



**HEMODİYALİZ HASTALARI VE BÖBREK TRANSPLANT
HASTALARINDA SERUM FGF-23 VE KLOTHO DÜZEYLERİNİN
İNCELENMESİ**

Ayşe ŞENELMİŞ

**DOKTORA TEZİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

MAYIS 2020



SAĞLIK
BİLİMLERİ
ENSTİTÜSÜ



ONLİNE TEZ SAVUNMA SINAVI BİRFYSEL TUTANAK FORMU
(Pandemi Dönemi)

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

28 / 05 / 2020

Aşağıda adı, soyadı ve programı verilen Enstitünüz öğrencisinin tez savunma sınavı yapılmış olup, sınav sonucu aşağıdadır. Bilgilerinize arz olunur.

Öğrencinin

Adı Soyadı : AYŞE ŞENELMİŞ
Numarası : 148524501
Programı : ☐ Yüksek Lisans ☒ Doktora

Denetçinin

Adı Soyadı : Prof Dr HATİCE PAŞAOĞLU.....

Tezin Adı : Hemodiyaliz hastaları ve Böbrek transplant hastalarında serum FGF23 ve KLOTHO düzeylerinin incelenmesi

SINAV TUTANAĞI

Jürimiz 28/05/2020 tarihinde pandemi (Covid-19) nedeniyle dijital ortamda (Microsoft Teams) toplanıp, yukarıda adı geçen öğrencinin "Hemodiyaliz hastaları ve böbrek transplant hastalarında serum FGF23 ve KLOTHO düzeylerinin incelenmesi" konulu çalışmasını incelemiş, yapılan inceleme ve/veya tez savunması sonunda başarılı olduğu sonucuna varılmıştır.

Jüri Üyesi	Unvanı, Adı-Soyadı	İmzası
Asn.	Prof. Dr. Nesuman Buran	

ENSTİTÜ YÖNETİM KURULU KARARI

Karar No:

Tarih/...../201.....

- ☐ Oy Birliği ile Başarılı ☐ Oy Çoğunluğu ile Başarılı ☐ Oy Birliği ile Başarısız
☐ Oy Çoğunluğu ile Başarısız ☐ Düzeltme (.....tarihine kadar ek süre verilmiştir)

Yukarıda adı geçen öğrenci, jüri üyelerinin tutanaklarının incelenmesi sonucunda ☐ BAŞARILI / ☐ BAŞARISIZ bulunmuştur.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN
Enstitü Müdürü

ACIKLAMA:

- Tez savunma sınavı, tez çalışmasının sunulması ve bunu izleyen soru-cevap bölümünden oluşur ve öğretim elemanları, lisansüstü öğrenciler ile alanın uzmanlarından oluşan dinleyicilerin katılımına açık ortamlarda gerçekleştirilir. (M34/6)
- Tezi hakkında düzeltme kararı verilen yüksek lisans öğrencisi, en geç üç ay, doktora öğrencisi en geç altı ay içinde gerekli düzeltmeleri yaparak aynı jüri önünde tezini yeniden savunur. (M34/8-M21/5)
- Tez savunma sınavının muhakkak kayıt altına alınması, yapılan kayda ilişkin CD'nin, Enstitümüze gönderilmesi gerekmektedir. Kaydın gönderilmemesi halinde savunma sınavı geçersiz sayılacaktır.



SAĞLIK
BİLİMLERİ
ENSTİTÜSÜ



ONLİNE TEZ SAVUNMA SINAVI BİREYSEL TUTANAK FORMU
(Pandemi Dönemi)

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

28 / 05 /2020

Aşağıda adı, soyadı ve programı verilen Enstitünüz öğrencisinin tez savunma sınavı yapılmış olup, sınav sonucu aşağıdadır. Bilgilerinize arz olunur.

Öğrencinin

Adı Soyadı : AYŞE ŞENELMİŞ
Numarası : 148524501
Programı : ☐ Yüksek Lisans ☒ Doktora

Danışmanın

Adı Soyadı : Prof Dr HATİCE PAŞAOĞLU

Tezin Adı : Hemodiyaliz hastaları ve böbrek transplant hastalarında serum FGF23 ve KLOTHO düzeylerinin incelenmesi

SINAV TUTANAĞI

Jürimiz 28/05/2020 tarihinde pandemi (Covid-19) nedeniyle dijital ortamda (Microsoft Teams) toplanıp, yukarıda adı geçen öğrencinin "Hemodiyaliz hastaları ve böbrek transplant hastalarında serum FGF23 ve KLOTHO düzeylerinin incelenmesi" konulu çalışmasını incelemiş, yapılan inceleme ve/veya tez savunması sonunda başarılı olduğu sonucuna varılmıştır.

Jüri Üyesi	Unvanı, Adı-Soyadı	İmzası
	Prof Dr Hatice Paşaoğlu	

ENSTİTÜ YÖNETİM KURULU KARARI

Karar No:

Tarih :/...../201.....

- ☐ Oy Birliği ile Başarılı ☐ Oy Çokluğu ile Başarılı ☐ Oy Birliği ile Başarısız
☐ Oy Çokluğu ile Başarısız ☐ Düzeltme (.....tarihine kadar ek süre verilmiştir)

Yukarıda adı geçen öğrenci, jüri üyelerinin tutanaklarının incelenmesi sonucunda ☐ BAŞARILI / ☐ BAŞARISIZ bulunmuştur.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN
Enstitü Müdürü

ACIKLAMA:

1. Tez savunma sınavı, tez çalışmasının sunulması ve bunu izleyen soru-cevap bölümünden oluşur ve öğretim elemanları, lisansüstü öğrenciler ile alim uzmanlarından oluşan dinleyicilerin katılımına açık ortamlarda gerçekleştirilir. (M34/6)
2. Tezi hakkında düzeltme kararı verilen yüksek lisans öğrencisi, en geç 10 ay, doktora öğrencisi en geç 15 ay içinde gerekli düzeltmeleri yaparak aynı jüri önünde tezini yeniden savunur. (M34/8-M21/5)
- 3- Tez savunma sınavının sonuçları kayıt altına alınması, yapılan kayda ilişkin CD'nin, Enstitümüzde gönderilmesi zorunludur. Kayıtın gönderilmemesi halinde savunma sınavı geçersiz sayılacaktır.



SAĞLIK
BİLİMLERİ
ENSTİTÜSÜ



ONLINE TEZ SAVUNMA SINAVI BİREYSEL TUTANAK FORMU
(Pandemi Dönemi)

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

..28/ 05 /2020.

Aşağıda adı, soyadı ve programı verilen Enstitünüz öğrencisinin tez savunma sınavı yapılmış olup, sınav sonucu aşağıdadır. Bilgilerinize arz olunur.

Öğrencinin

Adı Soyadı : ...AYŞE ŞENELMİŞ.....
Numarası :
Programı : ☐ Yüksek Lisans ☒ Doktora

Danışmanın

Adı Soyadı : ...HATİCE PAŞAOĞLU.....
Tezin Adı : Hemodiyaliz Hastaları ve Böbrek Transplant hastalarında..Serum FGF 23 ve Klotho düzeylerinin incelenmesi.....

SINAV TUTANAĞI

Jürimiz...28/5/2020...tarihinde dijital ortamda (.....) toplanıp, yukarıda adı geçen öğrencinin. Hemodiyaliz Hastaları ve Böbrek Transplant hastalarında..Serum FGF 23 ve Klotho düzeylerinin incelenmesi konulu çalışmasını incelemiş, yapılan inceleme ve/veya tez savunması sonunda **başarılı/başarısız** olduğu sonucuna varılmıştır.

Jüri Üyesi	Unvanı, Adı-Soyadı	İmzası
	Prof. Dr. Ülver Boztepe Derici	

ENSTİTÜ YÖNETİM KURULU KARARI

Karar No:

Tarih/...../201.....

- ☐ Oy Birliği ile Başarılı ☐ Oy Çokluğu ile Başarılı ☐ Oy Birliği ile Başarısız
☐ Oy Çokluğu ile Başarısız ☐ Düzeltme (.....tarihine kadar ek süre verilmiştir)

Yukarıda adı geçen öğrenci, jüri üyelerinin tutanaklarının incelenmesi sonucunda ☐ BAŞARILI / ☐ BAŞARISIZ bulunmuştur.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN
Enstitü Müdürü

ACIKLAMA:

1. Tez savunma sınavı, tez çalışmasının sunulması ve bunu izleyen soru-cevap bölümünden oluşur ve öğretim elemanları, lisansüstü öğrenciler ile alanın uzmanlarından oluşan dinleyicilerin katılımına açık ortamlarda gerçekleştirilir. (M34/6)
2. Tezi hakkında düzeltme kararı verilen yüksek lisans öğrencisi, en geç üç ay, doktora öğrencisi en geç altı ay içinde gerekli düzeltmeleri yaparak aynı jüri önünde tezini yeniden savunur. (M34/8-M21/5)
- 3- Tez savunma sınavının muhakkak kayıt altına alınması, yapılan kayda ilişkin CD'nin, Enstitümüze gönderilmesi gerekmektedir. Kaydın gönderilmemesi halinde savunma sınavı geçersiz sayılacaktır.



SAĞLIK
BİLİMLERİ
ENSTİTÜSÜ



ONLİNE TEZ SAVUNMA SINAVI BİREYSEL TUTANAK FORMU
(Pandemi Dönemi)

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

28 / 05 / 2020

Aşağıda adı, soyadı ve programı verilen Enstitünüz öğrencisinin tez savunma sınavı yapılmış olup, sınav sonucu aşağıdadır. Bilgilerinize arz olunur.

Öğrencinin

Adı Soyadı : AYŞE ŞENELMİŞ
Numarası : 148524501
Programı : ☐ Yüksek Lisans ☒ Doktora

Danışmanın

Adı Soyadı : Prof Dr HATİCE PAŞAOĞLU.....

Tezin Adı : Hemodiyaliz hastaları ve Böbrek transplant hastalarında serum FGF23 ve KLOTHO düzeylerinin incelenmesi

SINAV TUTANAĞI

Jürimiz 28/05/2020 tarihinde pandemi (Covid-19) nedeniyle dijital ortamda (Microsoft Teams) toplanıp, yukarıda adı geçen öğrencinin "Hemodiyaliz hastaları ve böbrek transplant hastalarında serum FGF23 ve KLOTHO düzeylerinin incelenmesi" konulu çalışmasını incelemiş, yapılan inceleme ve/veya tez savunması sonunda **başarılı** olduğu sonucuna varılmıştır.

Jüri Üyesi	Unvanı, Adı-Soyadı	İmzası
	Prof Dr. Aslıhan GÜRBÜZ	

ENSTİTÜ YÖNETİM KURULU KARARI

Karar No:

Tarih/...../201.....

- ☐ Oy Birliği ile Başarılı ☐ Oy Çokluğu ile Başarılı ☐ Oy Birliği ile Başarısız
☐ Oy Çokluğu ile Başarısız ☐ Düzeltme (.....tarihine kadar ek süre verilmiştir)

Yukarıda adı geçen öğrenci, jüri üyelerinin tutanaklarının incelenmesi sonucunda ☐ BAŞARILI / ☐ BAŞARISIZ bulunmuştur.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN
Enstitü Müdürü

AÇIKLAMA:

1. Tez savunma sınavı, tez çalışmasının sunulması ve bunu izleyen soru-cevap bölümünden oluşur ve öğretim elemanları, lisansüstü öğrenciler ile alanın uzmanlarından oluşan dinleyicilerin katılımına açık ortamlarda gerçekleştirilir. (M34/6)
2. Tezi hakkında düzeltme kararı verilen yüksek lisans öğrencisi, en geç üç ay, doktora öğrencisi en geç altı ay içinde gerekli düzeltmeleri yaparak aynı jüri önünde tezini yeniden savunur. (M34/8-M21/5)
- 3- Tez savunma sınavının muhakkak kayıt altına alınması, yapılan kayda ilişkin CD'nin, Enstitümüze gönderilmesi gerekmektedir. Kaydın gönderilmemesi halinde savunma sınavı geçersiz sayılacaktır.



SAĞLIK
BİLİMLERİ
ENSTİTÜSÜ



ONLİNE TEZ SAVUNMA SINAVI BİREYSEL TUTANAK FORMU
(Pandemi Dönemi)

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

28 / 05 / 2020

Aşağıda adı, soyadı ve programı verilen Enstitünüz öğrencisinin tez savunma sınavı yapılmış olup, sınav sonucu aşağıdadır. Bilgilerinize arz olunur.

Öğrencinin

Adı Soyadı : Ayşe ŞENELMİŞ
Numarası : 148524501
Programı : ☐ Yüksek Lisans ☒ Doktora

Danışmanın

Adı Soyadı : Prof. Dr. Hatice PAŞAOĞLU

Tezin Adı : Hemodiyaliz Hastaları ve Böbrek Transplant Hastalarında Serum FGF-23 ve Klotho Düzeylerinin İncelenmesi

SINAV TUTANAĞI

Jürimiz 28/05/2020 tarihinde dijital ortamda (Microsoft Teams) toplanıp, yukarıda adı geçen öğrencinin "Hemodiyaliz Hastaları ve Böbrek Transplant Hastalarında Serum FGF-23 ve Klotho Düzeylerinin İncelenmesi" konulu çalışmasını incelemiş, yapılan inceleme ve tez savunması sonunda başarılı olduğu sonucuna varılmıştır.

Jüri Üyesi	Unvanı, Adı-Soyadı	İmzası
Üye	Prof. Dr. Erdiç DEVRİM	

ENSTİTÜ YÖNETİM KURULU KARARI

Karar No:

Tarih/...../201.....

- ☐ Oy Birliği ile Başarılı ☐ Oy Çokluğu ile Başarılı ☐ Oy Birliği ile Başarısız
☐ Oy Çokluğu ile Başarısız ☐ Düzeltme (.....tarihine kadar ek süre verilmiştir)

Yukarıda adı geçen öğrenci, jüri üyelerinin tutanaklarının incelenmesi sonucunda ☐ BAŞARILI / ☐ BAŞARISIZ bulunmuştur.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN
Enstitü Müdürü

ACIKLAMA:

- Tez savunma sınavı, tez çalışmasının sunulması ve bunu izleyen soru-cevap bölümünden oluşur ve öğretim elemanları, lisansüstü öğrenciler ile alanın uzmanlarından oluşan dinleyicilerin katılımına açık ortamlarda gerçekleştirilir. (M34/6)
- Tezi hakkında düzeltme kararı verilen yüksek lisans öğrencisi, en geç üç ay, doktora öğrencisi en geç altı ay içinde gerekli düzeltmeleri yaparak aynı jüri önünde tezini yeniden savunur. (M34/8-M21/5)
- Tez savunma sınavının muhakkak kayıt altına alınması, yapılan kayda ilişkin CD'nin, Enstitümüze gönderilmesi gerekmektedir. Kaydın gönderilmemesi halinde savunma sınavı geçersiz sayılacaktır.



