



**T.C**  
**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**ERKEN EVRE OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK  
HASTALIĞI OLAN BİREYLERDE FGF23 DÜZEYİ VE ARTERYEL  
SERTLİK (STİFFNESS) İLE İLŞKİSİ**

**Dr. Abdülmecit YILDIZ**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**BURSA 2012**



**T.C**  
**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**ERKEN EVRE OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK**  
**HASTALIĞINDA FGF23 DÜZEYİ VE ARTERYEL SERTLİK (STIFFNESS)**  
**İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Abdülmecit YILDIZ**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Mustafa Abbas YURTKURAN**

**BURSA 2012**

## İÇİNDEKİLER

<b>Türkçe Özet .....</b>	<b>ii</b>
<b>İngilizce Özet.....</b>	<b>iii</b>
<b>Giriş .....</b>	<b>1</b>
<b>Gereç ve Yöntem... ..</b>	<b>12</b>
<b>Bulgular .....</b>	<b>15</b>
<b>Tartışma ve Sonuç.....</b>	<b>22</b>
<b>Kaynaklar.....</b>	<b>27</b>
<b>Teşekkür .....</b>	<b>32</b>
<b>Özgeçmiş.....</b>	<b>33</b>

## ÖZET

Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığında (ODPBH) hastalığında en önemli mortalite nedeni kardiyovasküler (KV) hastalıklardır. ODPBH'nda KV hastalıkların etyolojisi net değildir. Kronik böbrek hastalığına sahip hastalarda ve normal popülasyonda yüksek FGF23 düzeylerinin KV hastalık riskini arttırdığı gösterilmiştir. ODPBH'nda FGF23 düzeyinin arttığı tek bir çalışmada bildirilmiştir. Çalışmamızda erken evre ODPBH'nda FGF 23 düzeyini ve arteriyel sertlik ile ilişkisini araştırmayı planladık.

Böbrek fonksiyonları normal 54 (37 erkek, 17 kadın) erken evre ODPB hastası ve 26 (13 erkek, 13 kadın) sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alındı. Tüm hastaların FGF23 düzeyi ve aplanasyon tonometri metodu ile arteriyel elastisite ölçümlerinin kantitatif analizi yapıldı.

ODPBH grubunda 23 hastada hipertansiyon mevcuttu Hipertansif hastaların tamamı Renin-Anjiyotensin sistemi (RAS) blokeri kullanmaktaydı. ODPBH'nda FGF23 düzeyi sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin olarak yüksekti. [sırasıyla 340.2RU/ml (60.4-1770) e karşı 39.8RU/ml (4-82.6)  $P < 0.001$ ]. Kalsiyum, fosfor D vitamini ve PTH düzeyleri arasında fark yoktu. Büyük (C1) ve küçük (C2) arter elastisitesi ODPBH'nda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin olarak düşüktü. Hipertansif olmayan ODPBH'nda (n=31) küçük arter (C2) elastisitesi sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin olarak düşüktü (p değeri 0.004). Hipertansif ODPBH'nda (n=23) ve kontrol grubunda elastisite ölçümleri benzerdi (p değeri 0.241). Arteriyel elastisite ölçümleri (C1, C2) ile FGF23 düzeyleri arasında korelasyon bulunmadı.

Çalışmamızda erken evre ODPB hastalarında FGF23 düzeyinin arteriyel sertlikle birlikte belirgin olarak arttığı gösterildi. Ayrıca RAS blokerlerinin ODPBH'nda arteriyel sertlik üzerinde olumlu etkileri olabilir. Daha büyük çalışmalarla ODPB hastalığında FGF23 artışının nedenleri ve bu hasta grubunda KV etkileri araştırılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Fibroblast Growth Factor 23, Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı, Arteriyel Sertlik

## SUMMARY

### **Fibroblast Growth Factor23 Levels In Early Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease And Relationship With Arterial Stiffness**

Most deaths in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) are attributable to cardiovascular disease (CVD). Etiology of CVD is not clear in ADPKD. Elevated levels of FGF23 have been linked to greater risks of CVD in normal and chronic kidney disease population. One paper has been reported to have elevated circulating levels of FGF23 in ADPKD. We investigated the level of FGF23 in early ADPKD patients and association with arterial stiffness in those patients

Fifty four. patients with ADPKD (37 male, 17 female) with well-preserved renal function and twenty six healthy subjects (13 male, 13 female) were included in the study. Quantitative analysis of the arterial elasticity was performed by applanation tonometry and serum FGF23 level was measured in all participants.

In ADPKD group, twenty three patients were hypertensive. All patients were using RAS blockers in hypertensive group. The mean levels of FGF23 were significantly higher in ADPKD compared to healthy volunteers [340.2RU/ml (60.4-1770) versus 39.8RU/ml (4-82.6)respectively;  $P < 0.001$ ]. Calcium, phosphorus, vitamin D and PTH levels did not differ. Large (C1) and small (C2) vessel compliance were significantly lower in the ADPKD patients (p value 0.033, 0.013 respectively). In the group with no hypertensive ADPKD (n=31), small (C2) vessel compliance was significantly lower compared to healthy volunteers(p value 0.004). Measurements of elasticity(C1,C2) in hypertensive ADPKD and control groups were similar There was not a correlation between elacticty measurement (C1, C2) and FGF23 level.

FGF23 was substantially elevated with increased arterial stiffness in early ADPKD patients Moreover,RAS blockers may have beneficial effects on arterial stiffness in ADPKD. Additional studies are required to determine

possible mechanism for this anomaly and direct vascular effects of FGF23 in ADPKD patients.

**Key Words:** Fibroblast growth factor-23, Autosomal dominant polycystic kidney disease, Arterial stiffness.

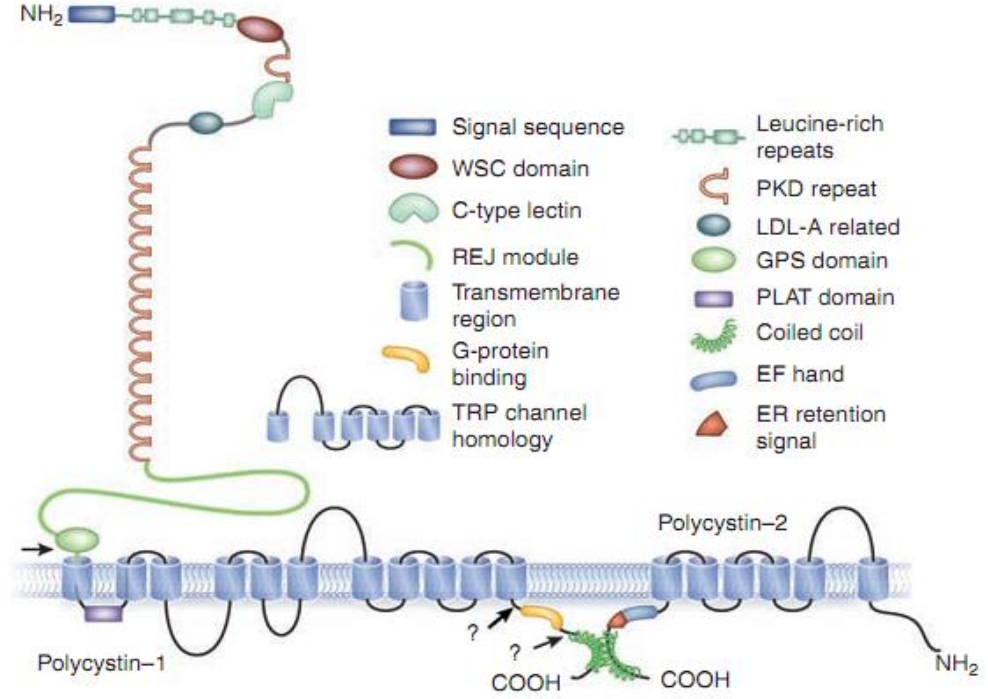
## GİRİŞ

Böbreğin kistik hastalıkları kalıtsal, konjenital veya edinsel olabilir ve renal tubulus sistemi boyunca herhangi bir yerden gelişebilir. Kistik böbrek hastalıklarının çoğu kalıtsal nedenlere bağlıdır. Bunların arasında en yaygın görüleni otozomal dominant polikistik böbrek hastalığıdır (ODPBH). ODPBH temel olarak böbrek bulgularının varlığı ile birlikte, karaciğer, pankreas, beyin ve damar yatağı ile ilgili bozuklukların olabildiği genetik geçişli sistemik bir hastalıktır (1). En sık görülen kalıtsal böbrek hastalığı (prevalans 1/400-1/1000) olup orak hücreli anemiden 10 kat daha sık görülür. Batı ülkelerinde renal replasman tedavisi gören hastaların %8-10' unda kronik böbrek yetmezliği nedeni ODPBH dir. (2). Bu oran ülkemizde %4.4 civarındadır.

### I.Genetik

Hastalık otozomal dominant kalıtım gösterir ve olguların %85' inden sorumlu olan gen, 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) yerleşmiş olan PKD1 (polycystic kidney disease 1) genidir. Geri kalan %15 olguda 4. kromozomun uzun kolunda (4q21) yerleşmiş olan PKD2 (polycystic kidney disease 2) genidir (3). Hastalıktan sorumlu genlerin ekspresyon değişkenliği belirgin olup aynı mutasyonu taşıyan bireyler bulguların çeşitliliği ve şiddeti açısından farklılık gösterir. Mutant geni taşıyan bireylerin hepsinde kist oluşur yani genin penetransı %100 dür (4). PKD1 geni pleiotropik özellikte olup bir çok fenotipik özelliği etkiler. Örneğin abdominal herniler, mitral kapak prolapsusu, aort dilatasyonu ve intrakraniyal anevrizmalar hastalıkta görülebilen klinik özelliklerdir. PKD1 gen ürünü olan protein PKD2 gen ürünü ile oluşturduğu kompleks tubuluslardaki primer silyumda lokalize olarak

bulunur(şekil1).



**Şekil-1:** PKD1 ve PKD2 proteinlerinin tubuluslardaki lokalizasyonu (6 nolu referanstan uyarlandı)

Bu kompleks tubulustaki akım değişikliklerine duyarlı bir mekanik sensör gibi davranıp hücre içi seçici olmayan katyon akışını sağladığı ve hücre içi bir çok sinyal iletim yolağında düzenleyici rol oynadığı gösterilmiştir (4-6).PKD2 mutasyonu taşıyan hastalarda hastalık daha hafif seyrediyor.PKD1 mutasyonu taşıyan hastalarla karşılaştırıldığında bu hastalarda tanı yaşı (44.8 yıla karşılık 69.1yıl) daha geç, böbrek yetmezliği gelişme riski daha düşük ve ortalama yaşam süresi(56 yıla karşılık 71.5 yıl) daha uzundur (7).

