investig Drugs. 2008;17(3):327–333.

[104] Phalitakul S, Okada M, Hara Y, Yamawaki H. Vaspin prevents TNF-α-induced intracellular adhesion molecule-1 expression in endothelial cells through inhibition of reactive oxygen species generation. Atherosclerosis. 2012;221(2):383–389.

[105] Li Q, Chen R, Moriya J, et al. A novel adipocytokine, vaspin, prevents apoptosis of endothelial cells via the PI3K/Akt pathway. Biochem Biophys Res Commun. 2011;413(3):538–544.

[106] Seeger J, Ziegelmeier M, Bachmann A, et al. Serum levels of the adipokine vaspin in relation to metabolic and renal parameters. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(1):247–251.

[107] Youn BS, Klöting N, Kratzsch J, et al. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. Diabetes. 2008;57(2):372–377.

[108] Esteghamati A, et al. Serum vaspin concentration and metabolic syndrome: association with insulin resistance and markers of oxidative stress. J Endocrinol Invest. 2014;37(3):233–239.

[109] Wang T, et al. Protective role of vaspin in atherosclerotic plaque stability in ApoE-/- mice. Cardiovasc Res. 2018;114(13):1764–1775.

[110] Temel nefroloji 2019 Bölüm: Adipokinler ve vasküler etkiler, s.202–205.

[111] Esteghamati A, et al. Association of serum vaspin with chronic kidney disease. J Ren Nutr. 2016;26(2):87–94.

[112] Yilmaz MI, et al. Adipocytokines in hemodialysis and peritoneal dialysis patients: associations with vascular function and nutrition. Kidney Int. 2007;71:348–356.

[113]Li Q, Chen R, Moriya J, et al. Vaspin and coronary artery disease in patients with CKD. Biochem Biophys Res Commun. 2011;413(3):538–544.

[114]Wang T, et al. Protective role of vaspin in vascular calcification and atherosclerosis. Cardiovasc Res. 2018;114(13):1764–1775.

[115] Temel nefroloji 2019.pdf. Bölüm: KBY ve kardiyovasküler risk, s.150–158.

[116] Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima–media thickness and plaque consensus (2011–2012 update). Cerebrovasc Dis. 2012;34(4):290–296.

[117] Inoue J, Wada J, Teshigawara S, Hida K, Nakatsuka A, Takatori Y, Kojo S, Akagi S, Nakao K, Miyatake N, McDonald JF, Makino H. The serum vaspin levels are reduced in Japanese chronic hemodialysis patients. BMC Nephrol. 2012 Dec 3;13:163. doi: 10.1186/1471-2369-13-163.

[118]Mansour, H.H., Ibrahim, A.H., Mohamed, N.A. et al. Serum vaspin: as a predictor of ischemic heart disease in Egyptian hemodialysis patients. Egypt J Intern Med 30, 18–22 (2018).

[119] Serum vaspin levels are positively associated with carotid atherosclerosis in a general population Esaki, Eishi et al. Atherosclerosis, Volume 233, Issue 1, 248 - 252

[120] Danuaji R, Suroto S, Purwanto B, Indarto D, Muhammad F, Mirawati DK, Widyaningsih V, Soetrisno S, Subandi S, Budianto P, Hambarsari Y, Hamidi BL, Prabaningtyas HR, Hutabarat EAJ, Ristinawati I, Tejomukti T, Tedjo RAA. Serum vaspin role in atherosclerosis and glucose tolerance disorders: A systematic review and meta-analysis. J Appl Pharm Sci, 2023; 13(01):024–041

[121] Zhou X, Chen Y, Tao Y, Zhang W, Xu W, Lu X. Serum Vaspin as a Predictor of Adverse Cardiac Events in Acute Myocardial Infarction. J Am Heart Assoc. 2019 Jan 22;8(2):e010934. doi: 10.1161/JAHA.118.010934. PMID: 30646836; PMCID: PMC6497361.

[122] Kadoglou NPE, Kassimis G, Patsourakos N, Kanonidis I, Valsami G. Omentin-1 and vaspin serum levels in patients with pre-clinical carotid atherosclerosis and the effect of statin therapy on them. Cytokine. 2021 Feb;138:155364. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155364. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33338917.

[123] Karbek B, Bozkurt NC, Topaloglu O, Aslan MS, Gungunes A, Cakal E, Delibasi T. Relationship of vaspin and apelin levels with insulin resistance and atherosclerosis in metabolic syndrome. Minerva Endocrinol. 2014 Jun;39(2):99-105. PMID: 24736484.

[124] Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. Circulation. 2007 Jan 30;115(4):459-67. Jan 22. PMID: 17242284.

[125] Twardawa M, Formanowicz P, Formanowicz D. The Interplay Between Carotid Intima-Media Thickness and Selected Serum Biomarkers in Various Stages of Chronic Kidney Disease. Biomedicines. 2025 Feb 1;13(2):335. doi: 10.3390/biomedicines13020335. PMID: 40002748; PMCID: PMC11853316.

[126] Costa AF, Barufaldi F, Silveira MA, dos Santos VM, Menezes Pde L. Association of PTH and carotid thickness in patients with chronic kidney failure and secondary hyperparathyroidism. J Bras Nefrol. 2014 Jul-Sep;36(3):315-9. English, Portuguese. doi: 10.5935/0101-2800.20140045. PMID: 25317613.

[127] Eddington H, Chinnadurai R, Alderson H, Ibrahim ST, Chrysochou C, Green D, Erekosima I, Hutchison A, Bubtana A, Hegarty J, Kalra PA. A randomised controlled trial to examine the effects of cinacalcet on bone and cardiovascular parameters in haemodialysis patients with advanced secondary hyperparathyroidism. BMC Nephrol. 2021 Mar 23;22(1):106. doi: 10.1186/s12882-021-02312-2. PMID: 33757437; PMCID: PMC7989372.