SAĞLIK
BİLİMLERİ
ENSTİTÜSÜ

SBE
FORM
14

ONLİNE TEZ SAVUNMA SINAVI BİREYSEL TUTANAK FORMU
(Pandemi Dönemi)

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

28 / 05 /2020

Aşağıda adı, soyadı ve programı verilen Enstitünüz öğrencisinin tez savunma sınavı yapılmış olup, sınav sonucu aşağıdadır. Bilgilerinize arz olunur.

Öğrencinin

Adı Soyadı : AYŞE ŞENELMİŞ
Numarası : 148524501
Programı : ☐ Yüksek Lisans ☒ Doktora

Danışmanın

Adı Soyadı : Prof Dr HATİCE PAŞAOĞLU

Tezin Adı : Hemodiyaliz hastaları ve böbrek transplant hastalarında serum FGF23 ve KLOTHO düzeylerinin incelenmesi

SINAV TUTANAĞI

Jürimiz 28/05/2020 tarihinde pandemi (Covid-19) nedeniyle dijital ortamda (Microsoft Teams) toplanıp, yukarıda adı geçen öğrencinin "Hemodiyaliz hastaları ve böbrek transplant hastalarında serum FGF23 ve KLOTHO düzeylerinin incelenmesi" konulu çalışmasını incelemiş, yapılan inceleme ve/veya tez savunması sonunda **başarılı** olduğu sonucuna varılmıştır.

Jüri Üyesi	Unvanı, Adı-Soyadı	İmzası
	Doç Dr. Cenan Yılmaz	

ENSTİTÜ YÖNETİM KURULU KARARI

Karar No:

Tarih :/...../201.....

- ☐ Oy Birliği ile Başarılı ☐ Oy Çokluğu ile Başarılı ☐ Oy Birliği ile Başarısız
☐ Oy Çokluğu ile Başarısız ☐ Düzeltme (.....tarihine kadar ek süre verilmiştir)

Yukarıda adı geçen öğrenci, jüri üyelerinin tutanaklarının incelenmesi sonucunda ☐ BAŞARILI / ☐ BAŞARISIZ bulunmuştur.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN
Enstitü Müdürü

ACIKLAMA:

- Tez savunma sınavı, tez çalışmasının sunulması ve bunu izleyen soru-cevap bölümünden oluşur ve öğretim elemanları, lisansüstü öğrenciler ile alanın uzmanlarından oluşan dinleyicilerin katılımına açık ortamlarda gerçekleştirilir. (M34/6)
- Tezi hakkında düzeltme kararı verilen yüksek lisans öğrencisi, en geç üç ay, doktora öğrencisi en geç altı ay içinde gerekli düzeltmeleri yaparak aynı jüri önünde tezini yeniden savunur. (M34/8-M21/5)
- Tez savunma sınavının muhakkak kayıt altına alınması, yapılan kayda ilişkin CD'nin, Enstitümüze gönderilmesi gerekmektedir. Kaydın gönderilmemesi halinde savunma sınavı geçersiz sayılacaktır.

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Ayşe ŞENELMİŞ

28 / 05 / 2020

HEMODİYALİZ HASTALARI VE BÖBREK TRANSPLANT HASTALARINDA SERUM
FGF-23 VE KLOTHO DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ
(Doktora Tezi)

Ayşe ŞENELMİŞ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Mayıs 2020

ÖZET

Bu çalışmada hemodiyaliz hasta grubu ve böbrek transplantı yapılmış hasta grubunda FGF-23 ve sKlotho düzeyleri incelendi. Bu amaçla Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz Ünitesi'ne diyaliz için düzenli olarak gelen 60 hemodiyaliz hastası ile böbrek transplantı yapılmış ve Transplantasyon Polikliniği'nde takip edilen 60 böbrek transplant hastası dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak hasta yaş grubu ve demografik özellikleri benzer olan 34 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. iFGF-23 ve cFGF-23 düzeylerinin hemodiyaliz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yükseldiği tespit edildi. Transplant grubunda ise iFGF-23 ve cFGF-23 düzeyleri hemodiyaliz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmekle beraber kontrol grubuna göre hala yüksek seviyelerde ölçüldü. Her iki hasta grubunda, iFGF-23 düzeyleri artarken cFGF-23 düzeylerinin de korale bir şekilde arttığı izlendi. Hemodiyaliz hasta grubunda eGFR seviyeleri düşerken iFGF-23 ve cFGF-23 seviyeleri yükseldi. eGFR ile iFGF-23 arasında korelasyon tespit edildi ancak eGFR ile cFGF-23 arasında korelasyon tespit edilemedi. Hemodiyaliz hastalarında serum Fosfor seviyeler artarken iFGF-23 seviyeleri de arttı ve bu iki parametre arasında pozitif korelasyon bulundu. Hemodiyaliz hastalarında iFGF-23 seviyeleri yükseldikçe iPTH, BUN, Kreatinin seviyelerinin de korale bir şekilde yükseldiği görüldü. Transplant sonrasında iFGF-23 seviyelerinin anlamlı oranda düştüğü izlendi. iFGF-23 seviyeleri ile iPTH seviyeleri arasında pozitif güçlü korelasyon bulundu. Hemodiyaliz grubunda, serum cFGF-23 seviyeleri kontrol grubuna göre yüksekti. cFGF-23 ile iPTH ve Kreatinin seviyeleri arasında pozitif güçlü korelasyon bulundu. Transplant hasta grubunda cFGF-23 seviyelerinin hemodiyaliz hasta grubuna göre düştüğü görüldü. cFGF-23 ile iPTH ve sKlotho arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Hemodiyaliz hasta grubunda sKlotho seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düştüğü izlendi. Transplant hasta grubunda sKlotho düzeyleri hemodiyaliz hasta grubuna göre anlamlı derecede yükseldiği saptandı. sKlotho düzeyi transplant hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. $1,25 (OH)_2 D_3$ düzeyleri transplant hasta grubunda hemodiyaliz hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Bununla birlikte transplant hasta grubuyla kontrol arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Sonuç olarak çalışmamızda böbrek transplantı yapılan hastalarda hemodiyaliz hastalarına göre birçok parametrede önemli ölçüde düzelme olmakla birlikte SHPT'nin etkisinin devam etmekte olduğu görülmektedir. Hemodiyaliz hastalarında iFGF-23'ün, transplant hastalarında cFGF-23'ün prognoza önemli katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Bilim Kodu : 1010
Anahtar Kelimeler : FGF-23, Klotho, Böbrek Transplantı, Hemodiyaliz
Sayfa Adedi : 93
Danışman : Prof. Dr. Hatice PAŞAOĞLU

INVESTIGATION OF SERUM FGF-23 AND KLOTHO LEVELS IN HEMODIALYSIS
PATIENTS AND KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS

(Ph. D. Thesis)

Ayşe ŞENELMİŞ

GAZI UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

May 2020

ABSTRACT

In this study, FGF-23 and sKlotho levels were examined in hemodialysis patient group and kidney transplant patient group. For this purpose, 60 hemodialysis patients who have been followed in Gazi University Faculty of Medicine, Department of Nephrology, Hemodialysis Unit regularly, and 60 kidney transplant patients followed in the Transplantation Outpatient Clinic were included. As control group, 34 healthy individuals with similar age and demographic characteristics were included in the study. It was found that iFGF-23 and cFGF-23 levels increased significantly in hemodialysis group compared to the control group. In the transplant group, iFGF-23 and cFGF-23 levels decreased statistically significantly compared to the hemodialysis group but were still higher than the control group. In both patient groups, cFGF-23 levels increased in correlation with iFGF-23 levels. In hemodialysis patient group, eGFR levels decreased while iFGF-23 and cFGF-23 levels increased. Correlation was detected between eGFR and iFGF-23, but no correlation was found between eGFR and cFGF-23. While serum Phosphorus levels increased in hemodialysis patients, iFGF-23 levels also increased and positive correlation was found between these two parameters. Increase in iFGF-23 levels in hemodialysis patients, correlated with increased levels of iPTH, BUN and Creatinine. It was observed that iFGF-23 levels decreased significantly after transplantation. A positive strong correlation was found between iFGF-23 levels and iPTH levels. In the hemodialysis group, serum cFGF-23 levels were higher than the control group. A positive strong correlation was found between cFGF-23 and iPTH and Creatinine levels. In the transplant patient group, cFGF-23 levels decreased compared to the hemodialysis patient group. A positive correlation was detected between cFGF-23 and iPTH and sKlotho. In hemodialysis patient group, sKlotho levels decreased significantly compared to the control group. In the transplant patient group, sKlotho levels were found to be significantly increased compared to the hemodialysis patient group. Although sKlotho level was lower in the transplant patient group than the control group, there was no statistically significant difference. $1.25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$ levels were found to be significantly higher in the transplant patient group than in the hemodialysis patient group. However, there was no significant difference between the transplant patient group and the control. As a result, in our study, the effect of SHPT is still continuing in patients with renal transplantation, although there is a significant improvement in many parameters compared to hemodialysis patients. We think that iFGF-23 will contribute to prognosis in hemodialysis patients and cFGF-23 in transplant patients.

Science Code : 1010

Key Words : FGF-23, Klotho, Kidney Transplant, Hemodialysis

Page Number : 93

Supervisor : Prof. Dr. Hatice PAŞAOĞLU

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi, deneyim ve tecrübelerini benimle paylaşan, sorunların çözümünde değerli zamanını ayırıp sabır ve hoşgörüyle yaklaşarak samimiyetini ve güler yüzünü esirgemeyen kıymetli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Hatice PAŞAOĞLU'na

Bilgi ve deneyimlerini aktararak doktora eğitimime katkı sağlayan Gazi Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi birikimi ve tecrübeleriyle yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Ülver DERİCİ'ye, numunelerin toplanması sırasında büyük bir özveriyle çalışıp her türlü yardım ve desteği sağlayan Nefroloji Bilim Dalı Uzm. Dr. Özant HELVACI'ya,

Tez çalışmam da laboratuvar bilgi ve deneyimleriyle her türlü desteği sağlayan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Öğretim Görevlisi Dr. Özge Tuğçe PAŞAOĞLU'na ve Tıbbi Biyokimya ABD asistanlarından Dr. Bayram ŞEN'e, doktora eğitimim sırasında tanıdığım ve tanımaktan mutluluk duyduğum değerli arkadaşım Nilay YÜKSEL'e,

Eğitim hayatım boyunca sonsuz destek ve sevgileriyle her zaman yanımda hissettiğim sevgili annem ve babama; tez çalışmalarım sırasında sabır ve fedakarlık gösteren dünyalar güzeli kızlarım Betül ve Beren'e; hayatımı her aşamasında olduğu gibi tez çalışmam sırasında da büyük bir özveri ve sabırla beni destekleyen, her şart ve koşulda yanımda olan değerli eşime

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, Ocak 2017 tarihinde 01/2017-17 proje koduyla Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
TEŞEKKÜR	xi
İÇİNDEKİLER	xii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	xv
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xvi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xviii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	3
2.1.1. Kronik böbrek hastalığı tanımı ve evreleri	6
2.1.2. Kronik böbrek hastalığının evreleri	7
2.1.3. Son dönem böbrek yetmezliği tedavi yaklaşımları	10
2.2. FGF-23	10
2.2.1. FGF-23'ün yapısı	11
2.2.2. Sinyalizasyonu	13
2.2.3. FGF-23'ün fonksiyonları	13
2.3. Klotho	15
2.3.1. Klotho'nun yapısı	15
2.3.2. Klotho'nun fonksiyonları	19
2.4. D Vitamini	20
2.4.1. D vitamini metabolizması	20
2.4.2. D vitaminin fonksiyonları	22
2.4.3. D vitamini düzeyleri ve eksikliği	23
2.5. Parathormon	24
2.5.1. PTH fonksiyonları	24

	Sayfa
3. YÖNTEM	27
3.1. Hasta Gruplarının Belirlenmesi	27
3.2. Örneklerin Toplanması ve Saklanması	27
3.3. Biyokimyasal Analizler	28
3.3.1. Kullanılan cihazlar	28
3.3.2. iFGF-23 düzeyinin ölçümü	28
3.3.3. cFGF-23 düzeyinin ölçümü	30
3.3.4. sKlotho düzeylerinin ölçümü	32
3.3.5. 1,25 (OH) ₂ D ₃ düzeyinin ölçümü	34
3.3.6. Diğer biyokimyasal analizler	35
3.4. İstatiksel Analizler	36
4. BULGULAR	37
4.1. Tüm Gruplarda sKlotho Düzeyleri ve İstatistik Analizi	40
4.2. Tüm Gruplarda iFGF-23 Düzeyleri ve İstatistik Analizi	40
4.3. Tüm Gruplarda cFGF-23 Düzeyleri ve İstatistik Analizi	41
4.4. Tüm Gruplarda eGFR Düzeyleri ve İstatistik Analizi	42
4.5. Tüm Gruplarda iPTH Düzeyleri ve İstatistik Analizi	43
4.6. Tüm Gruplarda 25 (OH) D Vitamini Düzeyleri ve İstatistik Analizi	44
4.7. Tüm Gruplarda 1,25 (OH) ₂ D ₃ Vitamini Düzeyleri ve İstatistik Analizi	45
4.8. Tüm Gruplarda Diğer Parametre Düzeyleri ve İstatistik Analizi	46
4.9. Hemodiyaliz Hasta Grubunda Korelasyon Analizi	47
4.10. Transplant Hasta Grubunda Korelasyon Analizi	52
4.11. Kontrol Grubunda Korelasyon Analizi	59
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	73
KAYNAKLAR	75