### I.1.Kistogenez

ODPBH'ında her iki böbrek normalden büyüktür ve değişik büyüklükte çok sayıda kistler taşır. Kistlerin gelişimi intrauterin hayatta başlar ve nefronun herhangi bir segmentinde gelişebilmekle birlikte nefronun ancak %2' inden geliştiği gösterilmiştir (4).Tüm hücrelerde patolojik gen olmasına rağmen bazı tubulus hücrelerinden kistlerin kaynaklanması ve yaş ilerledikçe neden kistlerin görülme sıklığının arttığı iki vuruş hipotezi ile açıklanmaktadır. Bu hipotezde germline mutasyon birinci vuruşu, somatik mutasyonlar ise ikinci vuruşu açıklar (8).



Kistogeneizde hücre proliferasyonu ve apoptozis, kist lümeni içine sıvı sekresyonu ve ekstrasellüler matriks değişiklikleri sorumlu faktörlerdir. ODPBH proliferasyon ve apoptozis arasındaki denge proliferasyon lehine bozulmuştur. ODPBH'ında, hücre proliferasyonundaki artışa ek olarak apoptoziste artış olduğu da gösterilmiştir. Kist epitelinde ve tubulusların epitelinde apoptozis artışı gösterilmiştir (9). Normal tubuluslarda apoptozis, sağlam nefronların kaybına ve böbrek yetersizliği gelişimine neden olabilir. Epidermal büyüme faktörü (EBF) uyarısına kist epitel hücrelerinde abartılı yanıt ve kist sıvısında yüksek konsantrasyonlarda EBF kistogenezi açıklayan patolojilerdir (4, 6). Polikistik hayvan modellerinde EBF uyarısının blokajı ile kist sayısının azaldığı ve yaşam süresinin uzadığı gösterilmiştir (10). ODPBH'ında normalde bazolateral membranda bulunan Na/K ATP az enzimi luminal membranda saptanmıştır. Bu bulgu artmış kist içi sıvı sekresyonunu açıklayabilir (4). Ekstrasellüler matriks bozuklukları da kistogeneizde sorumlu patolojiler arasındadır. Bazal membran komponentlerinin sentez ve metabolizmasındaki anormallikler, özellikle laminin, fibronektin ve tip IV kollajen artışı ve kist epitelinin bu yapılara afinitesinin artması hayvan modelleri ve insan polikistik böbrek hücre kültürlerinde gösterilmiştir (11).

## **II.Klinik belirti ve bulgular**

ODPBH, intrauterin dönemde başlar ancak hastaların bulguları ilerleyen dekatlarda ortaya çıkar ve erken yaşlarda asemptomatik olabilir. En sık rastlanan böbreğe ait başlangıç semptom ve bulguları böğür veya karın ağrısı, üriner sistem infeksiyonu, hematüri atakları, hipertansiyon, nefrolitiazis veya böbrek yetmezliğidir. Hastalığın en sık görülen ekstrarenal bulgusu, %50'ye varan oranlarda saptanan karaciğer kistleridir. Karaciğer kistleri safra kanallarından kaynaklanır. Kadınlarda daha sık görülür, kistlerin sayısı daha fazladır, boyutları daha büyüktür ve hepatomegali daha sıktır. Etyolojide östrojenin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Karaciğer fonksiyon bozukluğuna yol açmazlar ve genellikle asemptomatiktirler. Nadiren infeksiyon, kanama ve rüptür ile komplike olabilirler (1, 3, 12). Karaciğer dışında daha seyrek olarak, dalak ve pankreasta da kistler görülebilir. Ayrıca akciğer, testis, araknoid ve vezikula seminalis kistleri, kolon divertikülleri ve

herniler bu hastalarda normal popülasyona göre daha sık olarak bildirilmiş olup genellikle asemptomatik seyrederler (1, 3)

ODPBH olan bireylerde intrakraniyal anevrizma riski normal popülasyona göre 5 kat artmıştır. Rüptür riski anevrizmanın çapı ile yakından ilişkili olup 5 mm den küçük anevrizmalarda kanama riski %0,5'dir. Aile kümelenmesi belirgin olup anevrizma saptanan hastaların %40'da aile öyküsü pozitifdir. Hastaların %5-10'unda görülen bu anevrizmalar genellikle küçük çaplı olduğundan ve rüptür risklerinin düşük olması nedeniyle tüm hastaların rutin olarak taranması önerilmez. Hastada veya ailesinde geçirilmiş intrakraniyal anevrizma rüptürü hikayesi varsa veya yüksek risk grubundaki bir meslekte (örneğin pilotlar) çalışma söz konusu ise kraniyal magnetik rezonans ile görüntüleme önerilir (13, 14).

### **II.1.Kardiyovasküler Sorunlar**

Kardiyovasküler (KV) hastalıklar ODPBH'ında en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. ODPBH da görülen en sık KV anormallikler hipertansiyon (HT) ve mitral kapak prolapsusudur. Ekokardiyografi ile yapılan bir çalışmada mitral yetersizliği, aort yetersizliği, triküspit yetersizliği, sağlıklı aile bireyleri ve kontrol grubuna göre ODPBH'ında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (15). Bu hastalarda ayrıca koroner arter anevrizması, biküspid aort kapağı, aort koarktasyonu ve aort kökünde dilatasyon bildirilen diğer kardiyak anormalliklerdir. KV risk belirteçlerinden olan, popülasyonda morbidite ve mortalite ile ilişkisi gösterilen sol ventrikül hipertrofsi (SVH) bu hastalarda sık görülür. SVH etyolojisinde en önemli risk faktörü hipertansiyon (HT) olmakla birlikte, normotansif ve üremik olmayan ODPBH olan çocuk ve erişkin hastalarda SVH artmış oranda bildirilmiştir (16, 17).

#### **II.1.i.Hipertansiyon**

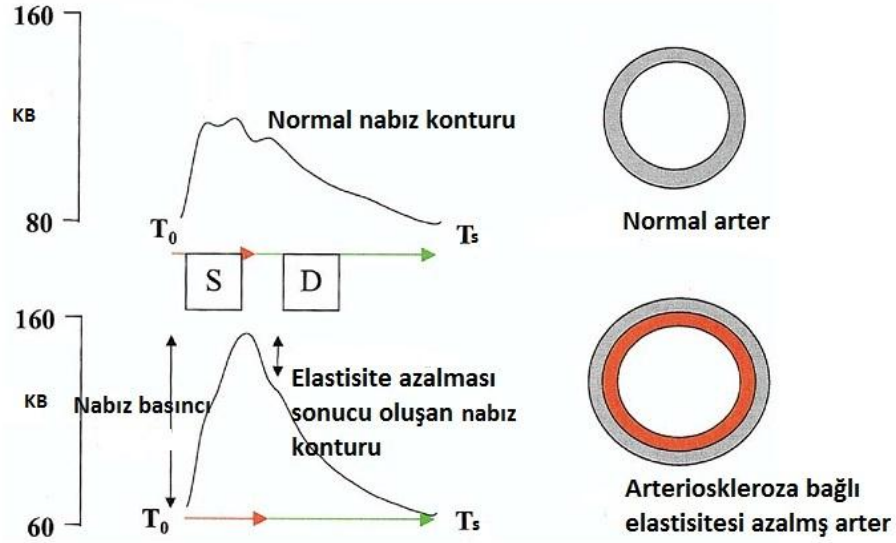
HT hastalığının erken ve klinik olarak çok önemli bulgusudur. Milutinoviç ve ark (18). kreatinin klirensi 90 mL/dak'nın üzerinde olan 65 ODPBH'ında HT (>150/90 mmHg) insidansını %33 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada 30 yaşından daha genç ODPBH'ın %29'unda HT bulunmuştur. Gabow ve ark (19) azotemisi olmayan 164 ODPBH'lı ve hastalısız 250 aile üyesinin prospektif bir analizinde, hastalardaki HT prevalansını %62 oranında

bulmuşlardır. Buna karşılık bu oran, normal aile bireylerinde %21 olarak saptanmıştır ODPBH'ında HT gelişimine neden olan patofizyolojik olaylar; büyüyen kistlerin intrarenal damarlara bası yaparak iskemiye yol açması ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAS) aktive olması, endotel disfonksiyonu (ED) sonucu nitrik oksit sentezinde azalma, kist ve serumda endotelin 1 düzeyindeki artış ve sempatik hiperaktivite sorumlu tutulan mekanizmalardır (16, 20-22). RAS blokajının bu hastalarda kan basıncını düşürücü etkilerinden bağımsız olarak renoprotektif ve kardiyoprotektif etkileri bildirilmiştir (23, 24).

### **II.1.ii.Ateroskleroz ve Arteriyoskleroz**

Ateroskleroz orta ve büyük çaplı arterlerin kan akımını azaltabilen veya tıkayabilen subintimal kalınlaşmalarla (aterom) karakterize bir patoloji olup damarın intima tabakası ile ilişkilidir. Klinik olarak ilgili dokularda infarkt ile sonuçlanabilir. ED ateroskleroz gelişiminin ilk basamağını oluşturmaktadır. Ayrıca deneysel ve klinik çalışmalar ED'nun aterosklerozis gelişiminde ve KV hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynadığını göstermiştir. Endotelden kimyasal ve fiziksel iç ve dış uyaranlara karşı damar tonusunu ayarlamaya yönelik salgılanan ajanlardan endotelin 1 vazokontstriksiyona, nitrik oksid ise vazodilatasyona neden olur. ED' da nitrik oksid salınımı azalırken endotelin1 salınımı artar. Nitrik oksid vasküler düz kasda siklik guanozin monofosfat yoluyla vazodilatasyona yol açar (24). Endotel fonksiyonu asetilkolin infüzyonunun uygulandığı kantitatif anjiyografik bir yöntemle değerlendirilebilir, fakat işlemin invaziv olması ve koroner arter kateterizasyonunun bilinen risklerini taşıması nedeni ile klinik uygulamada kullanımı zor ve pahalı bir yöntemdir (25, 26). Arteriyoskleroz ise genellikle damarların intima ve media tabakasını etkileyen, vasküler düz kas hücrelerindeki hipertrofi ve remodelling sonucu damarlarda sertleşmeye (stiffness) neden olan lezyonları tanımlayan patolojik isimlendirmedir. Klinik olarak, büyük arterlerin elastik özelliklerin azalması sonucu kanı depolama özellikleri azalacağından sistolik basınçta artma, diyastolik basınçta azalma

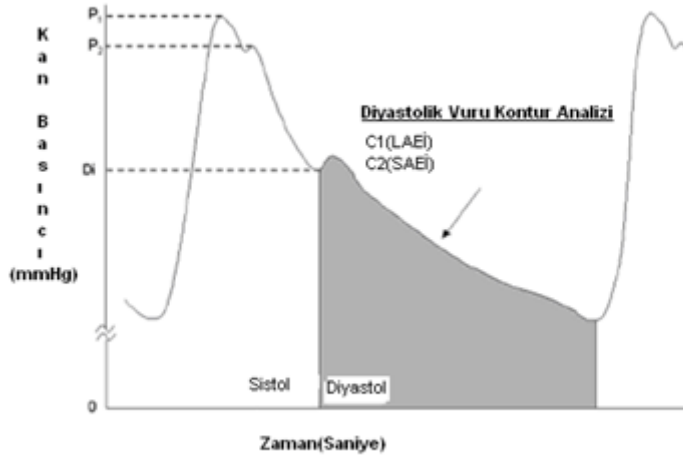
ve nabız basıncında artma şeklinde gözükür (27, 28) (şekil 2).



**Şekil-2:**Elastisitesi normal ve azalmış olan arterlerde nabız dalgası konturu.  $T_0, T_s$ :Kardiyak siklusun başlangıcı ve sonu, S:Sistol, D:Diyastol, KB:Kan basıncı (28 nolu kaynaktan uyarlandı)

Periferik basınç dalgası gerçekte üç ayrı dalganın süperpozisyonuyla oluşmaktadır; sistolde kalpten periferik gelen ilk dalga, diyastolde özellikle vasküler dallanma bölgelerinden köken alan periferden kalbe yansıyan dalga ve kalpte aort kapak bölgesinde oluşan diyastolik yansımalar. Son iki dalga tek bir yansıyan dalga gibi ele alınabilir. İlk dalganın karakteri (sistolik bileşen) sol ventrikül ejeksiyonuna ve arteriyel sertliğe, ikinci dalganın karakteri (diyastolik bileşen) ise dalga yansımasının gerçekleştiği vasküler yatağın özelliklerine bağlıdır. Bu basınç dalgası invaziv kateterler veya eksternal basınç transdüserleri ile kaydedilebilir. Noninvaziv basınç transdüserlerinin en önemli avantajları arteriyel ağacın birçok yerinden kayıt alabilmeleridir. Arteriyel sertliğin (stiffness) ölçümü ve değerlendirilmesi için değişik cihazlarda Pulse Wave velocity (PWV), nabız basıncı, empedans, augmentation index (AI), distensibilite ve kompliyans gibi indeksler ve parametreler kullanılmaktadır. Bunların her biri farklı hemodinamik matematik modellerden elde edilmiştir. Çalışmamızda kullanacağımız vasküler tonometri ve arteriyel sertlik (stiffness) ölçümü, basınç zaman eğrisinin

diyastolik parçasının kontür analizlerinden elde edilmektedir ve arteriyel basınç dalgasının diyastolik özelliklerini yansıtır. Büyük dolaşım arterlerin kapasitif fonksiyonlarını gösteren bu kompliyans (damar duvarında çap/hacim değişikliği) parametreleri şu şekilde açıklanabilir (29-31): (şekil3).



**Şekil-3:** Radyal nabız basınç eğrisinde kontür analizi ile büyük arter elastisite indeksi (BAEI) ve küçük arter elastisite indeksi (KAEI) hesaplanması

(a) Büyük arter elastisite indeksi (BAEI) (C1): Dolaşımın total bir göstergesi olarak diyastolik basınç düşüşü esnasında, daha büyük ve proksimal arteriyel sistemdeki basınç ve hacim değişikliğinin ilişkisini (kompliyansı) gösterir.

$$C1 \text{ (BAEI)} = \Delta V / \Delta P (\text{cm}^3 \cdot \text{mmHg}^{-1})$$

(b) Küçük arter elastisite indeksi (KAEI) (C2): Dolaşımın bölgesel bir belirteci olarak diyastolik basınç düşüşü esnasında, daha küçük ve distal arteriyollerdeki salınımsal basınç ve hacim değişikliğinin ilişkisini (kompliyansı) gösterir.

$$C2 \text{ (KAEI)} = \Delta V / \Delta P (\text{cm}^3 \cdot \text{mmHg}^{-1})$$

Küçük arter elastisite indeksindeki azalma (KAEI) (SAEI) ile ateroskleroz ve erken HT gibi KV risk faktörleri arasındaki pozitif ilişki yapılan değişik çalışmalarla gösterilmiştir (30, 32-34).

Erken ateroskleroz tüm damar yatağındaki endoteli etkilediğinden periferik arterlerin non invaziv görüntülenmesinin ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi koroner ateroskleroz konusunda da bilgi verebilir. Dolaşımdaki periferik damarların kompliyansını gösteren C2 ölçümleri ED erken dönemde belirlenmesinde kullanılabilir (31). Büyük arter elastisite indeksindeki artmanın (BAEI) (LAEI), çeşitli popülasyonlardaki KV riski göstermede bağımsız bir belirteç olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (35-37).

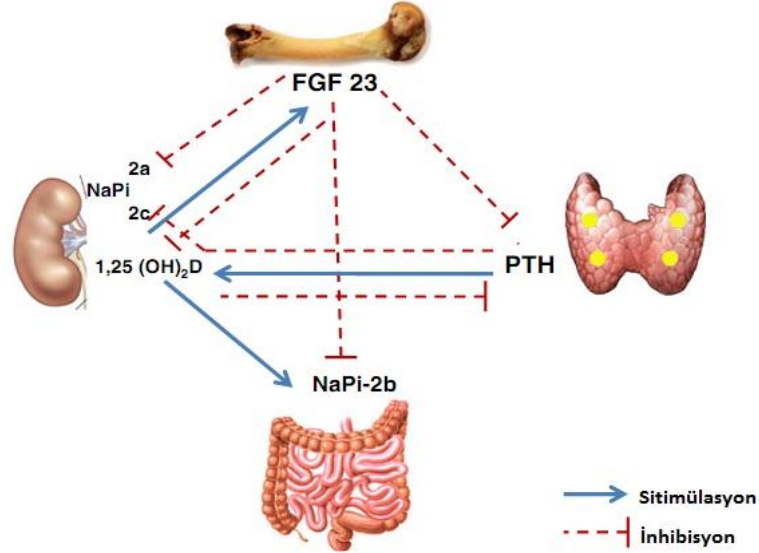
## **II.2.Arteriyel sertlik ve ODPBH**

Böbrek fonksiyonları normal, normotansif ODPBH'nda büyük arterlerin elastisite göstergesi olan periferik augmentation indeksi (Alx) arttığı gösterilmiştir (38). Bu çalışmada Alx ile inflamasyon belirteçleri arasında ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu erken aterosklerozda sorumlu olan vasküler inflamasyon dışında ODPBH'na özgü patofizyolojik süreçleri düşündürmektedir. Farklı evrelerde kronik böbrek yetmezliği olan 60 ODPBH olan hasta, aynı evrelerde 60 IgA nefropatili hasta ile karşılaştırıldığı bir çalışmada büyük ve küçük arter elastisite ölçümlerinin ODPBH olan grupta anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir (39).

## **II.3.Fibroblast growth factor 23 (FGF23)**

FGF23, osteoblast ve osteositlerden salgılanan fosfor ve D vitamini metabolizmasında aktif rol alan 251 aminoasit içeren bir hormondur (40). FGF23 aşırı salınımı, hipofosfatemi ve D vitamini eksikliğine neden olur. Raşitizmin en sık formu olan ailesel hipofosfatemik raşitizm olgularında FGF23 mutasyonu ve hipersekresyonu gösterilmiştir. FGF23 hiposekresyonu ise; hiperfosfatemi, vitamin D intoksikasyonu ve vasküler kalsifikasyonlarla ilişkili bulunmuştur (41, 42). Organizmada pozitif fosfor dengesi durumunda hiperfosfatemi kemikler tarafından algılanır ve fosfatürik hormon olan FGF23 salınımına neden olur. Kronik böbrek hastalığında üriner fosfor ekskresyonunun azalması ile birlikte FGF23 salınımı uyarılır. FGF23 böbrekte proksimal tubulus hücrelerinde sodyum/fosfat kotransport proteinlerini (NPT2a,NPT2c) ve D vitamininin aktif forma dönüşümünü sağlayan 1- $\alpha$  hidroksilaz enzimini inhibe eder. FGF23 ayrıca parathormon (PTH) sentezini

baskılayıcı etkisi de bildirilmekle birlikte, PTH sekresyonunun temel düzenleyicisi iyonize kalsiyum iyonudur (40, 43) (Şekil-4). Son araştırmalarda FGF23'ün sadece fosfat metabolizmasında rol almadığı anlaşılmıştır.



**Şekil-4:**FGF23 ün PTH, D vitamini.ve fosfor transportunda inhibitör etkisi (42 nolu kaynaktan uyarlandı)

Hipoparatiroidizmde FGF23 düzeyi yüksekken hiperfosfatemide varlığı ve parenteral fosfor replasmanlarında düzeyinin etkilenmemesi farklı etkilerinin de olabileceğini düşündürmektedir (44, 45). FGF23 reseptörleri yaygın olarak tüm dokularda bulunmasına rağmen FGF23'ün temelde böbrek, paratiroid bezi ve bağırsaklarda etki göstermesinin nedeni aktivasyon için böbrekte yaygın olarak sentezlenen Klotho adlı transmembran bir proteine ihtiyaç duymasıdır (43).