	Sayfa
EKLER	89
EK-1. Etik kurul raporu	90
ÖZGEÇMİŞ	92

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. KBH Kriterleri.....	6
Çizelge 2.2. Serum 25-Hidroksivitamin D seviyeleri	23
Çizelge 3.1. iFGF-23 stok standart dilüsyon çizelgesi	29
Çizelge 3.2. cFGF-23 stok standart dilüsyon çizelgesi	31
Çizelge 3.3. sKlotho stok standart dilüsyon çizelgesi	33
Çizelge 4.1. Çalışmaya dahil edilen olguların cinsiyeti	37
Çizelge 4.2. Parametrelerin her bir grup için ortalama ve standart sapma değerleri	39
Çizelge 4.3. Tüm grupların sKlotho düzeyleri	40
Çizelge 4.4. Tüm grupların iFGF-23 düzeyleri.....	41
Çizelge 4.5. Tüm grupların cFGF-23 düzeyleri.....	42
Çizelge 4.6. Tüm grupların eGFR düzeyleri	43
Çizelge 4.7. Tüm grupların iPTH düzeyleri	44
Çizelge 4.8. Tüm grupların 25 (OH) D Vitamini düzeyleri	45
Çizelge 4.9. Tüm grupların 1,25 (OH) ₂ D ₃ Vitamini düzeyleri	46
Çizelge 4.10. Tüm gruplarda diğer parametrelerin istatistik analizi	47
Çizelge 4.11. Hemodiyaliz hastalarında tüm parametreler için korelasyon analizi	48
Çizelge 4.12. Transplant hastalarında tüm parametreler için korelasyon analizi ..	52
Çizelge 4.13. Kontrol grubunda tüm parametreler için korelasyon analizi	59

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Çok erken evrelerde KBH'ında FGF-23'ün rolü	4
Şekil 2.2. KBH erken evrelerinde FGF-23'ün rolü.....	5
Şekil 2.3. KBH prognozunun GFR ve Albüminüri kategorilerine göre sınıflandırılması	8
Şekil 2.4. FGF-23 sentezi	11
Şekil 2.5. FGF-23'ün yapısı	12
Şekil 2.6. FGF-23'ün sinyalizasyonu	13
Şekil 2.7. α -Klotho Yapısı	16
Şekil 2.8. α Klotho izoformları	17
Şekil 2.9. D Vitamini metabolizması	22
Şekil 2.10. PTH'ın fonksiyonları.....	25
Şekil 3.1. iFGF-23 standart grafiği.....	30
Şekil 3.2. cFGF-23 standart grafiği.....	32
Şekil 3.3. sKlotho standart grafiği	34
Şekil 4.1. Çalışmaya dahil edilen olguların yaş açısından dağılımları	37
Şekil 4.2. Hemodiyaliz hastalarda cFGF-23 ve iFGF-23 arasındaki korelasyon...	50
Şekil 4.3. Hemodiyaliz hastalarda iPTH ve iFGF-23 arasındaki korelasyon	50
Şekil 4.4. Hemodiyaliz hastalarda Fosfor ve iFGF-23 arasındaki korelasyon.....	51
Şekil 4.5. Hemodiyaliz hastalarda iPTH ve Fosfor arasındaki korelasyon	51
Şekil 4.6. Transplant hastalarda Kalsiyum ve 1,25 (OH) D Vitamin arasındaki korelasyon	55
Şekil 4.7. Transplant hastalarda cFGF-23 ve iFGF-23 arasındaki korelasyon	56
Şekil 4.8. Transplant hastalarda 25 (OH) D Vitamini ve iFGF-23 arasındaki korelasyon	56
Şekil 4.9. Transplant hastalarda iPTH ve iFGF-23 arasındaki korelasyon.....	57
Şekil 4.10. Transplant hastalarda iPTH ve 25 (OH) D Vitamini arasındaki korelasyon	57
Şekil 4.11. Transplant hastalarda Kalsiyum ve 25 (OH) D Vitamini arasındaki korelasyon	58
Şekil 4.12. Transplant hastalarda Kalsiyum ve Fosfor arasındaki korelasyon	58
Şekil 4.13. Kontrol grubunda cFGF-23 ve iFGF-23 arasındaki korelasyon.....	61

Şekil	Sayfa
Şekil 4.14. Kontrol grubunda Klotho ve iFGF-23 arasındaki korelasyon.....	61
Şekil 4.15. Kontrol grubunda 25 (OH) D Vitamini ve iFGF-23 arasındaki korelasyon	62
Şekil 4.16. Kontrol grubunda iPTH ve 25 (OH) D Vitamini arasındaki korelasyon	62

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Kısaltmalar	Açıklama
1,25(OH)₂D₃	1,25-dihidroksi vitamin D
25(OH)D	25-dihidroksi vitamin D
ABH	Akut böbrek hasarı
ACR	Albumin-to-creatinine ratio (İdrar Albümin Kreatinin oranı)
AER	Albumin excretion rate (Albümin atım hızı)
BUN	Blood urea nitrogen (Kan üre azotu)
cFGF-23	c terminal FGF-23
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CREDİT	Türkiye kronik böbrek hastalıkları prevalans çalışması
DBP	D vitamini bağlayıcı proteini
FGF-23	Fibroblast growth factor 23 (Fibroblast büyüme faktörü 23)
GFR	Glomerular filtration rate (Glomerül filtrasyon hızı)
HD	Hemodiyaliz
iFGF-23	İntakt FGF-23
iPTH	İntakt PTH
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KDIGO	Kidney disease: improving global outcomes (Böbrek hastalığı: global çıktıları iyileştirme)
LC-MS/MS	Tandem Mass Spektrofotometri
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease (Renal hastalıkta diyet modifikasyonu)
MKB	Mineral Kemik Bozukluğu
mnb	Milyon nüfus başına
PD	Periton diyaliz
PTH	Paratiroid hormon
RRT	Renal replasman tedavisi
SDBY	Son dönem böbrek yetmezliği

Kısaltmalar	Açıklama
SHPT	Sekonder Hiperparatiroidizm
TND	Türk nefroloji derneği
VDR	D vitamini reseptörü

1. GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), ülkemizi ve tüm dünyayı etkileyen yüksek mortalite ve morbiliteye sahip küresel bir halk sağlığı sorunudur. Gerek hastaların yaşam kalitesini önemli oranda etkilemesi gerekse yüksek tanı ve tedavi maliyetleri ile topluma getirdiği yük nedeniyle ciddi bir sağlık sorunu olarak önemini korumaktadır. KBH ilerlemesiyle ortaya çıkan son dönem böbrek yetmezliğini geri döndürmek ve ekstra renal komplikasyonları önlemek veya iyileştirmek için çok az spesifik ve etkili strateji vardır [1].

Tüm dünyada 2 milyondan fazla renal replasman tedavisi gören hasta bulunmaktadır ve bu sayı her geçen gün hızla artmaktadır [2, 3]. Ülkemizde Türk Nefroloji Derneği (TND) tarafından gerçekleştirilen Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışması'na (CREDİT) göre KBH prevalansı %15,7'dir. Bu orana göre ülkemizde 7 milyondan fazla KBH bulunmaktadır [4].

Hastalığın son döneminde gerçekleştirilen Renal Replasman Tedavisi (RRT) ile bireylerin yaşam kalitesi düzeltilmeye çalışılsa da istenilen seviyede değildir. En sık uygulanan RRT tedavileri hemodiyaliz ve böbrek transplantıdır. Hemodiyaliz tedavisi gören bireylerin tedavileri sırasında uygulanan diyet, sıvı kısıtlaması ve düzenli ilaç kullanımıyla birlikte aile, sosyal ve iş yaşantıları olumsuz yönde etkilenmektedir [5, 6]. Böbrek transplantı yapılan bireylerde ise yaşam süreleri ve yaşam kaliteleri önemli ölçüde arttırılsa bile yaşam kaliteleri hiçbir zaman sağlıklı bireylerin seviyesine ulaşamamaktadırlar [6]. Bununla birlikte KBH erken tespit edildiğinde hastalığın ilerlemesi geciktirilebilmekte ya da hastalık önlenabilmektedir.

Ülkemizde RRT gerektiren son dönem böbrek hastalığı (SDBH) ile ilgili veriler T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği'nin (TND) ortak çalışması olan Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon (Registry) raporu ile elde edilmektedir. Bu raporlama sistemiyle SDBH demografik, epidemiyolojik, klinik özellikleri yanında uygulanan tedavi yöntemlerinin yıllar içindeki değişimi gözlemlenerek özgün bir kaynak oluşturulmaktadır.

Registry 2018'e göre hemodiyaliz insidansı 9645, periton diyaliz (PD) insidansı 886, transplantasyon insidansı 1701 ve toplam insidans 12232 olarak belirlenmiştir. Hemodiyaliz prevalansı 60643, periton diyaliz prevalansı 3192, transplantasyon prevalansı 17220 ve toplam prevalans 81055 olarak belirlenmiştir. 2018 yılında Türkiye nüfusunun yaklaşık 82 milyon olduğu dikkate alındığında genel insidans 149,2 mnb genel prevalans ise 988,4 mnb olarak hesaplanmaktadır [7]. Registry 2018, RRT'nin ülkemizde çok yaygın olduğunu göstermektedir.

Hastalığın erken tespit edilmesi, böbrek fonksiyonlarının korunması ve kardiyovasküler komplikasyonların minimize etmek için yeni tedavi yöntemlerine ve hassas biyobelirteçlere ihtiyaç vardır [8].

Biz çalışmamızda hemodiyaliz hastaları ve böbrek nakli yapılmış hastalarda serum 1,25 Dihidroksi Vitamin D ($1,25 (OH)_2$ Vitamin D), Paratiroid Hormon (iPTH), İntakt Fibroblast Growth Faktör 23 (iFGF-23), C-terminal Fibroblast Growth Faktör 23 (cFGF-23) ve soluble Klotho (sKlotho) düzeylerini belirleyerek bu parametrelerin birbirleriyle olan ilişkisi ve kalsiyum, fosfat metabolizması üzerine olan etkilerini incelemeyi amaçladık. Kronik böbrek hastalığının belirteci olan Kreatinin seviyesi yükseldiğinde beraberinde getirdiği birçok komplikasyonla birlikte bu hastalarda böbrek fonksiyon kaybı yaşanmaktadır. FGF-23, fosfat hemoastazisinin bozulmasıyla yükselmektedir. Hemodiyalize giren kronik böbrek hastalarında ve böbrek transplant hastalarındaki seviyeleri belirlenip, bilinen böbrek biyobelirteçleri ile korelasyonları incelenerek biyobelirteç olarak kullanmaya aday olup olamayacağı araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

Böbreklerde Ca-Fosfor metabolizmasının bozulmasıyla ortaya çıkan KBH; hastalığın erken evrelerinde tespiti oldukça zor progresif bir hastalıktır. Hastalığın ilk evrelerinde GFR düzeylerinin azalması dışında belirgin bir bulgusu bulunmamaktadır [9].

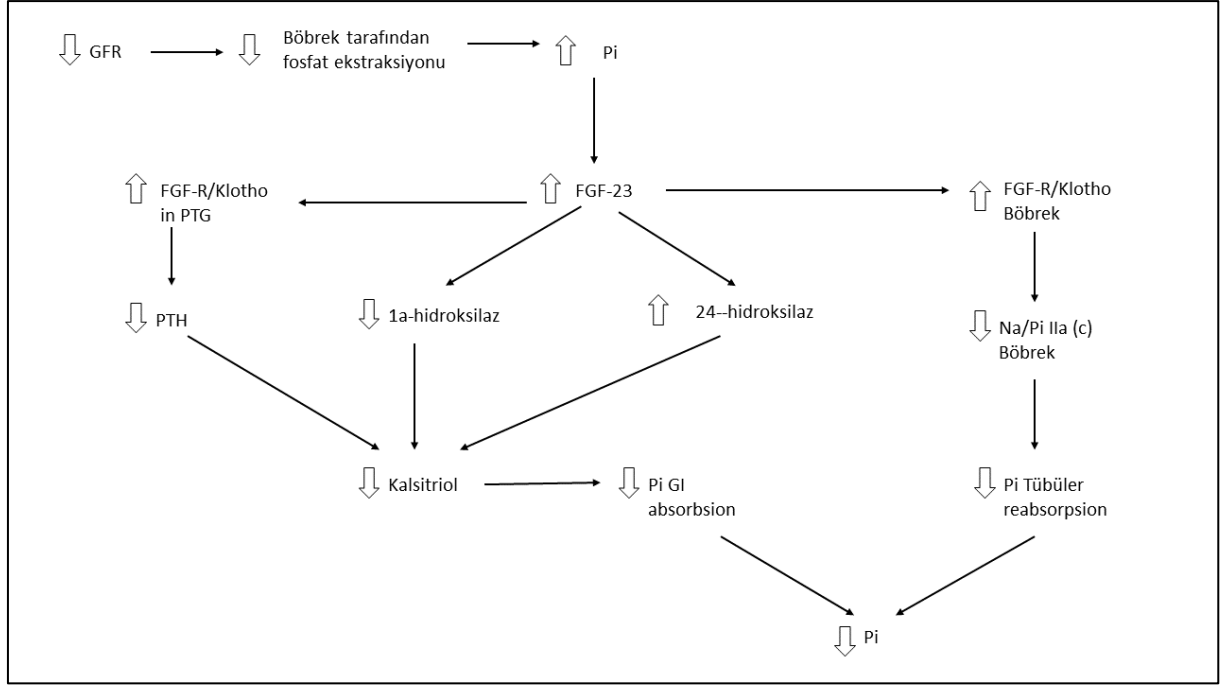
KBH Çok Erken Evrelerinde;

Hastalığın ilk evrelerinde nefron kaybı ve GFR azalması, böbreklerdeki fosfor ekstraksiyonunu düşürür. Buna bağlı olarak artan fosfor seviyesi fosfotürik bir hormon olan FGF-23 ile kontrol edilmeye çalışılmaktadır. Serumdaki fosforun artmasıyla FGF-23 sentezini uyarır. FGF-23; iki temel mekanizma ile fosfatı kontrol eder.

1) Böbrek proksimal tübül hücrelerinde fosfat geri emilimini azaltarak idrarda fosfat atılımını arttırır.

2) 1-alfa hidroksilazı ekspresyonunu baskılayarak $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ (Kalsitriol) sentezini azaltır ve gastrointestinal sistemden Pi geri emilimini azalır.