### **II.3.i.FGF23 ve KV hastalıklar**

KBH seyirinde pozitif fosfor dengesine sekonder artan FGF23 sekresyonu fizyolojik adaptasyon olarak gözükmeyle birlikte; hemodiyaliz, prediyaliz KBH, transplant ve KBH olmayan olgularda diğer faktörlerden bağımsız ve düzeyiyle korele olarak KV mortaliteyi arttırdığı net olarak ortaya konmuştur (46-48). En önemli KV risk belirteci olan SVH ile FGF23 arasındaki ilişki evre1 KBH dan itibaren her evrede gösterilmiştir (49). Bu çalışmada FGF23 ün SVH ile olan ilişkisi, HT dan bağımsız ve direkt kardiyak miyositlere bağlanması ve hücre içi olayları tetiklemesi ile açıklanmıştır. Normal popülasyonda yapılan çalışmalarda kalsiyum fosfor dengesi bozulmamış hastalarda FGF23 ile ED, SVH, ve arterial sertlik arasında ilişki gösterilmiştir (50, 51). Bu bulgular FGF23'ün fosfat dengesinden bağımsız olarak vasküler yatakta ve kalpte bulunan reseptörleri aracılığı ile etkilerini gösteren in vitro çalışmaları desteklemektedir (46, 49, 52). Evre 2-4 KBH hastalığı olan 3879 hastanın prospektif olarak izlendiği bir çalışmada FGF23 düzeyi ile SDBY'ne ilerleme arasında pozitif ilişki olduğu da gösterilmiştir. Bu bulgular FGF23'ün KV mortalite yanında renal progresyonu da hızlandırdığını desteklemektedir (47).

### **II.3.ii.FGF23 ve ODPBH**

ODPBH olan normotansif, böbrek fonksiyonları normal, hastalarda ED (53), SVH (16), koroner arter dilatasyonunda gecikme (54) gibi KV anormallikler normal popülasyonla ve aynı ailedeki sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında belirgin olarak artmıştır. ODPBH'da adı geçen KV anormalliklerin nedeni net değildir. İlginç olarak deneysel fare modelinde ODPBH'ndan sorumlu olan PKD1 ve PKD2 geninin FGF23'ün ana kaynağı olan osteosit ve osteoblastlarda eksprese edildiği ve mutasyonunun kemik ve kartilaj dokuda değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (55). Bu bulgular ODPBH'nın sistemik bir bağ dokusu hastalığı olduğu şeklindeki hipotezleri de desteklemektedir. Pavik ve ark (56) 100 erken evre ODPBH ve aynı evrede diyabetik ve diyabetik olmayan KBH olan hastaları FGF23 ve idrar fosfor atılımı açısından karşılaştırdıkları kesitsel çalışmalarında FGF23 düzeyinin ODPBH'nda anlamlı olarak arttığını PTH ve Vit D düzeyinin değişmediğini,



idrarda fosfat atılımının ise artmadığını saptamışlardır. Bu çalışmada FGF23 düzeyinin daha önce yapılan ve aynı evrede olan diğer KBH olan hastalarla da karşılaştırıldığında ODPBH'nda anlamlı olarak yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir.

Hipotezimiz, erken evre ODPBH'nda görülen KV anormalliklerin kardiyak miyositlerde ve vasküler yatakta geniş reseptörleri olan FGF23'ün artmış düzeyi ile ilişkili olabileceği üzerine kuruldu.

Biz bu çalışmamızda böbrek fonksiyonları henüz bozulmamış kalsiyum fosfor metabolizması normal olan ODPBH'nda FGF23 düzeyini araştırmayı ve erken dönem KV anormalliklerle olan ilişkisini araştırmayı amaçladık

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran aile hikâyesi, klinik bulgular ve görüntüleme yöntemleri ile kesin ODPBH tanısı konmuş ve böbrek fonksiyonları bozulmamış olan toplam 54 hasta ile 26 sağlıklı kontrol grubu alındı. Çalışmaya alınma ve dışlama kriterleri Tablo 1 de özetlendi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul komisyonu tarafından 23 Haziran 2009 tarihinde 2009-12/94 karar numarası ile etik kurul onayı onaylanan protokole göre hastaların onamı alındı.

**Tablo 1:** Çalışmaya alınma ve dışlama kriterleri

Çalışmaya Alınma Kriterleri	Dışlama kriterleri
Aile öyküsü ve Ravine kriterleri ile ODPBH tanısı alan hastalar	Kreatinin klirensi (MDRD)< 90mL/dk
Kreatinin klirensi (MDRD)> 90mL/dk	>70 yaş
>18 yaş	<18 yaş
<70 yaş	Tip 2 Diyabet, Koroner arter hastalığı öyküsü olanlar
	Aktif enfeksiyonu olan hastalar
	Gebe olanlar

MDRD:The Modification of Diet in Renal Disease

ODPBH tanı kriteri olarak, aile bireylerinde ODPBH öyküsü olan hastalarda ultrasonografik olarak Ravine kriterleri (57) kullanıldı. Çalışma hastalarının ve kontrol grubunun fizik muayeneleri yapıldı. Hastalar KV risk faktörleri açısından değerlendirildi. Sigara içiciliği ise son 12 ay içinde düzenli sigara kullanımının varlığı olarak tanımlandı. Tüm hastalardan 12 saatlik açlık sonrası oturur vaziyette venöz kan örnekleri alındı. Serum üre, kreatinin, ürik asit, kalsiyum, fosfor, açlık kan şekeri, serum total kolesterol (T.Kol), HDL kolesterol (HDL-K), trigliserid (TG), LDK kolesterol (LDL-K), 25 OH Vitamin D, PTH ve FGF23 düzeyi ölçüldü. Biyokimyasal parametreler Abbott marka kitler kullanılarak otoanalizörde (Aeroset, A.B.D) ölçüldü. PTH ölçümü Abbott marka kit kullanılarak Abbott Architect i2000 cihazında değerlendirildi. 25-OH vitamin D3 ölçümü High- performance liquid chromatography (HPLC) Vitamin D3 kiti (RECIPE CHEMICALS+INSTRUMENTS GmbH Labortechnik Sandstr. 37-39

Munich/Germany), HPLC (Thermo-Finnigan, USA) cihazı kullanılarak değerlendirilmiştir. FGF-23 düzeyleri biyolojik olarak aktif ve inaktif FGF23 c-terminal fragmanlarını tanıyan ELISA (Enzyme-Linked-Immuno Sorbent Assay) yöntemiyle Immutopics marka elisa kiti kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar relative unit (RU)/ml olarak verildi.

Tüm hastalara 15 dakika istirahat sonrası HDI Pulsewave Profiling Instrument isimli, CR000344 seri nolu cihazla, supin pozisyonda, aplanasyon tonometri yöntemiyle ve ardışık olarak ikişer kez sağ ve sol radyal arter üzerinden arteriyel sertlik (stiffness) ölçümleri yapıldı. Cihazdan elde edilen parametreler: (i) Sistolik kan basıncı (SKB) (mmHg), (ii) Diyastolik kan basıncı (DKB) (mmHg), (iii) Ortalama kan basıncı (OKB) (mmHg), (iv) Nabız basıncı (NB) (mmHg), (iv) Kalp hızı (KH) (vuru/dk), (v) Hesaplanan vuru hacmi (AH) (SV) (stroke volume) (ml/vuru), (vi) Hesaplanan kardiyak indeks (KI) (L/dk/m<sup>2</sup>), (vii) Büyük arter elastisite indeksi (Kapasitif arteriyel kompliyans) (BAEI) (C1) (LAEI) (ml/mmHg x 10), (viii) Küçük arter elastisite indeksi (Osilatuar arteriyel kompliyans) (KA EI) (C2) (SAEI) (ml/mmHg x 100), (ix) Sistemik vasküler rezistans (SVR) (dyne•sn•cm<sup>-5</sup>), (x) Total vasküler empedans (TVI) (dyne•sn•cm<sup>-5</sup>).kaydedildi.

### **İstatistiksel Analiz**

Çalışmada sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) değerleriyle ifade edilmiş olup kategorik değişkenler ise sayı ve ilgili yüzde değerleriyle birlikte verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiş olup sürekli değişkenlerin gruplararası karşılaştırmalarında 3 grup olması durumunda ve normal dağılıma uyumun gözlemediği durumda ANOVA testi ve test sonucunda anlamlılık bulunması durumunda alt grup analizlerde çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni testi, normal dağılıma uygunluğun gözlenmediği durumda ise Kruskal Wallis testi ve test sonucuna göre gruplar arasında anlamlılık bulunması durumunda alt grup analizlerde Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin iki grup arasında yapılan karşılaştırmalarında normal dağılıma uygunluğun gözlenmesi durumunda bağımsız çift örneklem t testi, normal dağılıma uygunluğun gözlenmediği

durumda ise Mann Whitney testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları ki-kare testi kullanılarak yapılmıştır. FGF 23 için kesim noktasının belirlenmesi amacıyla ROC (Receiver Operating Charecteristics) analizi yapılmış olup ilgili kesim noktası değerine ait duyarlılık, tanımlayıcılık değerleri, ROC eğrisi altında kalan alan ait değer ve ilgili p değeri verilmiştir. Çalışmanın analizleri SPSS 13 (Chicago, IL.) programında yapılmış olup  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya 54 Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastası ve 26 sağlıklı kontrol grubu alındı. Cinsiyet dağılımı (Erkek/Kadın) hasta ve kontrol grubunda benzerdi. Çalışmaya alınan tüm olguların yaş, cinsiyet, ailede koroner arter hastalığı, sigara kullanımı ve antropometrik ölçümleri Tablo 1’de özetlendi. Sigara kullanım oranı kontrol grubunda (%73) anlamlı olarak daha yüksekti. Yaş, kilo, Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ve bel ölçümleri hasta ve kontrol grubunda benzerdi (Tablo 2). ODPBH olan 23 hasta HT tanısı ile antihipertansif tedavi almaktaydı. Hastaların %33’ünde HT kontrol altında değildi. HT kontrolü için monoterapi (%65), iki (%21) ve üçlü (%13) kombine tedaviler kullanılmaktaydı. HT kontrolü için en sık kullanılan ilaç grubu RAS blokerleriydi (%43). Kombinasyonda kalsiyum kanal blokeri (%10), beta bloker (%5) veya diüretik (%6) kullanılmaktaydı. ODPBH olan 31 hastanın kan basıncı takipleri normal olup ilaç kullanmamaktaydı. ODPBH grubunda üç hasta (%5) statin tedavisi almaktaydı.