FGF-23 bu etkileriyle KBH'nın erken evrelerinde serum fosfor konsantrasyonunun normal seviyede kalmasını sağlar [10] (Şekil 2.1)



Şekil 2.1. Çok erken evrelerde KBH'ında FGF-23'ün rolü

KBH Erken Evrelerinde;

GFR seviyesi düştükçe, artan serum fosfor düzeyi FGF-23 üretimindeki artışla daha ciddi bir problem haline gelir. Böbrek fonksiyonlarında azalma; proksimal tübülüs sayısında azalmaya, buna bağlı olarak azalan 1-alfa hidroksilaz aktivitesi kalsitriol sentezinde azalmaya neden olur. Kalsitriol düzeyindeki bu azalmayla Ca konsantrasyonu düşmeye başlar ve o da PTH (Paratiroid hormon) sekresyonunu stimüle eder ve sekonder hiperparatiroidizm (SHPT) gelişir. PTH konsantrasyonundaki artış fonksiyonel böbrek tübülüslerindeki 1- α -hidroksilaz aktivitesini upregüle ederek kalsitriol konsantrasyonunda artışa neden olur. Kalsitriol üretimindeki artış Ca konsantrasyonunun normalize edilmesine yardım eder ancak serum fosforun yükselmesine de katkı sağlar. Böbrek hastalığının bu aşamasında serumda PTH konsantrasyonunun artmasıyla serum Ca seviyesi normal, serum fosfor seviyesi ise normal-yüksek aralığında gözlemlenebilmektedir [11]. KBH' de FGF-23'ün upregülasyonu erken kalsitriol bozulmasına neden olarak SHPT' i tetikler. Sekonder hiperparatiroidizm hiperfosfatemiden önce oluşan ilk metabolik komplikasyondur [12] (Şekil 2.2).

tedavi kalıcı SHPT ile bağımsız bir şekilde ilişkilendirilmiştir [13]. Yüksek serum fosfor (referans aralıkta olsa bile) ve FGF-23 konsantrasyonu KBH'nin her aşamasında mortalite ile ilişkilendirilmiştir [14]. Bu büyük olasılıkla FGF-23'ün yükselmesinin sonucunda yükselen vasküler kalsifikasyon ve sol ventriküler hipertropi ile ilişkilidir [15].

2.1.1. Kronik böbrek hastalığı tanımı ve evreleri

KBH; Böbrekte, glomerül filtrasyon hızı (GFR) düzeylerine bakılmaksızın 3 aydan daha uzun süreli yapısal ve işlevsel bozuklukların bulunması veya GFR düzeylerinin 3 aydan uzun bir sürede 60 mL/dk/1,73m²'den düşük olması olarak tanımlanabilir [16] (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1. KBH Kriterleri

Böbrek hasar markırları (biri veya daha fazlası)	• Albüminüri (AER ≥ 30 mg/24 saat; ACR ≥ 30 mg/g (≥ 3 mg/mmol)) • İdrar sediment anormallikleri • Elektrolit ve tübüler bozukluklara bağlı diğer anormallikler • Histolojiyle tespit edilen anormallikler • Görüntülemeyle tespit edilen yapısal anormallikler • Böbrek transplant öyküsü
Düşük GFR	GFR < 60 mL/dk/1,73m ² (GFR kategorileri G3a-G5)

Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR)

GFR; kandaki Kreatinin düzeyinin hastanın yaş, cinsiyet, ırk, boy gibi değişkenlik gösteren etkenler dikkate alınarak hesaplanan böbrek işlev ölçümüdür. Normal genç erişkin bireylerde GFR düzeyi yaklaşık olarak; 120-130 mL/dk/1.73 m²

Bu amaçla, serum Kreatinin düzeyine dayanan çeşitli matematiksel dönüşümleri içeren Cockcroft-Gault, MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), gibi formüller geliştirilmiştir [17]. Bunlardan CKD-EPI formülünün, diğerlerinden daha doğru sonuç verdiği ileri sürülmüştür [18]. Serum kreatinin ölçümü yapılan bireylerde bu formüller kullanılarak tahmini GFH' nin rutin olarak raporlanması, özellikle erken evre KBH' nin saptanmasına önemli katkı sağlamaktadır [19, 20].

$$\text{GFR (ml/dk/1.73m}^2\text{)} = 141 * \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha * \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.209} * 0.993^{\text{Yaş}} * 1.018$$

[Kadında] * 1.159 [Siyahta]

Scr: Serum kreatinin (mg/dL)

K: Kadınlar için 0.7 erkekler için 0.9

α : Kadınlar için -0.329 erkekler için -0.411

Min: Scr/ κ veya 1'den küçük olan

Max: Scr/ κ veya 1'dan büyük olan

Eşitlik 2.1 CKD-EPI GFR eşitliği

Albüminüri

KBH; GFR düzeylerine ek olarak albüminüri düzeyi de önemli bir göstergedir. Çok erken evrelerden itibaren duyarlı bir belirteç olarak kabul edilen albüminürinin günlük atılım miktarı 24 saatlik idrar örneğinde 30-300 mg/gün veya spot idrar örneğinde albumin/kreatinin (ACR) oranı >30 mg/g olması ise mikroalbuminüri olarak kabul edilmektedir.

Ayrıca idrarda görülen hematüri veya biyokimyasal değişiklikler ya da görüntüleme yöntemleriyle saptanan anormallikler de böbrek hasarının diğer göstergeleridir [16].

2.1.2. Kronik böbrek hastalığının evreleri

KBH; KDIGO 2012 KBH Değerlendirme ve Yönetme Klinik Uygulama Kılavuzu'nda GFR seviyesine göre 5 ve albüminüri seviyesine göre 3 evreye ayrılmaktadır [16] (Şekil 2.3).

				Persistan Albüminüri Kategorileri		
				A1	A2	A3
				Normal / yüksek normal	Yüksek	Çok yüksek
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR Kategorileri (ml/dk/1,73m 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			

Yeşil: Düşük risk (Böbrek hastalığının diğer markerları yok, KBH yok)

Sarı: Orta derecede artmış risk

Turuncu: Yüksek risk

Kırmızı: Çok yüksek risk

Şekil 2.3. KBH prognozunun GFR ve Albüminüri kategorilerine göre sınıflandırılması

KDIGO 2012 kılavuza göre KBH; GFR seviyesine göre 5 evreye ayrılır. G3 Evresi G3a ve G3b bölümlerine ayrılır. G1. evreden G3a evresine kadar olan KBH evreleri erken evre olarak isimlendirilirken; G3b evresinden G5 evreye kadar olan kısım geç evre olarak isimlendirilir.

G1 Evresi

GFR düzeyi 90ml/dk üzerinde ya da artmış seviyededir. Evre G1, KBH'nın en hafif biçimidir ve bu evredeki hastalarda herhangi bir işaret ya da belirti bulunmadığından kolayca gözden kaçabilir.

G2. Evresi

GFR düzeyi 60-89 ml/dk seviyesine düşmüştür ve hafif böbrek hasarı vardır. Bu evre böbreklerde hasar olduğunu gösterecek herhangi bir belirti bulunmamaktadır.

G3a Evresi

Bireylerde orta derece de böbrek hasarı vardır ve GFR 45-49 ml/dk seviyesindedir. GFR düzeyinde belirgin bir düşüş vardır ancak böbreklerdeki hasarı gösterecek belirti bulunmaz.

G3b, G4 ve G5 evreler böbrek işlevlerinde ciddi azalmadan dolayı üremi gelişir.

G3b Evresi

Bireyler orta derece böbrek hasarına sahiplerdir ve GFR 30-44 ml/dk düzeyindedir. Bu evrede bireyler yaygın olarak kendilerini kötü hissederler. Kan sayımında düşme, halsizlik, kemik ağrısı, odaklanmada zorluk gibi belirtileri bulunmaktadır.

G4 Evresi

Böbreklerde ilerlemiş hasar vardır ve GFR 15-30 ml/dk seviyelerindedir. GFR düşmeye bağlı olarak bu evredeki hastalarda hiperfosfatemi, hiperkalsemi, metabolik asidoz ve anemi gelişir. Anemi hastalarda yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü, iştah kaybı, bacak ve göz çevresinde şişkinlik gibi belirtiler gösterirken yine bu evredeki hastalarda üremik nöropati ve üremik enselopati gibi nörolojik bulgulara da rastlanmaktadır [21].

G5 Evresi

GFR 15 ml/dk altındadır ve hastalarda ciddi böbrek hasarı vardır. Böbrekler neredeyse tüm fonksiyonları kaybettiği için tüm sistem ve organları etkileyen belirtiler ortaya çıkar ve böbrek işlevleri için RRT'lere ihtiyaç duyulmaktadır [22]

KDIGO 2012 kılavuza göre KBH; albüminüri seviyesine göre 3 evreye ayrılır.

A1 Evresi

Albüminüri normalden hafif yükselmiş seviyededir. AER 30 mg/24 saat düzeyinin altındadır ve ACR 3 mg/mmol veya 30 mg/g düzeyinin altındadır.

A2 Evresi

Albüminüri genç yetişkinlere göre orta derecede yükselmiştir. AER 30-300 mg/24 saat aralığındadır. ACR 3-30 mg/mmol veya 30-300 mg/g aralığındadır.

A3 Evresi

Albüminüri ciddi şekilde yükselmiştir. AER 300 mg/24 saat düzeyinden fazladır. ACR 30 mg/mmol veya 300 mg/g düzeyinin üzerindedir. Nefrotik sendrom da bu kategoride değerlendirilir. Bu durumda albümin ekstraksiyonu 2200 mg/24 saatin üzerinde ve ACR 220 mg/mmol veya 2220 mg/g düzeyinin üzerindedir [16].

2.1.3. Son dönem böbrek yetmezliği tedavi yaklaşımları

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişen bireylerde yaşam kalitesi ve standartlarını belli bir düzeyde sürdürebilmeleri için RRT ihtiyaçları vardır. SDBY’de en sık uygulanan RRT yöntemleri diyaliz ve böbrek transplantasyonudur. Bu hastalarda en geçerli tedavi yöntemi böbrek fonksiyonlarında önemli iyileşmeler sağlayan böbrek transplantıdır. Ancak donör sayısındaki yetersizlik nedeniyle birçok SDBY hastası yaşamını diyalizle devam etmek zorunda kalmaktadır. Diyaliz tedavisinin yüksek maliyeti ülkelerin sağlık bütçelerinde önemli bir yüke neden olmaktadır [23].

2.2. FGF-23

FGF-23 geni, insan kromozomunda 12p3.3’te yer alır ve üç farklı exon ve iki intron’dan oluşur ve 251 aminoasitlik (aa) 32 kDa glikoprotein kodlar [24].

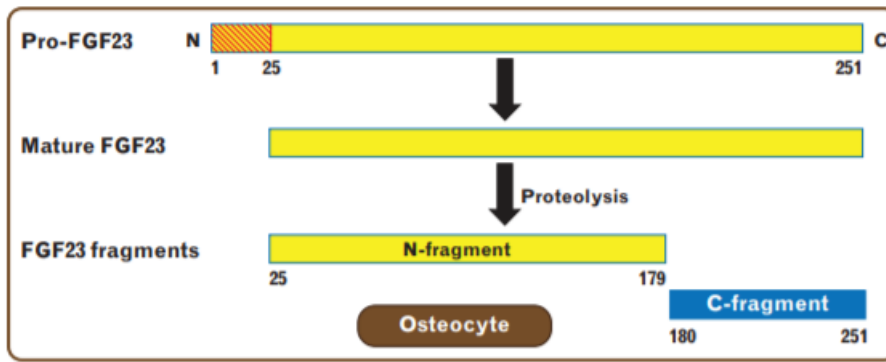
2000 yılında otozomal dominant hipofosfotemik rikets hastalarında keşfedilen FGF-23, renal proksimal tübül epitel hücrelerinde sodyum fosfat taşıyıcılarını down-regüle edip böbreklerde fosfat reabsorbsiyonunu azaltarak etki gösteren fosfatürik bir hormondur [25-27]. Hücre içi dolaşımdaki FGF-23’ün asıl kaynağı kemikte bulunan osteoblast ve osteosit hücreleridir. Kemikten FGF-23 salgılanması dolaşımdaki fosfat konsantrasyonu, PTH ve D vitamini tarafından stimüle edilir [28].

FGF, insanda 22 üyesi olan bir ailedir. Embriyonik gelişim, organogenezis ve metabolizmanın regülasyonu dahil çok geniş biyolojik fonksiyonları vardır [29]. FGF’ler 7 alt aileye ayrılır [30]. FGF-23’ü de içeren FGF19 alt ailesi sirkülasyondaki hormon fonksiyonu gösterdiğinden endokrin FGF’ler olarak isimlendirilir [31]. C-terminal bölgelerinde heparin bağlama bölgesi bulunmaması sekresyon, sirkülasyon ve uzak hedef organlarda etki göstermesini olanak sağlar [32].

FGF-23’ün bulunuşu, sekonder hiperparatiroidizm ve genel olarak KBH-MKB’yi anlamamıza çok önemli katkı sağladı [33]. Ancak FGF-23’ün, yüksek insidanslı enfeksiyon, miyokardiyal enfarktüs, kalp yetmezliği ve KBH hastalarında ölüm gibi birçok istenmeyen durum ile de yakın ilişkisi vardır [24].

2.2.1. FGF-23'ün yapısı

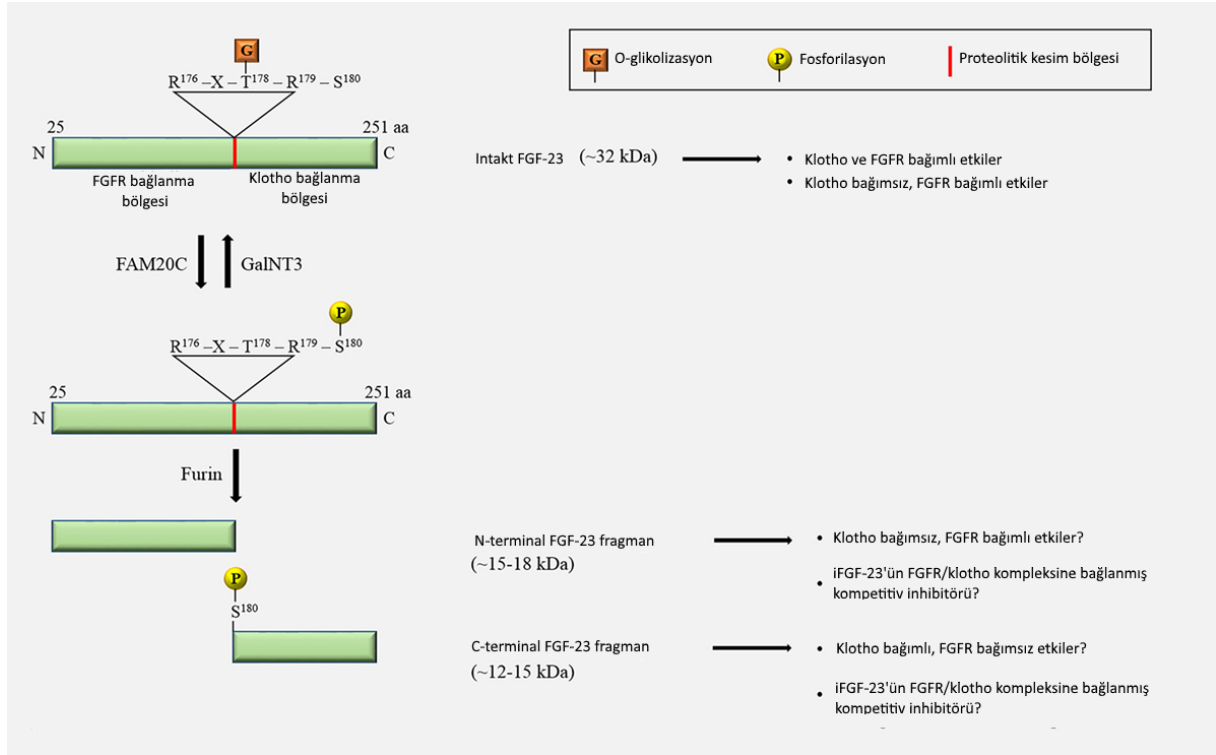
FGF-23'ün biyolojik olarak aktif formu N-terminali olan 32 kDa glikoproteindir ve FGF reseptör (FGFR) bağlama bölgesine sahiptir [34, 35]. FGF-23'ün c-terminali, heparin için düşük bağlama afinitesine sahiptir ve bunun yerine α -Klotho ile etkileşim gösterebilme yetkinliği vardır [36]. Tam boy olan intakt FGF-23 (iFGF-23), biyolojik olarak aktif formudur ancak bazı çalışmalar c-terminal fragmanının (cFGF-23) da biyolojik aktivitesi olduğunu önermektedir [37]. FGF-23'ün dolaşımda iki izoformu vardır; iFGF-23 (25 -FGF-23- 251) ve c-terminal FGF-23 (180 -FGF-23- 251) [28]. İnsanda dolaşımdaki FGF-23'ün yarı ömrü 45-60 dakikadır [38].