**Tablo- 2:**Tüm olguların klinik özellikleri

	<b>Kontrol (n=26)</b>	<b>ODPBH (n=54)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş</b>	35.54±6.48	38.19±12.81	0.223
<b>Cinsiyet</b>	13/13	17/37	0.175
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.11(19.14-40.23)	25.86(17.99-42.06)	0.659
<b>Bel</b>	89.58±11.50	84.69±11.95	0.092
<b>KAH öyküsü</b>	6(23.1)	19(36.5)	0.345
<b>Sigara</b>	19(73.1)	17(31.5)	<b>0.001</b>

Kısaltmalar;VKİ:Vücut kitle indeksi, KAH:Koroner arter hastalığı, ODPBH:Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı

ODPBH olan hastalarla kontrol grubunun biyokimya ölçümleri Tablo-3’de özetlendi. Serum kreatinin düzeyi, üç parametrelili MDRD ile hesaplanan glomerüler filtrasyon ölçümü (eGFR) ODPBH grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksekti. FGF23 düzeyi ODPBH grubunda 340.2 RU/mL (60.4-1770) kontrol grubu 39.8 RU/mL (4-82.6) ile karşılaştırıldığında belirgin olarak daha yüksekti (p<0.001) Glukoz, üre, ürik asit, kalsiyum, fosfor, PTH, 25 OH Vitamin D düzeyi ve lipid profili ODPBH ve kontrol grubunda benzerdi (Tablo 3).

**Tablo 3:** ODPBH ve kontrol grubunda biyokimyasal parametrelerin ve FGF23 düzeyinin karşılaştırılması

	<b>Kontrol (n=26)</b>	<b>ODPBH (n=54)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Glukoz . (mg/dL)</b>	84.35±6.87	87.69±8.91	0.096
<b>Üre . (mg/dL)</b>	24(14-49)	27.50(17-50)	0.098
<b>Kreatinin(mg/dL)</b>	0.7(0.5-0.9)	0.75(0.6-1.3)	<b>0.013</b>
<b>eGFR(mL/dk)</b>	116.92±12.80	100.76±15.39	<b>&lt;0.001</b>
<b>Ürik asit (mg/dL)</b>	4.08±1.30	4.27±1.37	0.566
<b>Kalsiyum (mg/dL)</b>	9.46±0.28	9.52±0.45	0.461
<b>Fosfor (mg/dL)</b>	3.25(2-4)	3.4(2.9-4.3)	0.061
<b>25 OH Vit D (ng/mL)</b>	14.75(4.71-35.98)	13.51(3.26-176.6)	0.355
<b>PTH (pg/mL)</b>	63.6(27.9-233)	55.25(17-148.2)	0.244
<b>Total kolesterol (mg/dL)</b>	192.5(108-235)	193.5(130-313)	0.347
<b>HDL Kolesterol (mg/dL)</b>	46.5(29-75)	46(30-91)	0.801
<b>LDL kolesterol (mg/dL)</b>	120(61-162)	114(64-234)	0.768
<b>Trigliserid (mg/dL)</b>	85(36-493)	106.5(31-511)	0.108
<b>FGF23 (RU/ml)</b>	39.8(4-82.6)	340.2(60.4-1770)	<b>&lt;0.001</b>

Kisaltmalar: eGFR: estimated (hesaplanmış) glomerüler filtrasyon değeri, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein

Hasta ve kontrol grubundaki hemodinamik ve arteriyel sertlik ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 3'de sunuldu. Diyastolik kan basıncı ve ortalama arteriyel basınç ODPBH grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Sistolik kan basıncı, nabız basıncı nabız sayısı, kardiyak output (CO) ve kardiyak indeks(CI) gruplar arasında benzerdi (Tablo 4). ODPBH grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında arteriyel elastisite veya sertlik ölçümlerinden sistemik vasküler rezistans (SVR), total vasküler empedans (TVI) ODPBH grubunda anlamlı olarak yüksek, büyük arter elastisite indeksi (BAEI) (C1) ve küçük arter elastisite indeksi (KAEI) (C2) ise anlamlı olarak düşük bulundu (Tablo 4).

**Tablo- 4:** ODPBH ve kontrol grubunda hemodinamik ve arteriyel elastisite ölçümlerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=26)	ODPBH (n=54)	p değeri
SKB (mmHg)	124.5(98-140)	128(99-181)	0.097
DKB (mmHg)	70.96±8.02	75.80±12.27	<b>0.039</b>
OAB (mmHg)	89(70-105)	95(75-155)	<b>0.029</b>
NB (mmHg)	52.5(30-67)	51(37-88)	0.789
NH (vuru/dk)	76.88±8.50	73.54±11.58	0.181
CO (l/dk)	5.60±0.82	5.41±0.69	0.275
CI (l/dk/m <sup>2</sup> )	3.07±0.32	2.97±0.33	0.223
SVR (dyne.sn.cm-5)	1088.92±221.18	1400±407.43	<b>&lt;0.001</b>
TVI (dyne.sn.cm-5)	120.5(69-189)	149.5(82-291)	<b>0.012</b>
BAEİ (ml/mmHg×10)	14.77±5	12.44±4.23	<b>0.033</b>
KAEİ (ml/mmHg×100)	6.45(2.8-15.7)	4.9(1.6-11.8)	<b>0.013</b>

Kısaltmalar: SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, OAB:Ortalama arter basıncı, NB:Nabız basıncı, NH.Nabız hızı, CO:Tahmini kardiyak output, CI:Tahmini kardiyak indeks, SVR: sistemik vasküler rezistans, TVI: Total vasküler empedans, BAEİ: Büyük arter elastisite indeksi, KAEİ: Küçük arter elastisite indeksi

ODPBH grubu kendi içinde HT varlığına göre ODPBH (HT+) ve ODPBH (HT-) grup olarak ikiye bölündüğünde gruplar arası klinik, biyokimyasal ve hemodinamik ölçümler tablo 4-6'da sunuldu. Cinsiyet dağılımı ve ailede KAH öyküsü gruplar arasında benzerdi. ODPBH (HT+) da yaş ortalaması kontrol ve ODPBH (HT-) ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.001). Kontrol grubunda sigara kullanım oranı ODPBH (HT+) ve ODPBH (HT-) ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti(p değeri sırasıyla 0.002 ve 0.016). Kontrol grubunda ODPBH (HT-) ile karşılaştırıldığında VKİ ve bel çevresi ölçümleri daha yüksekti (p değeri sırasıyla 0.038 ve 0.005). ODPBH (HT+) ODPBH (HT-) ile karşılaştırıldığında VKİ ve bel çevresi ölçümleri daha yüksek bulundu (p değeri sırasıyla 0.002 ve 0.003). Kontrol ve ODPBH (HT+) arasında fark saptanmadı (Tablo 5).

**Tablo- 5:** Kontrol, ODPBH (HT+) ve ODPBH (HT-) arasında klinik özelliklerin karşılaştırılması

	Kontrol n=26	ODPBH (HT-) n=31	ODPBH (HT+) n=23	p değeri
Yaş(yıl)	35(24-53)	28(19-64)	44(29-68) <sup>a,c</sup>	<0.001
Cinsiyet (E/K)	13/13	10/21	7/16	0.274
KAH öyküsü n(%)	6(23.10)	11(36.70)	8(36.40)	0.486
Bel (cm)	90.50(66-121)	76(63-100) <sup>b</sup>	91(74-111) <sup>c</sup>	0.003
VKi (kg/m <sup>2</sup> )	27.11(19.14-40.23)	23.44(17.99-36.09) <sup>b</sup>	28.38(21.22-42.06) <sup>c</sup>	0.003
Sigara n(%)	19(73.10)	9(29) <sup>b</sup>	8(34.80) <sup>a</sup>	0.002

a: ODPBH (HT+) kontrol grubu ile karşılaştırıldı b: ODPBH (HT-) kontrol grubu ile karşılaştırıldı c: ODPBH (HT+) ,ODPBH (HT-) ile karşılaştırıldı

Gruplar arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması Tablo 6'da özetlendi. Kan üre, ürik asit, kalsiyum, fosfor, 25 OH Vitamin D, Total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit düzeyi arasında gruplar arasında fark saptanmadı. ODPBH (HT+) grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında glukoz düzeyi yüksek, kreatinin ve eGFR değerleri düşük olarak bulundu (p değeri sırasıyla 0.034, 0.004 ve <0.001). ODPBH (HT-) grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında eGFR ve PTH düzeyi daha düşük olarak bulundu (p değeri sırasıyla 0.004 ve 0.032). ODPBH (HT+), ODPBH (HT-) ile karşılaştırıldığında PTH ve HDL kolesterol düzeyleri daha düşük bulundu (p değeri sırasıyla 0.016 ve 0.020). FGF23 düzeyi ODPBH (HT+) ve ODPBH (HT-) gruplarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin olarak daha yüksekti (p<0.001). ODPBH (HT+) ve ODPBH (HT-) arasında FGF23 düzeyi açısından fark saptanmadı (Tablo 6).



**Tablo-6:** Kontrol, ODPBH (HT+) ve ODPBH (HT-) arasında biyokimyasal parametrelerin ve FGF23 düzeyinin karşılaştırılması

	Kontrol n=26	ODPBH (HT-) n=31	ODPBH (HT+) n=23	p değeri
Glukoz . (mg/dL)	84.35±6.87	85.68±9.90	90.39±6.65 <sup>a</sup>	<b>0.029</b>
Üre . (mg/dL)	24(14-49)	27(17-48)	32(18-50)	0.132
Kreatinin(mg/dL)	0.70(0.50-0.90)	0.70(0.60-1.30)	0.80(0.60-1.20) <sup>a</sup>	<b>0.021</b>
eGFR(ml/dak/1,73 m2)	116.92±12.80	104.35±16.79 <sup>b</sup>	95.91±11.97 <sup>a</sup>	<b>&lt;0.001</b>
Ürik asit (mg/dL)	3.95(1.70-6.50)	3.80(1.60-7.90)	4.30(1.80-6.90)	0.437
Kalsiyum (mg/dL)	9.40(8.90-10.00)	9.60(8.50-10.50)	9.50(8.10-10.60)	0.705
Fosfor (mg/dL)	3.25(2.00-4.00)	3.30(2.90-4.30)	3.50(2.90-4.30)	0.103
25 OH Vit D (ng/mL)	14.75(4.71-35.98)	14.07(3.26-30.39)	12.92(4.06-176.60)	0.628
PTH (pg/mL)	63.60(27.90-233)	50(17-148.20) <sup>b</sup>	71.20(38-133) <sup>c</sup>	<b>0.025</b>
Total kolesterol (mg/dL)	192.50(108-235)	189(130-294)	200(136-313)	0.161
HDL Kolesterol (mg/dL)	48.50±13.27	52.81±12.90	43.48±9.48 <sup>c</sup>	<b>0.024</b>
LDL kolesterol (mg/dL)	120(61-162)	113(64-183)	125(86-234)	0.164
Trigliserid (mg/dL)	85(36-493)	100(31-511)	120(64-400)	0.059
FGF23 (RU/ml)	39.8(4-82.6)	423.4(65.3-1770)	333(60.4-927.7)	<b>&lt;0.001</b>

a: ODPBH(HT+) kontrol grubu ile karşılaştırıldı b: ODPBH(HT-) kontrol grubu ile karşılaştırıldı c: ODPB H(HT+) ,ODPBH(HT-) ile karşılaştırıldı