Şekil 2.4. FGF-23 sentezi

FGF-23, osteositlerde 251-aa protein olarak ekspres edilir. 24-aa'lık N-terminal sinyalleme peptidi kesilerek olgun molekül oluşur. Bu molekül, intakt olarak sekrete edilebilir veya osteositlerde 179 ve 180. aa arasından kesilerek inaktif N-terminal ve C-terminal fragmanları oluşturulur [39].

FGF-23 subtilisin benzeri pro-protein dönüştürücüler tarafından (örneğin furin) Arg¹⁷⁶-X-X-Arg¹⁷⁹ bölgesinden bölünebilir [40]. FGF-23 birçok bölgeden O-glikozile olur. Thr¹⁷⁸'de polypeptit N-asetilgalaktozaminiltransferaz 3 (GalNT3) tarafından yapılan O-glikolizasyon, FGF-23'ün proteolitik bölünmesini önler [41]. FGF-23 birçok serin residuesinden fosforile olur. Ser180'deki, sequence similarity-20 member C (FAM20C) olan sekretor protein kinaz ailesi ile fosforilasyonu GalNT3 tarafından aracılık edilen O-glikosilasyonu inhibe ederek FGF-23'ün proteolitik bölünmesini destekler (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. FGF-23'ün yapısı

iFGF-23'ün furin tarafından kesilmesi iki fragman oluşmasına yol açar ve sonuç olarak FGFR ve Klotho bağlanma bölgeleri birbirinden ayrılır. Oluşan bu iki fragman inaktif kabul edilmektedir ve fosfatürik aktiviteleri yoktur [42]. Mekanizma tam olarak anlaşılamamakla birlikte FGFR bağlanması ve aktivasyonu olmadan da cFGF-23'ün Klotho ile etkileşebileceğini düşünülmektedir ve bunun sonucu olarak FGF-23 tarafından başlatılan sinyalleme inhibe etmektedir [43]. Ancak farelerde yapılan değişik bir enjeksiyon çalışması cFGF-23'ün fosfatürik aktivitesini koruduğunu gösterilmiştir [44]. Mineral metabolizması ile ilişkilendirilen klasik faktörler (örneğin fosfor, kalsiyum, $1,25(\text{OH})_2 \text{ D Vit}$ ve PTH [26]) ve patolojik senaryolara bağlı (örneğin inflamatori sitokinazın sistematik yükselmesi, demir eksikliği ve hipoksima [45]) faktörler FGF-23'ün osteosit ve osteoblastlardan değişik seviyelerde üretilmesini regüle etmektedir.

iFGF-23 ve cFGF-23'ün bireysel bazda ve bireyler arasındaki değişimini ölçmeye yönelik yapılan çalışmada, cFGF-23'ün değil ama iFGF-23'ün gün içi değişiminin anlamlı oranda yüksek olduğu tespit edildi. Bir kişinin iFGF-23 cut-off pointini %10 doğrulukla belirlemek için 14 ölçüm yapılması gerekirken, cFGF-23 için 3 ölçüm

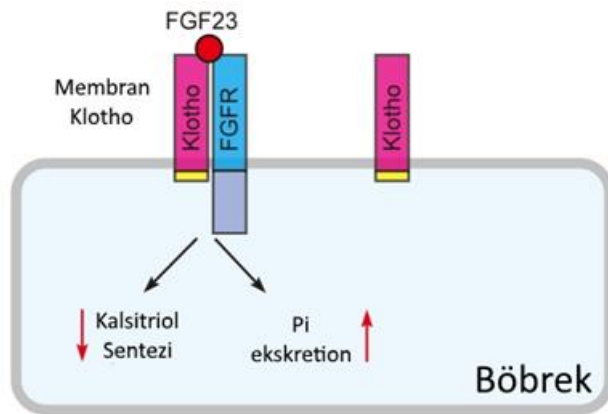
yapılması yeterli olmuştur. cFGF-23'ün iFGF-23'e göre bireysel bazda değişimi anlamlı oranda düşük (%8,3 & %18,3), bireyler arasındaki değişiminin ise anlamlı oranda yüksek olduğu belirlenmiştir (%28,9 & %19,2) [46].

2.2.2. Sinyalizasyonu

FGF-23'ün hedef hücrelere yüksek afinite ile bağlanması için FGFR ve transmembran protein α -Klotho'dan (Klotho) oluşan bir reseptör kompleksi gerektirir [47, 48].

FGF reseptörleri, tirozin kinaz reseptörleri olup, ligand bağlanması yoluyla aktivasyondan sonra aşağı akış moleküllerinin fosforilasyonuna yol açar. 4 farklı FGFR (FGFR 1, 2, 3 ve 4) vardır ve hala FGFR'lerin farklı hücre tiplerinde FGF-23 eylemlerinden sorumlu olduğu tartışmalıdır. FGF-23'ün FGFR-1c / Klotho kompleksi ile sinyal verdiği gösterilmiştir [48] (Şekil 2.6).

Biyokimyasal bağlama çalışmaları α -Klotho'nun FGF-23'ün FGFR bağlama afinitesini 20 kat arttırdığını göstermiştir [48].



Şekil 2.6. FGF-23'ün sinyalizasyonu

2.2.3. FGF-23'ün fonksiyonları

FGF-23 temel fonksiyonu, renal 1-a-hidroksilazı inhibe ederek dolaşımdaki aktif vitamin D seviyesini düşürür. 1-a-hidroksilaz, prehormon 25-hidroksivitamin D'yi

onun aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D'ye dönüştürür. FGF-23, 1,25(OH)₂D inaktif metabolitlerine dönüştüren bir enzim olan 24-hidroksilaz ekspresyonunu artırır [49].

Ayrıca, sodyum fosfat ortak transportörleri NaPi2a ve NaPi2c yoluyla proksimal tübüllerde fosfat reabsorbsiyonunu inhibe ederek fosfatüriyi artırır [50]. Benzer şekilde PTH'da renal proksimal tübüllerde NaPi transportörlerini artırarak, renal üriner fosfat atılımını regüle eder [51].

FGF-23, fizyolojik durumlar altında PTH üretim ve sekresyonunu inhibe eder [52, 53]. Ama, üremi durumunda paratiroid, FGFR1/Klotho kompleksini downregüle ettiği için FGF-23, PTH salınımını inhibe edemez [54]. Sonuç olarak, hemodiyaliz hastalarında FGF-23 seviyeleri kalıcı SHPT'nin tahminleyicisidir [55].

Ratlar ve in vitro rat paratiroid kültürlerinde, FGF-23'ün paratiroid hormon sekresyonu ve PTH gen ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir. FGF-23 tarafından indüklenen PTH sekresyonundaki düşüş, MAPK inhibitörleri tarafından engellenir. Bu veri, FGF-23'ün MAPK yolağında serum PTH seviyesini düşürmek için doğrudan paratiroid üzerinde etki ettiğini göstermektedir [52].

KBH'nın erken evrelerinde, PTH seviyesindeki artış kısmi olarak 1,25 (OH)₂D₃ eksikliğinden kaynaklanır. FGF-23 seviyesindeki artış, renal üretimini düşürerek ve katalizini artırarak 1,25 (OH)₂D₃ seviyesini düşürür. Bu durum, erken KBH'da PTH seviyesinde artış gözlemlendiğinde FGF-23 seviyesinin çoktan yükselmiş olduğunu açıklayabilir [51].

Erken evre KBH hastası çocuklarda yapılan çalışmada yüksek plazma cFGF-23 seviyesinin en erken tespit edilen anormallik olduğu görülmüş [56].

Son dönem KBH'de serum iFGF-23 seviyesindeki aşırı yükselme [46] FGF-23 sentezindeki artışın yanı sıra [57] FGF-23 kesilmesinin inhibe edilmesinden kaynaklandığı görülmüştür [45].

FGF-23'ün dokuya özel fonksiyonları, FGF reseptörün varlığına bağlıdır, bazı durumlarda kofaktörü olan α -Klotho'nun da olması gereklidir [58].

4 farklı FGFR tespit edilmiştir; FGFR 1 – 4. FGF-23, bu reseptörlere bağlı olarak böbrek, paratiroid bezi, karaciğer, kalp, kemik, bağışıklık sistemi ve muhtemelen başka dokuları hedefler [28, 59].

Yeni bulgular FGF-23'ün kardiyomiyositler üzerinde doğrudan, Klotho bağımsız etkileri ile hipertropiyi indüklediğini göstermektedir. Deneysel miyokardiyal ve kronik böbrek hastalığının indüklediği sol ventriküler hipertropide FGF-23'ün kardiyak etkinliği arttığı için bu gibi durumlarda kalp, dolaşımdaki FGF-23'ün kaynağı haline gelebilir. Yapılan son çalışmalarda FGF-23, Klotho bağımsız bir şekilde alkalin fosfatazi baskılayarak kemik mineralizasyonunun otomatik parakrin inhibitörüdür. FGF-23'ün kan damarları üzerinde doğrudan etkisinin mi olduğu yoksa FGF-23'ün vasküler etkilerinin böbrek kalsiyum retansiyonu ve endotelial disfonksiyona yol açan Vitamin D hormon üretimindeki suprasyon ile dolaylı olarak mı aracılık ettiği konusu hala tartışmalıdır [60].

2.3. Klotho

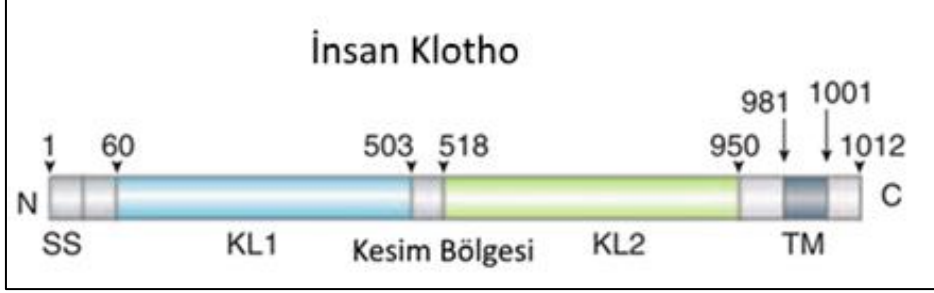
Klotho tek geçişli bir transmembran proteindir ve esas olarak böbreklerden eksprese edilir. İlk olarak 1997 yılında çoklu organ yetmezliği geliştirilen farelerden elde edilen Klotho ekspresyonundaki bir kusur yaşlanmaya benzer bir sendroma yol açmıştır. Bununla birlikte farelerde Klotho'nun aşırı ekspresyonu yaşam süresini uzattığı bilinmektedir [61, 62].

Klotho geni, Yunan mitolojisinde Zeus ve Artemis'in kızları olan Moriaların en büyüğü olan Klotho'dan ilham alınarak isimlendirilmiştir [61].