Gruplar arasında hemodinamik ve arteriyel sertlik ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 7'de sunuldu. Sistolik ve diyastolik kan basıncı, nabız basıncı, nabız dakika sayısı, CO, CI, BAEİ (C1) ölçümlerinde gruplar arasında fark saptanmadı. ODPBH (HT+) grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortalama arter basıncı ve SVR daha yüksek (p değeri sırasıyla 0.005 ve 0.002) bulundu. BAEİ (C1) ve KAEİ (C2) ölçümlerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark saptanmadı (p değeri sırasıyla 0.327 ve 0.241). ODPBH (HT-) grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SVR ve TVI daha yüksek bulundu (p değeri sırasıyla 0.001ve 0.028). KAEİ (C2) ölçümleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük (p

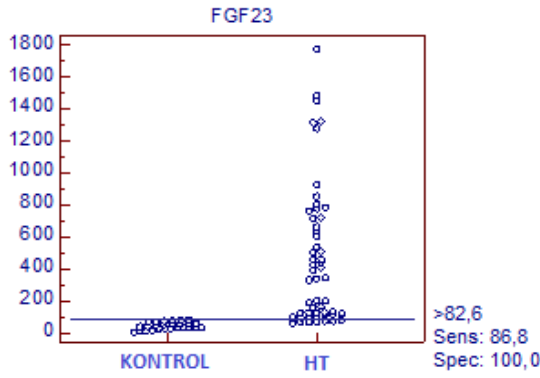
değeri 0.023) bulundu. LAEİ (C1) ölçümlerinde fark saptanmadı (p değeri 0.09) (Tablo 7).

**Tablo- 7:**Kontrol, ODPBH (HT+) ve ODPBH (HT-) arasında hemodinamik ve arteriyel elastisite ölçümlerinin karşılaştırılması

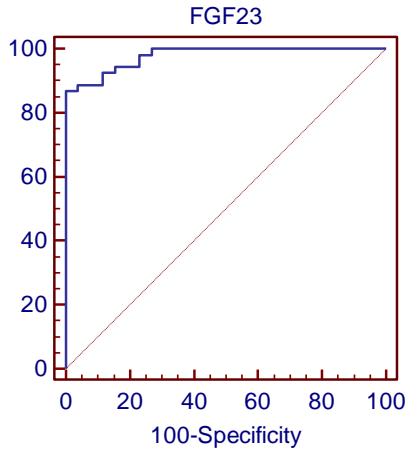
	Kontrol n=26	ODPBH(HT-) n=31	ODPBH(HT+) n=23	p değeri
SKB (mmHg)	123.38±11.45	126.90±13.03	133.65±19.59	0.055
DKB (mmHg)	70.50(51-84)	74(52-94)	76(61-101)	0.134
OAB (mmHg)	89.46±8.98	92.94±9.56	100.87±17.31 <sup>a</sup>	<b>0.005</b>
NB (mmHg)	52.50(30-67)	50(40-88)	53(37-80)	0.594
NH (vuru/dk)	76.88±8.50	75.61±11.09	70.74±10.91	0.095
CO (l/dk)	5.60±0.82	5.36±0.72	5.48±0.67	0.458
CI (l/dk/m <sup>2</sup> )	3.07±0.32	3.05±0.33	2.87±0.29	0.069
SVR(dyne.sn.cm-5)	1091(525-1692)	1332(516-2414) <sup>b</sup>	1389(781-2141) <sup>a</sup>	<b>0.001</b>
TVI(dyne.sn.cm-5)	126.35±34.03	158.26±53.45 <sup>b</sup>	149.83±43.37	<b>0.029</b>
BAEİ(ml/mmHg×10)	14.77±5	12.14±4.26	12.84±4.25	0.090
KAEİ(ml/mmHg×100)	6.45(2.8-15.7)	4.9(1.6-10.2) <sup>b</sup>	4.9(1.8-11.8)	<b>0.023</b>

a: ODPBH (HT+) kontrol grubu ile karşılaştırıldı b: ODPBH (HT-) kontrol grubu ile karşılaştırıldı c: ODPBH (HT+) ,ODPBH (HT-) ile karşılaştırıldı

FGF 23 için kesim noktası değerinin belirlenmesi için yapılan ROC (receiver operating characteristics) analizi sonucunda ilgili değer FGF 23 >82.6 (eğri altında kalan alan = 0.978, p<0.001) olarak belirlenmiş olup bu değere ait duyarlılık değeri %86.79 ve tanımlayıcılık değeri %100 olarak bulunmuştur. Kontrol ve ODPBH (HT+) grubunun ilgili kesim noktası değerine göre dağılımı ve Roc eğrisi grafikleri sırasıyla grafik 1 ve grafik 2' de verilmiştir.



**Grafik- 1:** Kontrol ve Hipertansiyon grubunun FGF23' e ait kesim noktası değerine göre dağılımı



**Grafik -2:** FGF23' e ait kesim noktası değerine göre ROC eğrisi.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

ODPBH'nda en önemli morbidite ve mortalite nedeni KV hastalıklardır (3, 16). Artmış KV riski açıklamaya yönelik birçok hipotez öne sürülmekle birlikte etyopatogenez net değildir. Çalışmamızda FGF23 düzeyinin erken evre ODPBH'nda kalsiyum-fosfor metabolizması normal iken belirgin olarak yükseldiği ve arteriyel sertlik ölçümlerinin de bozulduğu görülmüştür. Normotansif ODPB hastalarında arteriyel sertliğin göstergesi olan KAEİ (C2)'nin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında azaldığı görüldü. Fakat hipertansif hastalarda KAEİ (C2) kontrol grubu ile benzer bulundu. Tüm çalışma grubunda FGF23 düzeyi ile KAEİ (C2) arasındaki negatif korelasyon vardı ama ODPBH grubunda bu ilişki gösterilemedi.

ODPBH'nda hastalığın erken döneminde (yani hastalar normotansif, böbrek fonksiyonları stabil iken) klasik KV risk faktörlerinden bağımsız olarak SVH, biventriküler disfonksiyon, ED gibi KV anormalliklerin arttığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (21, 53, 58, 59). Bu patolojileri açıklamaya yönelik; hastalığın erken dönemde artmış sistemik ve lokal RAS aktivasyonu, insülin direnci ve vasküler yatakta PKD1 ve PKD2 gen ürünlerinin defektif olması ve buna bağlı anormallikler öne sürülen hipotezler olmakla birlikte hiçbiri kanıtlanamamıştır. Örneğin böbreklerde kist basısına bağlı sistemik RAS aktivasyonu ve buna bağlı KV anormallikler önemli mekanizmalar olmakla birlikte (16) Doulton ve ark (60) yaptıkları randomize çift kör çalışmada ODPBH'nda sistemik RAS aktivasyonunun hormonal bulgularını saptayamadılar. ODPBH'nda artmış insülin direnci ile SVH arasında, diğer SVH risk faktörleri de dikkate alındığında bağımsız ilişki olduğu gösterilmiştir (61). Menon ve ark (62) ise 154 hastayı içeren kesitsel çalışmalarında farklı evredeki ODPBH'nda, insülin direncinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı artış olmadığını bildirdiler. Bu bulgular ODPBH'nda görülen KV anormallikleri açıklamada öne sürülen bu mekanizmaların yetersiz olduğunu göstermektedir.

Son yıllarda temelde fosfor metabolizmasını düzenleyen bir hormon olan ve KV risk belirteçleri arasında kabul edilen FGF23'ün direkt olarak KV

anormalliklerden sorumlu bir faktör olduğu net olarak ortaya konmuştur (46, 49, 50, 63). KBH'nda ve normal popülasyonda KV mortalite ile FGF23 arasında bağımsız direkt ilişki olduğu bilinmektedir (47, 63, 64). KBH'nda artmış fosfor düzeyi ile KV mortalite arasındaki ilişkiden büyük ölçüde FGF23'ün sorumlu olduğu öne sürülmüştür (63). FGF23 ile ilişkili artmış KV mortalitenin, diyastolik disfonksiyon, aritmiler ve ani kardiyak ölümlerden sorumlu olan SVH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (49, 65). Gutierrez ve ark (65) normal popülasyonla karşılaştırdıklarında KBH olan hastalarda FGF23'ün diğer faktörlerden bağımsız olarak SVH ve sol ventrikül kas kitlesi ile ilişkisini bildirmişlerdir. Farelere intravenöz ve intravenriküler FGF23 enjekte edildiğinde SVH oluştuğu ve anti FGF23 ile SVH'nin geriletildiği gözlemlenmiştir (49). FGF23 kardiyak miyositlerde bu etkisini, sıvı yüklenmesinde veya kalbin art yükünün arttığı patolojik durumlarda aktive olan mitogen-activated protein kinases (MAPK) yoluyla gösterir. Bu yolak; miyositlerde apoptozise, ekstrasellüler matrikste artışa ve kardiyak miyositlerde hipertrofiye neden olur. Aerobik egzersiz veya gebelikte görülen hipertrofide ise phosphoinositide-3-kinase–Akt (PI3K-Akt) yoluyla aktive olur. PI3K-Akt aktivasyonu ekstrasellüler matriks artışı veya miyosit apoptozisine neden olmaz (46, 49).