2.3.1. Klotho'nun yapısı

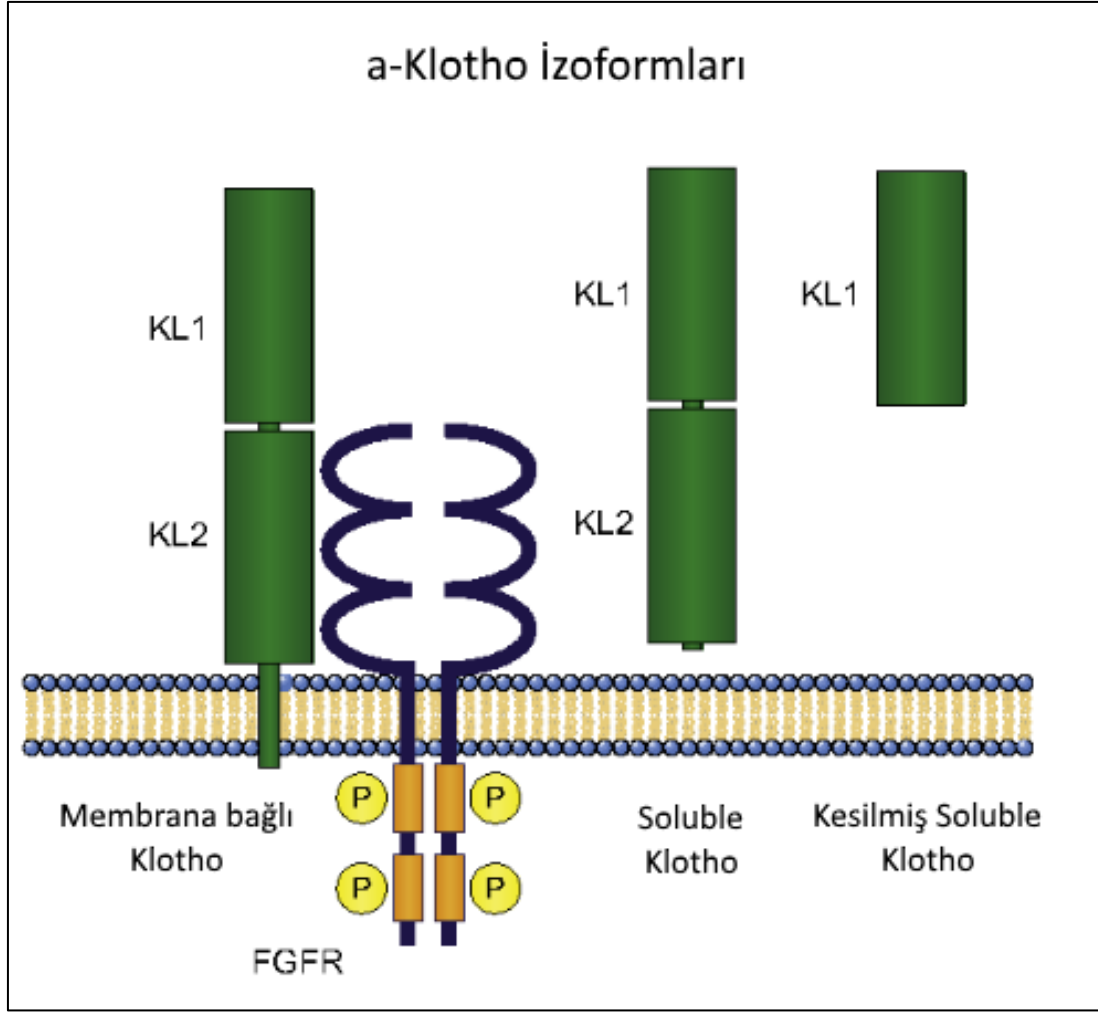
α -Klotho geni, 5 exon'dan oluşur ve α -Klotho proteinini kodlar [63]. İnsan α -Klotho proteini, 1012 aa'dan oluşan 130 kDa ağırlığında büyük bir ekstraselüler alana sahip

tek geçişli bir transmembran proteinidir. Klotho peptidindeki amino asitlerin çoğunluğu (980 residüe) N terminal hücre dışı alanda bulunur. Bunu 21 aa'lık transmembran bölge ve 11 aa'lık kısa hücre içi C terminali kısmı takip eder [61] (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. α -Klotho Yapısı

Ekstraselüler alan, sırasıyla, KL1 ve KL2 olarak adlandırılan 440 amino asitlik iki tekrar dizisinden oluşur. KL1 ve KL2 arasında kalan bölge ise dört temel (Lys-Lys-Arg-Lys) aa içerir ve proteolitik kesim için potansiyel bir alan oluşturur [62, 64, 65] (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. α Klotho izoformları

Trans membran Klotho'nun, ADAM-10 ve ADAM-17 metaloproteazları tarafından kesilmesiyle soluble Klotho (kesilmiş Klotho) oluşur ve dolaşıma bırakılır [66, 67]

Klotho'nun 3 izoformu vardır.

- 1) Transmembran form
- 2) Klotho'nun hücrelerarası alanından proteazlar aracılığıyla kesilen KL1 ve KL2 fragmanlarını içeren soluble form
- 3) Klotho'nun hücrelerarası alanından proteazlar aracılığıyla kesilen KL1 fragmanını içeren soluble form [68, 69]

Son yıllarda yapılan çalışmalarda kan, idrar ve beyin omurilik sıvısında hücre dışı alanda tam uzunluktan oluşan soluble formda olan bir Klotho'nun varlığı tespit edildi.

Bunun Klotho'nun ekstraselüler alanının, metaloproteazlar ADAM10 ve ADAM17 tarafından kesilmesi sonucu oluştuğu bildirilmiştir [70].

Yapılan bir çalışmada, serum ve beyin omurilik sıvısında, KL1 veya KL2 fragmanının değil, tüm ekstraselüler alanın varlığını tespit etmişlerdir. Bununla birlikte KL1 ve KL2 fragmanları, fare ve insan idrarında da bulunmuştur. İdrarda KL1 ve KL2 fragmanlarının varlığı, muhtemelen, tam uzunluktaki hücre dışı alanın proteazlar tarafından kesilmesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir [64].

Bazı çalışmalarda öne sürülen hipoteze göre; alternatif şekilde eklenen Klotho mRNA transkripti, KL1 fragmanına eşit sekrete bir Klotho proteini kodlar. Varsayılan bu protein henüz tanımlanamamıştır ve insan serumunda varlığı henüz tespit edilememiştir. Bu protein in vitro sistemlerde gözlenmiştir [71, 72]. Son dönemde yapılan bir çalışma, alternatif mRNA'nın bozulduğunu ve aktif bir protein üretmediğini göstermiştir [73].

Klotho birçok dokuda eksprese edilir. Ancak, Klotho ekspresyonunun ana bölgeleri böbrek (distal ve proksimal tübüller), beyindeki koroid pleksus, paratiroid bezleridir [74]. Ayrıca hipofiz bezi, iç kulak, göğüs epitel hücreleri ve diğer dokulardan da eksprese edilir [66, 75-77].

Klotho protein ailesinin üç üyesi vardır.

- α -Klotho
- β -Klotho
- γ -Klotho

Sadece α -Klotho'nun kanda dolaşımda olduğu gösterilmiştir [78].

Her üçü de tek geçişli transmembran proteindir [79, 80]. β -Klotho, çoğunlukla karaciğerde ekspres edilir ancak böbrek, gut ve dalakta da bulunur ve FGF-19, FGF-21 gibi FGF ailesinin aktivitelerine aracılık eder [31, 66]. γ -Klotho, böbrek ve deride ekspres edilir ancak henüz belirlenen bir fonksiyonu yoktur [58, 80].

2.3.2. Klotho'nun fonksiyonları

İlk olarak 1997 yılında transgenik farelerde yapılan bir çalışmada bulunan Klotho'nun, eksikliğinde yaşlanmaya benzer etkiler (kısa yaşam süresi, gelişme geriliği, amfizem, osteomalasi) göstermiştir [66]. Klotho, hipertansiyon, diyabet, nörolojik bozukluklar, KBH, kardiyovasküler morbilite ve mortalite gibi pek çok hastalıkla ilişkilendirilmiştir [81].

Membrana bağlı Klotho, FGF-23'ün hedef dokularında FGF-23 için bir ortak reseptör olarak işlev görür [47, 82]. FGF-23 gibi endokrin FGF'ler FGF reseptörleri için düşük afiniteye sahiptir. Bununla birlikte, membrana bağlı Klotho'nun ortak sentezlenmesi, her yerde görülen FGFR1c'yi, reseptör kompleksinin afinitesini yaklaşık 20'lik bir faktörle arttırarak FGF-23 için spesifik bir reseptöre dönüştürür [48, 82]. Oluşan bu kompleks, proksimal renal tübüllerde 1- α hidroksilaz (1,25 (OH) $_2$ D $_3$ üretiminde anahtar enzim) aktivitesini baskılar [80, 83, 84].

sKlotho, böbreklerde fosfor ekstraksiyonunu doğrudan regüle eder. Ayrıca 1 α -hidroksilaz aktivitesi, PTH ve FGF-23 sekresyonunu düzenleyerek mineral metabolizmasına katılır [85, 86].

FGF-23, FGFR-Klotho kompleksine bağlanarak renal distal tübüllerde Ca reabsorbsiyonunu regüle eder [87]. Bunun tersi olarak, hipokalsemi dolaşımdaki FGF-23 konstantrasyonunu düşürür [88]. FGF-23 seviyesindeki bu düşüş, daha sonra kalsitriol seviyesinde oluşabilecek düşüşü (hipokalsemiyi şiddetlendirir) engellemek için bir cevaptır [69].

Klotho-FGFR1c kompleksi paratiroid bezinde de eksprese edilir. FGF-23, paratiroid bezinde PTH gen ekspresyonu ve PTH sekresyonunu düşürmek için reseptör kompleks üzerinde etki eder [89].

Ayrıca FGF-23, FGFR-Klotho kompleksine bağlanarak renal distal tübüllerde sodyum reabsorbsiyonunun regüle edilmesinde anahtar rol oynar [90]. Bu, KBH hastalarında FGF-23 ile kardiyovasküler riskler arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır [69].

α -Klotho genindeki mutasyon, organ ve dokuların tamamına yakınında aşırı yaşlanma fenotiplerine neden oldu. Bu gözlem, Klotho eksprese etmeyen hücre veya dokular üzerinde, Klotho'nun etkisi olabileceğini düşündürmektedir [68]. Farelerde α -Klotho geni aşırı eksprese edildiğinde yaşlanma sürecini yavaşlattığı ve farelerin yaşam süresini %20-%30 uzattı görülmüştür. Bu bulgular, α -Klotho'nun yaşlanma sürecinin regüle edilmesinde kritik bir rolü olduğunu düşündürmektedir [91].

Birçok çalışmaya göre α -Klotho ekspresyonundaki bozulma, insülin üretimini düşürür ve insülin duyarlılığını artırır [92]. α -Klotho, insülin reseptörler sinyallemesini baskılar ancak bunu hangi mekanizma ile yaptığı henüz bilinmemektedir [93, 94].

Yapılan çalışmalarda α -Klotho'nun WNT sinyallemesini baskılamak, oksidatif stresi baskılamak gibi daha birçok fonksiyonu tespit edilmiştir [68, 94, 95].

2.4. D Vitamini

D vitamini; stoplazmada spesifik reseptörü bulunan yağda çözünen bir sekosteroiddir. D vitamini yağda eriyen bir vitamin olmakla birlikte aynı zamanda vücutta endojen olarak sentezlenlenebilmektedir [96]. D vitaminin temel etkisi Ca-P dengesi ve kemik metabolizması üzerine olmakla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalarda bazı kanser türleri, Parkinson ve MS gibi nörolojik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve yaygın kronik hastalıklar gibi birçok hastalıkla da ilişkili bulunmuştur [97, 98].

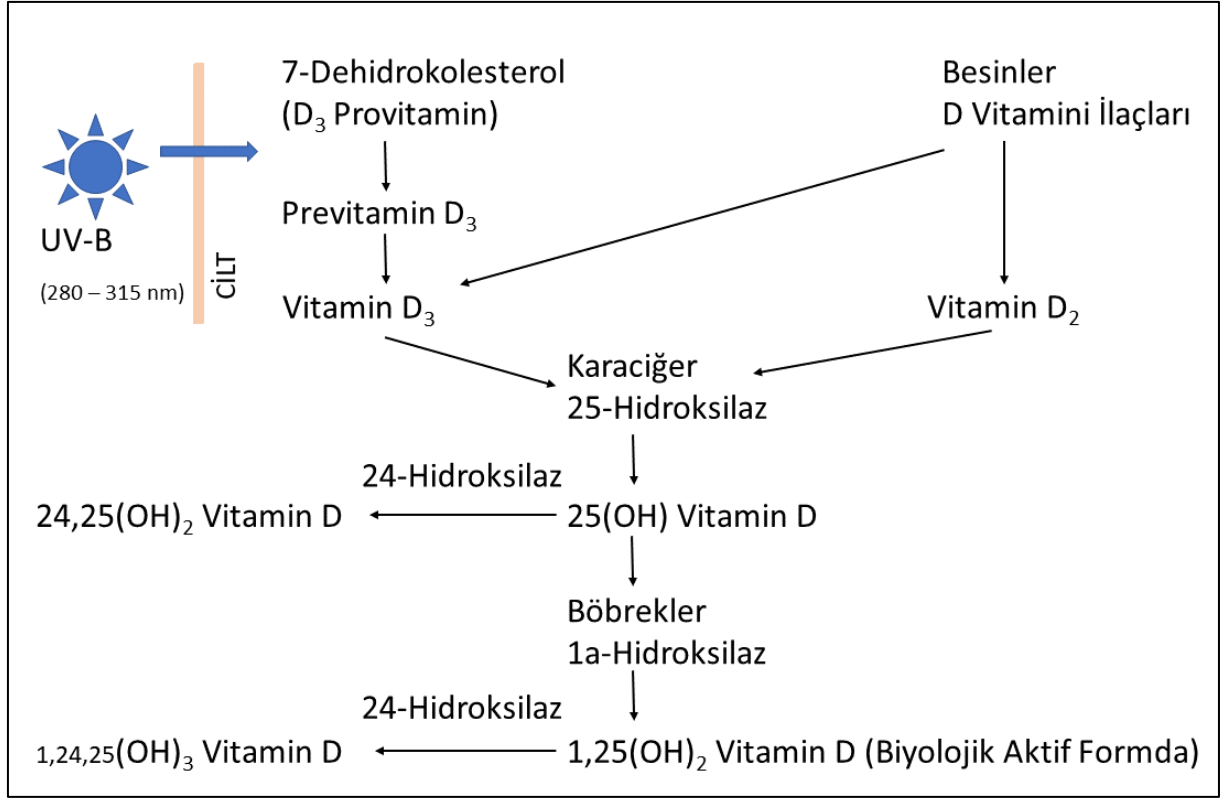
2.4.1. D vitamini metabolizması

D vitamininin iki kaynağı bulunmaktadır. Deride güneş ve ultraviyole (UVB) ışınlarının etkisiyle oluşan D₃ (kolekalsiferol) ve diyet kaynaklı olarak vücuda alınan D₂ (ergokalsiferol)'dur. D₂ ve D₃ vitaminleri bağırsaklarda lenfatik sistem aracılığıyla venöz dolaşıma katılır.

Cildin UVB ışığına maruz kalmasıyla kolesterolün öncüsü olan 7-dehidrokolesterolden previtamin D₃ oluşur. Previtamin D₃, plazma membranının lipid tabakları arasında hızlı bir şekilde D₃ vitaminine dönüşür [99].

Bu metabolit, D vitamini metabolitlerinin en uzun yarılanma ömrüne sahip biyolojik olarak inaktif bir bileşik olan metabolit 25 (OH) D'yi oluşturmak üzere karaciğerde 25. Karbonundan(C) hidroksillenerek 25 (OH) D vitamini oluşur [100]. 25 (OH) D vitamini, D vitamini bağlayıcı proteine (DBP; % 85-90) bağlanarak hedef dokulara taşınırken daha küçük bir kısmı serumda serbestçe dolaşır (% 10-15).

25 (OH) D vitamini renal proksimal tübül hücrelerinde 1 α -hidroksilaz enzimini tarafından 1. C'nundan hidroksillenerek D vitaminin aktif metaboliti olan 1,25(OH)₂ D₃ (kalsitriol) vitaminini ya da 24 C. hidroksillenerek inaktif D vitamini metaboliti olan 24,25 (OH)₂ D₃ oluşturabilir [101, 102] (Şekil 2.9). Kalsitriol; barsak, böbrek gibi hedef dokulardaki etkilerini D vitamin reseptörleri (VDR) aracılığıyla gerçekleştirir. Vücuttaki kalsitriol miktarı 1 α -hidroksilaz enziminin PTH, Ca, P ve FGF-23 tarafından kontrol edilerek düzenlenir [103]. D vitamini vücuttan birçok dokuda bulunan 24- hidroksilaz enzimi tarafından metabolize edilerek uzaklaştırılır [97, 103].



Şekil 2.9. D Vitamini metabolizması

2.4.2. D vitaminin fonksiyonları

1,25 (OH)₂ D₃ vitaminin renal üretimi serum fosfor, kalsiyum, FGF-23 ve diğer faktörler tarafından kontrol edilir [104].

D vit Ca, Fosfor ve kemik metabolizması üzerine etkileri

D Vitamini hedef organları olan barsak, böbrek ve kemik üzerindeki etkilerini aktif formu olan 1,25 (OH)₂ D₃ Vitamini aracılığıyla gerçekleştirir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda beyin, over, plasenta gibi birçok hücrede de D vitamini reseptörleri bulunmuştur. Kemiklerde osteoklastlar üzerine etki ederek kalsiyum mobilizasyonunu sağlar. Böbreklerde Ca reabsorpsiyonu, bağırsaklarda Ca ve Fosfor' un absorpsiyonunu artırarak Ca, Fosfor metabolizmasına etki etmektedir. Ayrıca paratiroid bezlerde 1-α hidroksilaz aktivitesine sahiptir ve 1,25 (OH)₂ D₃ lokal üretimi, PTH ekspresyonunu ve sentezini inhibe eder [104].

2.4.3. D vitamini düzeyleri ve eksikliği

D vitamini düzeylerini belirlemede dolaşımdaki major D vit metabolite olan ve yarı ömrü 2-3 hafta olan 25(OH) D vitamin düzeyleri ölçülerek yapılır [105]. D vitaminin aktif metaboliti olan kalsitriolün gerek dolaşımdaki yarı ömrünün kısa olması (4-6 saat) gerekse dolaşımdaki miktarının az olması nedeniyle rutinde kullanılmamaktadır [106] D vitamini düzeyleri Çizelge 2.2’de verilmiştir [103, 107]

Çizelge 2.2. Serum 25-Hidroksivitamin D seviyeleri

Düzy	Açıklama
<20 ng/ml	Eksik
21-29 ng/ml	Yetersiz
30-40 ng/ml	Yeterli düzeyde
40-60 ng/ml	İdeal düzeyde
>150 ng/ml	İntoksikasyonu

%90-95 güneş ışınlarının etkisiyle deride sentezlenen D vitamini düzeyleri; bireylerin yaşadıkları coğrafik konum, hava kirliliği, mevsimsel değışiklik, deri pigmentasyonunda farklılıklar, güneş kremi kullanımı gibi birçok faktörden etkilenmektedir [107]. D vitamini eksikliği ya da yetersizliği ülkemizde ve tüm dünyada sık görülen önemli bir sağlık sorunudur [108]. Özellikle kuzey enlemde bulunan ülkelerde güneş ışığının gelme açısı bağılı olarak D vit. eksikliği ve yetersizliği %76’dan fazla görülürken ülkemiz de yapılan bir çalışma da bu oran %72,5 bulunmuştur [109, 110]. D vitamin eksikliğine başta raşitizm ve osteomalazi gibi kalsiyum ya da fosfat yetersizliğine bağılı olarak gelişen kemik mineralizasyonu bozukluklarında sık görülmekle birlikte; son yıllarda yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğine hipertansiyon, multipl skleroz (MS), kolon , prostat, meme ve yumurtalık gibi bazı kanser türleri ve tip 1 diyabet ile de ilişkili bulunmuştur [111, 112]

2.5. Parathormon

PTH; vücutta kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesini sağlayan en önemli hormondur. Polipeptid yapıdaki bu hormon paratiroid bezden 115 aa preproparatiroid hormon olarak salgılanmaktadır [113]. Hücre içinde post translasyonel değişikliklere uğrayarak 84 aa'lık kısmı sekretuar granüllerde ihtiyaç halinde sekrete edilmek üzere depolanır. Bu şekli biyolojik olarak aktiftir ve İntakt Parathormon (iPTH) olarak isimlendirilir. İPTH' da hücre içi yıkıma uğrayarak N-terminal ve C-terminal kısımları ayrılarak hücre dışına sekrete edilir [114].

2.5.1. PTH fonksiyonları

PTH salınımını esas olarak kandaki iyonize Ca seviyesiyle belirlenir. Serumdaki Ca seviyesinin düşmesiyle birlikte paratiroid bezde bulunan ve Ca tanıyan reseptörler uyarılarak; paratiroid bezden PTH sentez ve sekresyonunu arttırmaktadırlar. PTH asıl etkisi reseptörlerinin bulunduğu kemik, böbrek üzerine olmakla birlikte barsaklar üzerine de dolaylı etkisi bulunmaktadır.

Kemikler üzerine etkisi;

PTH; asıl görevi kemikte Ca-Fosfat metabolizmasını düzenlemektedir. PTH; kemikte reseptörü bulunduğu osteoblastlar ve osteoklastlar üzerine etkilidir. Kemikte bulunan osteoklastları uyararak kemikten kana kalsiyum geçişini arttırarak katabolik etki gösterirken; PTH reseptörü bulunan osteoblastlar üzerine anabolik etki göstererek kemik yapımını arttırır. Bu etkinin nasıl gerçekleşeceğini serumda bulunan PTH'ın konsantrasyonu ve PTH etki süresi belirlemektedir [115].

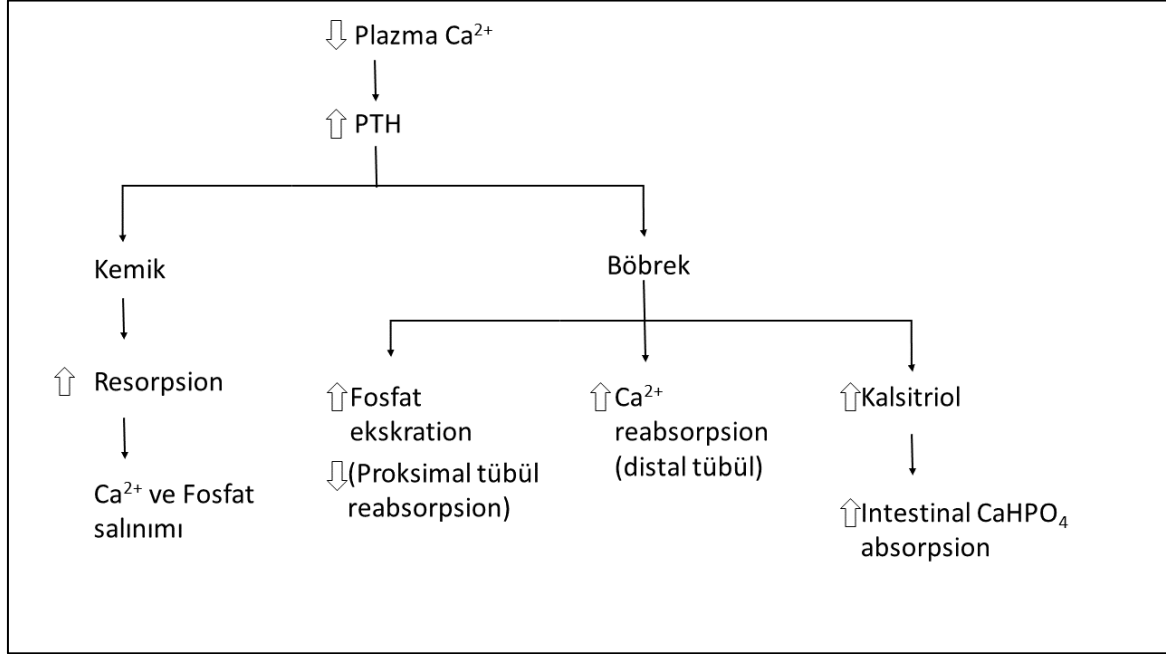
Böbrekler üzerine etkisi;

PTH en hızlı etkisini böbrekler üzerinde göstermektedir.

- 1) Böbrek distal tübüllerinde kalsiyumun reabsorbsiyonunu arttırır.
- 2) Böbrek proksimal tübüllerde fosfatın reabsorbsiyonunu azaltır [113].
- 3) Böbrekte D vitamininin aktif formu olan $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ vitamini oluşumunu arttırır [116].

İntestinal sistem üzerine etkisi;

PTH; $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ artırarak intestinal Ca ve fosfor emilimini artırır (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. PTH'ın fonksiyonları

3. YÖNTEM

Bu çalışma; T.C. Sağlık Bakanlığı Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 17/01/2017 tarihli ve 12/2017 kararı ile kabul edilmiştir. Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Ocak 2017 tarih ve 01/2017-17 proje kodu ile desteklenmektedir. Hastalara ait yaş, cinsiyet gibi demografik verileri ve laboratuvar değerleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi elektronik arşivinden alındı.

3.1. Hasta Gruplarının Belirlenmesi

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalı'nda; Kronik Böbrek yetmezliği tanısı ile hemodiyaliz ünitesinde takip edilen 20 yaş ve üzeri 60 hemodiyaliz hastası (24 kadın, 36 erkek) ve poliklinik kontrollerinde takip edilen 60 Böbrek transplant hastası (18 kadın, 42 erkek) çalışmaya dahil edilmiştir.

Kontrol grubu olarak hasta yaş grupları ve cinsiyet yönünden benzer olan ve herhangi bir akut ya da kronik hastalığı olmayan 34 sağlıklı birey (16 kadın, 18 erkek) çalışmaya dahil edilmiştir. Trans hasta grubunda çoklu nakil yapılan hastalar, oral ve IV kalsitriol alanlar, sinakalset ve paratiroidektomize olan hastalar dışlandı. Hemodiyaliz hasta grubunda ise D vitamini alanlar dışlandı.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylere projenin amacı ve kapsamı hakkında bilgilendirme yapıldıktan sonra çalışmayı katılmayı kabul eden bireylerden yazılı aydınlatılmış onam formu alındı.

3.2. Örneklerin Toplanması ve Saklanması

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerden 8-10 saat açlık sonrası alınan venöz kan örnekleri koruyucu ve antikoagülan içermeyen tüplere alındı. Alınan kan örneklerinden kan örnekleri santrifüj cihazı ile 3600 rpm/dakika hızla 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örneklerinde BUN, Kreatinin, Ca, P, Total Protein, Albümin, iPTH, 25 (OH)D vitamini düzeyleri analizleri hemen yapıldı. Ayrıca

daha sonra çalışılacak biyokimyasal analizler (1, 25 (OH)₂ D₃, iFGF23, cFGF 23 ve klotho) için yeterli miktarda serum örneği ayrılarak -80° C'de derin dondurucuda analiz süresine kadar saklandı.

3.3. Biyokimyasal Analizler

3.3.1. Kullanılan cihazlar

Santrifüj cihazı

ELISA Yıkayıcı (Tecan)

ELISA Okuyucu (Sunrise)

Beckman Coulter AU5800 oto analizör

Beckman Coulter DXI 800 Access Immunoassay System otoanalizörlerde

LC: Sciex Exion LC

MS: Sciex 5500 qtrap

3.3.2. iFGF-23 düzeyinin ölçümü

Serum i FGF-23 düzeyleri Sunred Marka (Katalog No: 201-12-8625) ELISA kit ile çalışıldı. Kit, örneklerde insan iFGF-23 seviyesini test etmek için çift antikorlu sandviç ELISA kullanır. iFGF-23 monoklonal antikorlu ile kaplı kuyucuklara numune eklenerek inkübe edilir. İmmün kompleks oluşturmak için biyotinle işaretli ve Str-HRP ile kombine edilmiş iFGF-23 antikorları eklenir. İnkübasyon sonrasında bağlanmamış enzimler yıkama işlemi ile uzaklaştırılır. Kromojen A ve B solüsyonlarının eklenmesiyle mavi renk alır ve asidin eklenmesiyle reaksiyon durur ve sarı renk oluşur. Oluşan absorbans ile iFGF-23 konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon vardır.

Kit İçeriği

- Standart Solüsyon (640 pg/ml)
- Standart Dilüent
- Mikroelisa plate
- Streptavidin-HRP konjugat
- Yıkama Solüsyonu

- Biyotin iFGF-23 antikor
- Kromojen A Solüsyonu
- Kromojen B Solüsyonu
- Stop Solüsyonu

Test prosedürü

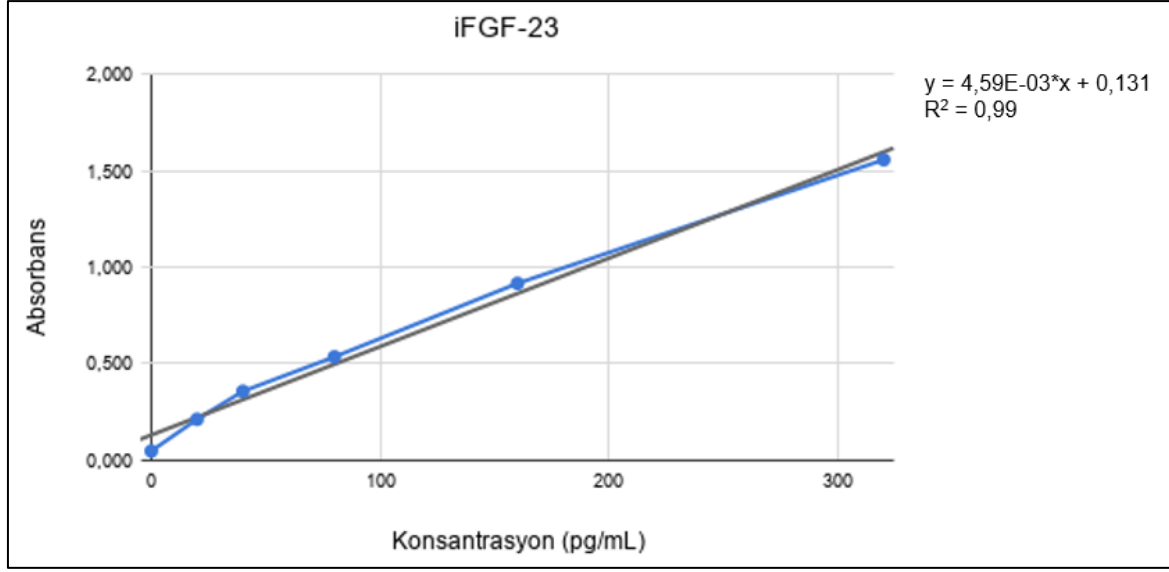
- Standart dilüsyon

Stok standart, standart dilüent kullanılarak Çizelge 3.1'e göre dilüe edildi.