Ortalama GFR düzeyleri 42 mL/dk olan 3072 hastanın ekokardiyografi ile prospektif izlemlerinde FGF23 düzeyleri ile sol ventrikül kas kitlesi arasında pozitif ilişki olduğu görülmüştür (48). KBH erken döneminde 4-5 kat artan FGF23 diyaliz tedavisi gören hastalarda 1000 kata kadar yükselebilmektedir (49). KBH popülasyonunda 327644 hastayı içeren büyük bir metaanalizde PTH ve kalsiyum ile KV mortalite arasında ilişkinin zayıf olduğu ve fosfor düzeyinin ise KV mortaliteyi hafif düzeyde arttırdığı bulundu (66). Bu bulgular FGF23'ün KBH görülen anormal kalsiyum fosfor metabolizmasının bir göstergesi olmadığını desteklemektedir. İsakova ve ark (47) FGF23'ün KV mortalite ile beraber SDBY'ne ilerleyişte bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Mirza ve ark (50) FGF23 düzeyi ile ED ve çalışmamızda kullandığımız nabız kontur analizi ile elde ettikleri arteriyel sertlik ölçümleri arasında pozitif ilişkiyi göstermişlerdir. Bu bulgular bize KBH

ve ODPBH gibi klasik veya konvansiyonel KV risk faktörleri ile açıklanamayan artmış KV olay sıklığında FGF23 gibi hormonların rol alabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda yaş, VKİ, bel çevresi, ailede koroner arter hastalığı öyküsü, LDL ve HDL kolesterol, trigliserit açlık kan şekeri ve kreatinin düzeyleri gibi klasik KV risk faktörleri hasta ve kontrol grubunda benzer bulunurken sigara kullanım oranı kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Benzer hatta sigara kullanımı nedeni ile kontrol grubunda artmış KV risk faktörlerine rağmen özellikle ODPH (HT-) grubunda KAEİ (C2) ölçümlerinin düşük olması etyolojide farklı faktörleri akla getirmektedir. FGF23 düzeyinin tüm hasta grubunda ve ODPH (HT-), ODPH (HT+) gruplarında yüksek çıkması böbrek fonksiyonları korunmuş ODPBH'nda görülen KV anormallikleri açıklayabilir.

ODPBH multisistemik bir hastalık olup PKD1 ve PKD2 gen ürünü yaygın olarak birçok dokuda eksprese edilmektedir. Örneğin vasküler düz kas hücrelerinin yanında osteosit ve osteoblastlarda da defektif gen ürünü eksprese edildiği gösterilmiştir (55, 67). Pavik ve ark(56) 100 ODPBH 46 KBH ve 20 sağlıklı kontrol grubunu içeren çalışmalarında FGF23 düzeyini ODPBH grubunda anlamlı olarak yüksek saptamışlardır. Bu çalışmada ODPBH olan grupta böbrek fonksiyonlarının ve kalsiyum/fosfor metabolizmasının normal olmasına rağmen belirgin olarak artmış FGF23 düzeyi, kemik hücrelerindeki PKD1 veya 2 mutasyonu ile ilişkili olabilir (56). FGF23 böbrekte fosfatürik etkisini klotho reseptörü aracılığı ile, vasküler yatakta ve kalpte etkilerini ise klotho koreseptöründen bağımsız olarak hücre içi sinyal iletimini uyararak sağlamaktadır. Pavik ve ark (68) yeni yayınladıkları çalışmalarında ODPBH'nda klotho serum düzeyinin diğer hipofosfatemik raşitizm gibi FGF23 fazlalığı ile ilişkili hastalıklarla karşılaştırdıklarında daha düşük olduğunu gösterdiler. Bu bulgu ODPBH'nda böbreklerde kistlere bağlı klotho ekspresyonunun azalması ve böbrekte FGF23 direnci nedeni ile serum FGF23 düzeyinin yüksek olmasına neden olabilir. Çalışmamızda kullandığımız Immotopics FGF23 testi FGF23'e ait c-terminal uçlarını tanıdığından PTH ölçümlerinde olduğu gibi biyolojik olarak inaktif FGF 23 ölçümleri ile yüksek sonuçlar verebilir. Pavik ve ark (56) Kainos

yöntemiyle çalıştıkları biyolojik aktif FGF23 düzeylerini ODPBH'da yüksek bulduklarını açıkladılar.

ODPBH da artmış FGF23 düzeyine rağmen fosfor düzeyinin normal olması, fakat KV risk faktörlerinin yokluğunda bile SVH gibi kardiyak anormalliklerin bulunması bu hasta grubunda FGF23'ün klotho reseptöründen bağımsız olarak SVH'ne neden olabileceğini düşündürmektedir. Bu önemli hipotezin en önemli eksiği dolaşımdaki klotho düzeyi ile transmembran klotho ilişkisinin net olmaması ve in vivo klotho düzeyini değerlendiren kitlerin geniş ölçekli farklı çalışmalarla henüz doğrulanmamasıdır (63). Vasküler yatakta FGF23, etkilerini klotho koreseptöründen bağımsız olarak göstermektedir (46).

Bildiğimiz kadarıyla ODPBH'nda FGF23 düzeyi ile vasküler veya kardiyak anormallikleri araştıran çalışma şimdiye kadar yayınlanmamıştır. Çalışmamızda henüz böbrek fonksiyonları(Hasta grubunda ortalama kreatin düzeyi 0.75 mg/dL ve eGFR hızı 100 mL/dk) ve kalsiyum fosfor metabolizması bozulmamış stabil ODPBH'nda FGF23 düzeyi ile vasküler anormallikleri global olarak değerlendiren ve ED ile SVH hakkında dolaylı bilgi sağlayan arteriyel elastisite ölçümlerini karşılaştırdık. Arteriyel sertlik ölçümlerinde kullanılan (PWV, AI, BAEİ, KAEİ vb..) farklı yöntemlerin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir. Artmış arteriyel sertlik ile KV mortalite ilişkisi KBH popülasyonda ortaya konmuştur (28). KBH olmayan popülasyonda da arteriyel sertlik ile KV mortalite ilişkisi gösterilmiştir (28). Çalışmamızda kullandığımız vasküler tonometri ve arteriyel elastisite ölçümü, modifiye Windkessel modeline dayalı olup nabız dalgasının diyastolik iniş konturunun bilgisayar algoritması ile hesaplanmasına dayanır. Büyük kapasitatif arterleri temsil eden C1 ve küçük rezistan arterleri temsil eden C2 ile tanımlanır (29, 30). Çalışmamızda kullandığımız BAEİ (C1) ile SVH ilişkisi bildirilmekle birlikte (69) SVH olan yaşlı hastalarda BAEİ (C1) ile ilişki saptanamadığı da bildirilmiştir (70). Syeda ve ark (34) BAEİ (C1) ve KAEİ (C2)'nin yani periferik rezistan damarlarının kompliyans göstergesi ile ateroskleroz derecesi veya plak yükü arasında negatif korelasyonu göstermişlerdir. Benzer şekilde Fazlıoğlu ve ark (32) KAEİ (C2) ile ateroskleroz ilişkisini göstermişlerdir. Biz

de yaptığımız kesitsel bir çalışmada böbrek nakli sonrası yani KV riskin hemodiyaliz hastaları ile karşılaştırıldığında azaldığı hasta grubunda BAEİ (C1) ve KAEİ (C2) ölçümlerinin hemodiyaliz hastalarına göre belirgin olarak düzeldiğini gösterdik (71).

Çalışmamızda artmış FGF23 düzeyi ile birlikte ODPBH'nın erken döneminde KV risk faktörleri sağlıklı kontrol grubu ile benzer veya artmışken (sigara kullanım oranı) arteriyel sertlik ölçümlerinin ( BAEİ, KAEİ) bozulması etyolojide FGF23'ün sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Hipertansif ODPBH'nda arteriyel sertlik ölçümlerinin artmış FGF23 düzeyine rağmen kontrol grubu ile benzer olması ise bu hastalarda yüksek oranda RAS blokeri kullanımına bağlı olabilir. RAS blokerlerinin arteriyel sertlik üzerine olumlu etkileri antihipertansif etkilerinden bağımsız olarak gösterilmiştir (72).

Çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı faktörü, nabız kontür analizinin noninvaziv yöntemlerle yapılmasıdır. İnvaziv yöntemlerle arteriyel sertliğin değerlendirilmesi daha güvenilir sonuçlar verdiği bilinmektedir (29). Endotel fonksiyonları, daha güvenilir bir yöntem olan akıma bağlı vazodilatasyon tekniği ile noninvaziv olarak değerlendirilebilir. Bu işlem öncesinde, çeşitli ilaçların alınması ve egzersiz yapılması, kafeinli, aşırı yağlı yiyecekler ve C vitamini alınmasından etkilenmesi, işlemin uzun zaman alması ve brakial arter USG' inin operatör bağımlılığı işlemin kullanımını kısıtlamaktadır (32).

Sonuç olarak çalışmamızda erken evre ODPBH'nda FGF23 düzeyinin tam olarak bilinmeyen mekanizmalarla belirgin olarak yükseldiği gösterilmiştir. Bunun yanında önemli bir KV risk faktörü olan arteriyel sertliğin arttığı da gösterilmekle birlikte FGF23 ilişkisi net olarak gösterilememiştir. ODPBH'nda klasik KV risk faktörleri ile açıklanamayan KV olay sıklığındaki artışın nedeni artmış FGF23 düzeyi olabilir. ODPBH'nda FGF23 düzeyi ile vasküler patoloji ilişkisi daha geniş ve sofistike yöntemlerle araştırılmalıdır. FGF23 gelecek yıllarda ODPBH'nda KV risklerin azaltılmasında tedavi hedefi olabilir.



## KAYNAKLAR

1. Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2008;359:1477-85.
2. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 1993;329:332-42.
3. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet.* 2007;369:1287-301.
4. Wilson PD. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2004;350:151-64.
5. Igarashi P, Somlo S. Polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1371-3.
6. Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int.* 2009;76:149-68.
7. Rossetti S, Chauveau D, Kubly V, et al. Association of mutation position in polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene and development of a vascular phenotype. *Lancet.* 2003;361:2196-201.
8. Reeders ST. Multilocus polycystic disease. *Nat Genet.* 1992;1:235-7.
9. Moser M, Pscherer A, Roth C, et al. Enhanced apoptotic cell death of renal epithelial cells in mice lacking transcription factor AP-2beta. *Genes Dev.* 1997;11:1938-48.
10. Sweeney WE, Chen Y, Nakanishi K, Frost P, Avner ED. Treatment of polycystic kidney disease with a novel tyrosine kinase inhibitor. *Kidney Int.* 2000;57:33-40.
11. Murcia NS, Sweeney WE, Jr., Avner ED. New insights into the molecular pathophysiology of polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 1999;55:1187-97.
12. Perrone RD. Extrarenal manifestations of ADPKD. *Kidney Int.* 1997;51:2022-36.
13. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA. Intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: how to diagnose and who to screen. *Am J Kidney Dis.* 1993;22:526-31.
14. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2011;10:626-36.
15. Hossack KF, Moreno CA, Vanway CW, Burdick DC. Frequency of cardiac contusion in nonpenetrating chest injury. *Am J Cardiol.* 1988;61:391-4.
16. Ecker T, Schrier RW. Cardiovascular abnormalities in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5:221-8.
17. Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD, Masoumi A, Schrier RW. Increased left ventricular mass in children with autosomal dominant polycystic kidney disease and borderline hypertension. *Kidney Int.* 2008;74:1192-6.

18. Milutinovic J, Fialkow PJ, Agodoa LY, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: symptoms and clinical findings. *Q J Med.* 1984;53:511-22.
19. Gabow PA, Ikle DW, Holmes JH. Polycystic kidney disease: prospective analysis of nonazotemic patients and family members. *Ann Intern Med.* 1984;101:238-47.
20. Ecker T, Schrier RW. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: early occurrence and unique aspects. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:194-200.
21. Wang D, Iversen J, Strandgaard S. Endothelium-dependent relaxation of small resistance vessels is impaired in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:1371-6.
22. Giusti R, Neri M, Angelini D, et al. Plasma concentration of endothelin and arterial pressure in patients with ADPKD. *Contrib Nephrol.* 1995;115:118-21.
23. Ecker T, Edelstein CL, Chapman AB, et al. Reversal of left ventricular hypertrophy with angiotensin converting enzyme inhibition in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:1113-6.
24. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on progression of advanced polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;67:265-71.
25. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1986;315:1046-51.
26. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Tang EH, Feletou M. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol (Oxf).* 2009;196:193-222.
27. London GM. Cardiovascular calcifications in uremic patients: clinical impact on cardiovascular function. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:S305-9.
28. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Arterial stiffness in renal patients: an update. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:965-77.
29. DeLoach SS, Townsend RR. Vascular stiffness: its measurement and significance for epidemiologic and outcome studies. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:184-92.
30. Glasser SP, Arnett DK, McVeigh GE, et al. Vascular compliance and cardiovascular disease: a risk factor or a marker? *Am J Hypertens.* 1997;10:1175-89.
31. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:554-66.
32. Fazlioglu M, Senturk T, Kumbay E, et al. Small arterial elasticity predicts the extent of coronary artery disease: Relationship with serum uric acid. *Atherosclerosis.* 2009;202:200-4.

33. McVeigh GE, Burns DE, Finkelstein SM, et al. Reduced vascular compliance as a marker for essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1991;4:245-51.
34. Syeda B, Gottsauner-Wolf M, Denk S, et al. Arterial compliance: a diagnostic marker for atherosclerotic plaque burden? *Am J Hypertens.* 2003;16:356-62.
35. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2001;37:1236-41.
36. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation.* 1999;99:2434-9.
37. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation.* 2001;103:987-92.
38. Heffernan KS, Kuvin JT, Sarnak MJ, et al. Peripheral augmentation index and vascular inflammation in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:2515-21.
39. Kesoi I, Sagi B, Toth OI, et al. Different effect of IgA nephropathy and polycystic kidney disease on arterial stiffness. *Kidney Blood Press Res.* 2011;34:158-66.
40. Prie D, Friedlander G. Genetic disorders of renal phosphate transport. *N Engl J Med.* 2010;362:2399-409.
41. Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, et al. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med.* 2003;348:1656-63.
42. Stubbs JR, Liu S, Tang W, et al. Role of hyperphosphatemia and 1,25-dihydroxyvitamin D in vascular calcification and mortality in fibroblastic growth factor 23 null mice. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2116-24.
43. Alon US. Clinical practice. Fibroblast growth factor (FGF)23: a new hormone. *Eur J Pediatr.* 2011;170:545-54.
44. Gupta A, Winer K, Econs MJ, Marx SJ, Collins MT. FGF-23 is elevated by chronic hyperphosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4489-92.
45. Ito N, Fukumoto S, Takeuchi Y, et al. Effect of acute changes of serum phosphate on fibroblast growth factor (FGF)23 levels in humans. *J Bone Miner Metab.* 2007;25:419-22.
46. Faul C. Fibroblast growth factor 23 and the heart. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012;21:369-75.
47. Isakova T, Xie H, Yang W, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA.* 2011;305:2432-9.
48. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2008;359:584-92.
49. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011;121:4393-408.

50. Mirza MA, Larsson A, Lind L, Larsson TE. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis*. 2009;205:385-90.
51. Mirza MA, Larsson A, Melhus H, Lind L, Larsson TE. Serum intact FGF23 associate with left ventricular mass, hypertrophy and geometry in an elderly population. *Atherosclerosis*. 2009;207:546-51.
52. Donate-Correa J, Mora-Fernandez C, Martinez-Sanz R, et al. Expression of FGF23/KLOTHO system in human vascular tissue. *Int J Cardiol*. 2011.
53. Kocaman O, Oflaz H, Yekeler E, et al. Endothelial dysfunction and increased carotid intima-media thickness in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:854-60.
54. Turkmen K, Oflaz H, Uslu B, et al. Coronary flow velocity reserve and carotid intima media thickness in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: from impaired tubules to impaired carotid and coronary arteries. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:986-91.
55. Xiao Z, Zhang S, Mahlios J, et al. Cilia-like structures and polycystin-1 in osteoblasts/osteocytes and associated abnormalities in skeletogenesis and Runx2 expression. *J Biol Chem*. 2006;281:30884-95.
56. Pavik I, Jaeger P, Kistler AD, et al. Patients with autosomal dominant polycystic kidney disease have elevated fibroblast growth factor 23 levels and a renal leak of phosphate. *Kidney Int*. 2011;79:234-40.
57. Ravine D, Gibson RN, Walker RG, et al. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet*. 1994;343:824-7.
58. Oflaz H, Alisir S, Buyukaydin B, et al. Biventricular diastolic dysfunction in patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2005;68:2244-9.
59. Bardaji A, Veal AM, Gutierrez C, et al. Left ventricular mass and diastolic function in normotensive young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32:970-5.
60. Doulton TW, Saggarr-Malik AK, He FJ, et al. The effect of sodium and angiotensin-converting enzyme inhibition on the classic circulating renin-angiotensin system in autosomal-dominant polycystic kidney disease patients. *J Hypertens*. 2006;24:939-45.
61. Lumiaho A, Pihlajamaki J, Hartikainen J, et al. Insulin resistance is related to left ventricular hypertrophy in patients with polycystic kidney disease type 1. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(6):1219-24.
62. Menon V, Rudym D, Chandra P, et al. Inflammation, oxidative stress, and insulin resistance in polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:7-13.
63. Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1427-35.
64. Parker BD, Schurgers LJ, Brandenburg VM, et al. The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with

- mortality in coronary artery disease: the Heart and Soul Study. *Ann Intern Med.* 2010;152:640-8.
65. Gutierrez OM, Januzzi JL, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation.* 2009;119:2545-52.
  66. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011;305:1119-27.
  67. Griffin MD, Torres VE, Grande JP, Kumar R. Vascular expression of polycystin. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8:616-26.
  68. Pavik I, Jaeger P, Ebner L, et al. Soluble klotho and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:248-57.
  69. Cernes R, Peer M, Boaz M, et al. Relation of arterial properties to left ventricular hypertrophy in hypertensive adults: focus on gender-related differences. *Angiology.* 2010;61:510-5.
  70. Rosendorff C, Go O, Schmeidler J, Silverman JM, Beerli MS. Correlation of arterial blood pressure and compliance with left ventricular structure and function in the very elderly. *J Am Soc Hypertens.* 2012;6:48-55.
  71. Yildiz A, Fazlioglu M, Ersoy A, et al. Arterial elasticity measurement in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2007;39:1455-7.
  72. Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness and the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2004;5:102-8.

## TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları ve Nefroloji uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen, başta anabilim dalı başkanımız olan Prof. Dr. Mustafa YURTKURAN olmak üzere Prof. Dr. Kamil DİLEK, Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜLÜ, Prof. Dr. Mahmut YAVUZ ve Prof. Dr. Alparslan ERSOY'a; tezimin yapım aşamasında büyük emeği geçen Dr. Burak ASİLTAŐ, Dr Selda DOĐAN'a Kardiyoloji ve Biyokimya A.B.D'nin değerli öğretim üyeleri Prof.Dr Sümeyye GÜLLÜLÜ ve Prof Dr. Emre SARANDÖL'e istatistik aşamasında desteğini esirgemeyen Dr. Gökhan Ocakođlu'na birlikte çalıştđım sevgili arkadaşlarım Dr. Bülent GÜL, Dr. Nimet AKTAŐ, Dr. Ayőegül ORUÇ ve Dr. Emel IŐILTAŐ'a ayrıca beraber çalıştđımız başta hemodiyaliz ünitesinin fedakar baş hemőiresi Kadriye ÇİÇEK olmak üzere tüm doktor arkadaşlara, hemőirelerimize, personelimize, ve kliniğimizde görev almıő tüm çalışanlara Her zaman desteklerini esirgemeyen ve tüm zorluklara göğüs germemi sağlayan, düşünceli ve özverili olan eşime, yaşam sevincimi arttıran kızım ELİF ve oğlum KEREM'e beni özveriyle yetiőtiren anneme, babama ve kardeőlerime teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

30.11.1976 yılında İSTANBUL'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Beşiktaş'ta lise öğrenimimi Kabataş Erkek Lisesinde tamamladım. Marmara Üniversitesi Fizik bölümüne iki yıl devam ettikten sonra 1995 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde başladığım tıp eğitimini 2001 yılında tamamladım. Aynı yıl uzmanlık sınavını kazanarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.2006 yılında İç Hastalıkları uzmanı oldum. İnegöl ve Şemdilli devlet hastanelerinde mecburi hizmet görevimi yaptım. 2008 yılında Genelkurmay Destek kıtalarında tabip teğmen olarak vatani görevimi tamamladım. 2009 Nisan ayında U.Ü.Tıp.Fak. Nefroloji bilim dalında yan dal eğitimine başladım. Evli ve 2 çocuk babasıyım.