Çizelge 3.1. iFGF-23 stok standart dilüsyon çizelgesi

320 pg/ml	Standart No.5	120 µL Orijinal Standart + 120 µL standart dilüent
160 pg/ml	Standart No.4	120 µL Standart No.5 + 120 µL standart dilüent
80 pg/ml	Standart No.3	120 µL Standart No.4 + 120 µL standart dilüent
40 pg/ml	Standart No.2	120 µL Standart No.3 + 120 µL standart dilüent
20 pg/ml	Standart No.1	120 µL Standart No.2 + 120 µL standart dilüent

- Deneyin yapılışı
 - Örneklerin eklenmesi
 - Blank kuyucuklar: Sadece kromojen A ve B solüsyonu ve stop solüsyonu eklendi. Diğer işlemler aynı şekilde uygulandı.
 - Standart kuyucuklar: Standart 50 µL, Str-HRP 50 µL eklendi. Standart kuyucuklarda biyotin antikor zaten olduğu için eklenmedi.
 - Test kuyucukları: 40 µL serum örneği ve daha sonra iFGF-23 antikor 10 µL ve Str-HRP 50 µL eklendi. Daha sonra platein üstü kapatılıp hafifçe sallandıktan sonra 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
 - Yıkama solüsyonu: 30X Yıkama solüsyonu distile su ile dilüe edildi.
 - Plate 5 kez yıkandı.
 - Herbir kuyucuğa öncelikle kromojen solüsyon A 50 µL ve daha sonra kromojen solüsyon B 50 µL eklendi. Hafifçe karıştırılıp karanlık bir ortamda 37°C'de 10 dakika inkübe edildi.



Şekil 3.1. iFGF-23 standart grafiği

3.3.3. cFGF-23 düzeyinin ölçümü

Serum cFGF23 düzeyleri Sunred Marka (Katalog No: 201-12-8847) ELISA kit ile çalışıldı. Kit, örneklerde insan cFGF-23 seviyesini test etmek için çift antikorlu sandviç ELISA kullanır. cFGF-23 monoklonal antikorlu ile kaplı kuyucuklarına numune eklenerek inkübe edilir. İmmün kompleks oluşturmak için biyotinle işaretli ve Str-HRP ile kombine edilmiş cFGF-23 antikorları eklenir. İnkübasyon sonrasında bağlanmamış enzimler yıkama işlemi ile uzaklaştırılır. Kromojen A ve B solüsyonlarının eklenmesiyle mavi renk alır ve asidin eklenmesiyle reaksiyon durur ve sarı renk oluşur. Oluşan absorbans ile cFGF-23 konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon vardır.

Kit İçeriği

- Standart Solüsyon (480 pg/ml)
- Standart Dilüent
- Mikroelisa plate
- Streptavidin-HRP konjugat
- Yıkama Solüsyonu
- Biyotin cFGF-23 antikor
- Kromojen A Solüsyonu

- Kromojen B Solüsyonu
- Stop Solüsyonu

Test Prosedürü

- Standart dilüsyon

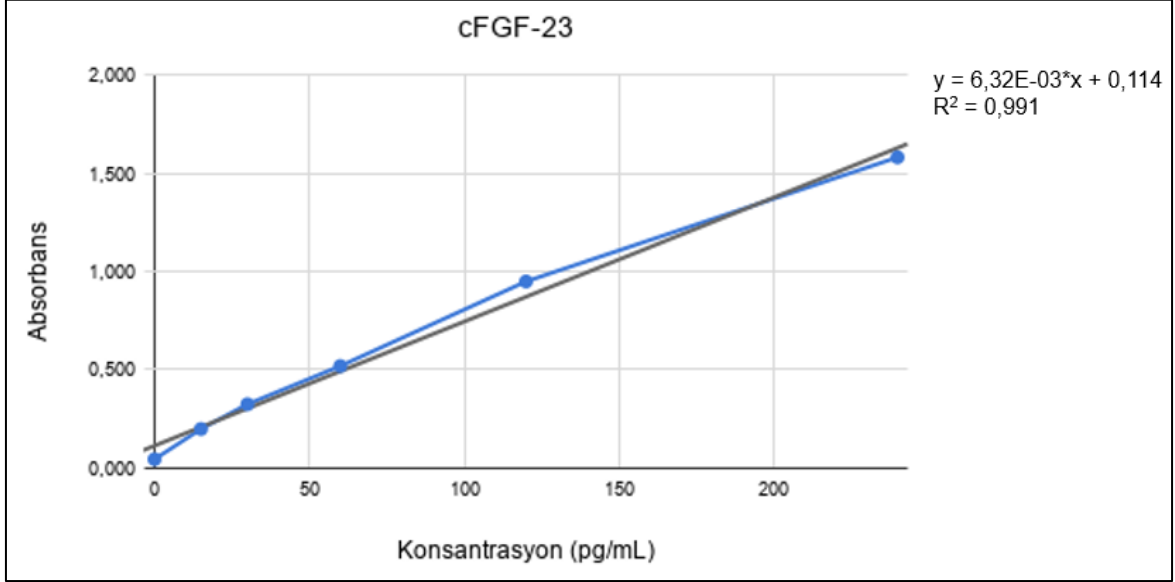
Stok standart, standart dilüent kullanılarak Çizelge 3.2'ye göre dilüe edildi.

Çizelge 3.2. cFGF-23 stok standart dilüsyon çizelgesi

240 pg/ml	Standart No.5	120 µL Orijinal Standart + 120 µL standart dilüent
120 pg/ml	Standart No.4	120 µL Standart No.5 + 120 µL standart dilüent
60 pg/ml	Standart No.3	120 µL Standart No.4 + 120 µL standart dilüent
30 pg/ml	Standart No.2	120 µL Standart No.3 + 120 µL standart dilüent
15 pg/ml	Standart No.1	120 µL Standart No.2 + 120 µL standart dilüent

- Deneyin yapılışı
 - Örneklerin eklenmesi
 - Blank kuyucuklar: Sadece kromojen A ve B solüsyonu ve stop solüsyonu eklendi. Diğer işlemler aynı şekilde uygulandı.
 - Standart kuyucuklar: Standart 50 µL, Str-HRP 50 µL eklendi. Standart kuyucuklarda biyotin antikor zaten olduğu için eklenmedi.
 - Test kuyucukları: 40 µL serum örneği ve daha sonra cFGF-23 antikor 10 µL ve Str-HRP 50 µL eklendi. Daha sonra platein üstü kapatılıp hafifçe sallandıktan sonra 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
 - Yıkama solüsyonu: 30X Yıkama solüsyonu distile su ile dilüe edildi.
 - Plate 5 kez yıkandı.

Herbir kuyucuğa öncelikle kromojen solüsyon A 50 µL ve daha sonra kromojen solüsyon B 50 µL eklendi. Hafifçe karıştırılıp karanlık bir ortamda 37°C’de 10 dakika inkübe edildi.



Şekil 3.2. cFGF-23 standart grafiği

3.3.4. sKlotho düzeylerinin ölçümü

Serum sKlotho düzeyleri Sunred Marka (Katalog No: 201-12-5446) ELISA kit ile çalışıldı. Kit, örneklerde insan sKlotho seviyesini test etmek için çift antikorlu sandviç ELISA kullanır. sKlotho monoklonal antikoruna ile kaplı monoklonal antikor kuyucuklarına numune eklenerek inkübe edilir. İmmün kompleks oluşturmak için biyotinle işaretli ve Str-HRP ile kombine edilmiş sKlotho antikorları eklenir. İnkübasyon sonrasında bağlanmamış enzimler yıkama işlemi ile uzaklaştırılır. Kromojen A ve B solüsyonlarının eklenmesiyle mavi renk alır ve asidin eklenmesiyle reaksiyon durur ve sarı renk oluşur. Oluşan absorbans ile sKlotho konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon vardır.

Kit İçeriği

- Standart Solüsyon (24 ng/ml)
- Standart Dilüent
- Mikroelisa plate
- Streptavidin-HRP konjugat

- Yıkama Solüsyonu
- Biyotin s-Klotho antikor
- Kromojen A Solüsyonu
- Kromojen B Solüsyonu
- Stop Solüsyonu

Test Prosedürü

- Standart dilüsyon

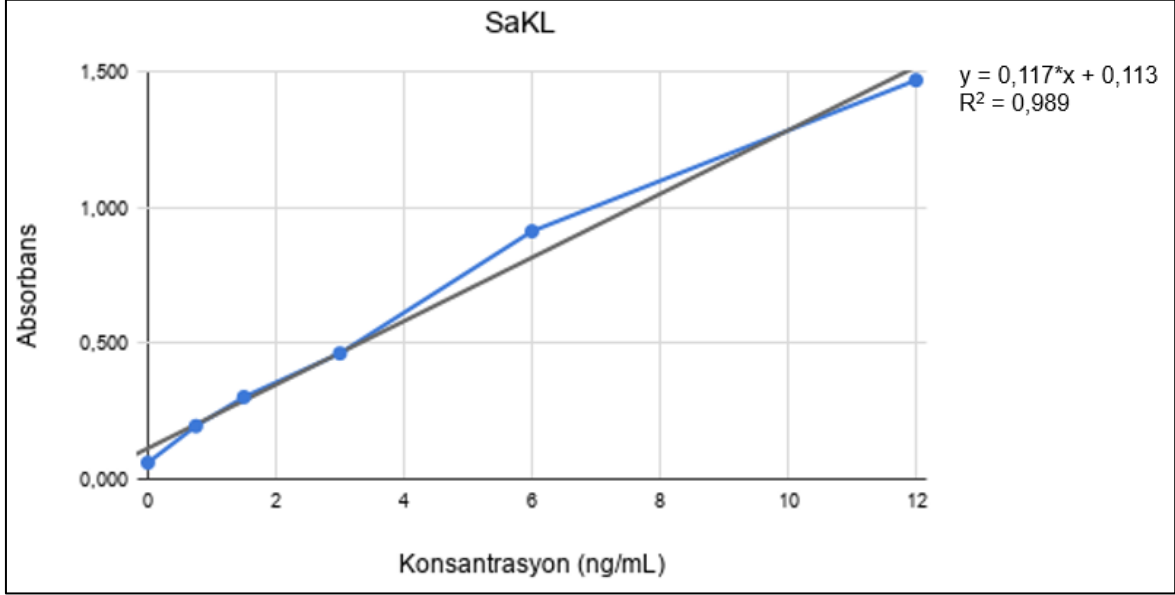
Stok standart, standart dilüent kullanılarak Çizelge 3.3'e göre dilüe edildi.

Çizelge 3.3. sKlotho stok standart dilüsyon çizelgesi

320 pg/ml	Standart No.5	120 µL Orijinal Standart + 120 µL standart dilüent
160 pg/ml	Standart No.4	120 µL Standart No.5 + 120 µL standart dilüent
80 pg/ml	Standart No.3	120 µL Standart No.4 + 120 µL standart dilüent
40 pg/ml	Standart No.2	120 µL Standart No.3 + 120 µL standart dilüent
20 pg/ml	Standart No.1	120 µL Standart No.2 + 120 µL standart dilüent

- Deneyin yapılışı
 - Örneklerin eklenmesi
 - Blank kuyucuklar: Sadece kromojen A ve B solüsyonu ve stop solüsyonu eklendi. Diğer işlemler aynı şekilde uygulandı.
 - Standart kuyucuklar: Standart 50 µL, Str-HRP 50 µL eklendi. Standart kuyucuklarda biyotin antikor zaten olduğu için eklenmedi.
 - Test kuyucukları: 40 µL serum örneği ve daha sonra sKlotho antikor 10 µL ve Str-HRP 50 µL eklendi. Daha sonra platein üstü kapatılıp hafifçe sallandıktan sonra 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
 - Yıkama solüsyonu: 30X Yıkama solüsyonu distile su ile dilüe edildi.
 - Plate 5 kez yıkandı.

Herbir kuyucuğa öncelikle kromojen solüsyon A 50 µL ve daha sonra kromojen solüsyon B 50 µL eklendi. Hafifçe karıştırılıp karanlık bir ortamda 37°C’de 10 dakika inkübe edildi.



Şekil 3.3. sKlotho standart grafiği

3.3.5. 1,25 (OH)₂ D₃ düzeyinin ölçümü

Serum 1,25 (OH)₂ D₃ Düzeyleri Shimadzu LC-MS/MS Cihazında İmmucrom kitleri kullanılarak ölçülmüştür.

LC-MS/MS Sistemi Çalışma Şartları

MS parametreler

- IS voltage 5500.0
- TEM 600.0
- GS1 90.00
- GS2 75.00
- MSMS-Detection:
- Scan type MRM (MRM)
- Scheduled MRM No
- Polarity Positive
- Ion source Turbo Spray (ESI)
- MRM ler

- 623.400 > 314.100 1,25(OH)₂-D₃
- 626.420 > 317.200 1,25(OH)₂-D₃ IS

LC Parametreler

- Mobilfaz A: Su + formik asit
- Mobilfaz B: Metilamine+methanol
- Kolon: RESTEK Raptor ARC-18
- Fırın: 60 derece
- Gradient
- Flow : 0.4 ml/dk

LC-MS/MS Cihazında 1, 25 (OH)₂ D₃ Örneklerinin Hazırlanması

- 300 µL numune + 800 µL (istd içeren Asetonitril)
- 1 dk vortekslenir
- 15 dk buzdolabında bekletilir
- 16000 devir 15 dk santrifüj
- Süpernatant temiz ependorfa alınır + univapo vakum santrifüjde kurutulur
- 200 µL Asetonitril eklenir
- 1 dk vortekslenir
- Tekrar univapo vakum santrifüjde kurutulur
- 30 µL asetonitril içerisindeki 4-Phenyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione eklenir
- 2 saat oda sıcaklığında karanlıkta bekletilir
- 30 µL Su eklenir
- Cihaza 10 µL enjeksiyon yapılır

3.3.6. Diğer biyokimyasal analizler

Serum BUN, Kreatinin, Ca, P, Total Protein, Albümin düzeyleri ölçümleri Beckman Coulter AU5800 oto analizörü kullanılarak yapıldı. iPTH ve 25OH D vit düzeyleri ise Beckman Coulter DXI 800 Access İmmunoassay System otoanalizörleri kullanılarak yapıldı.

3.4. İstatiksel Analizler

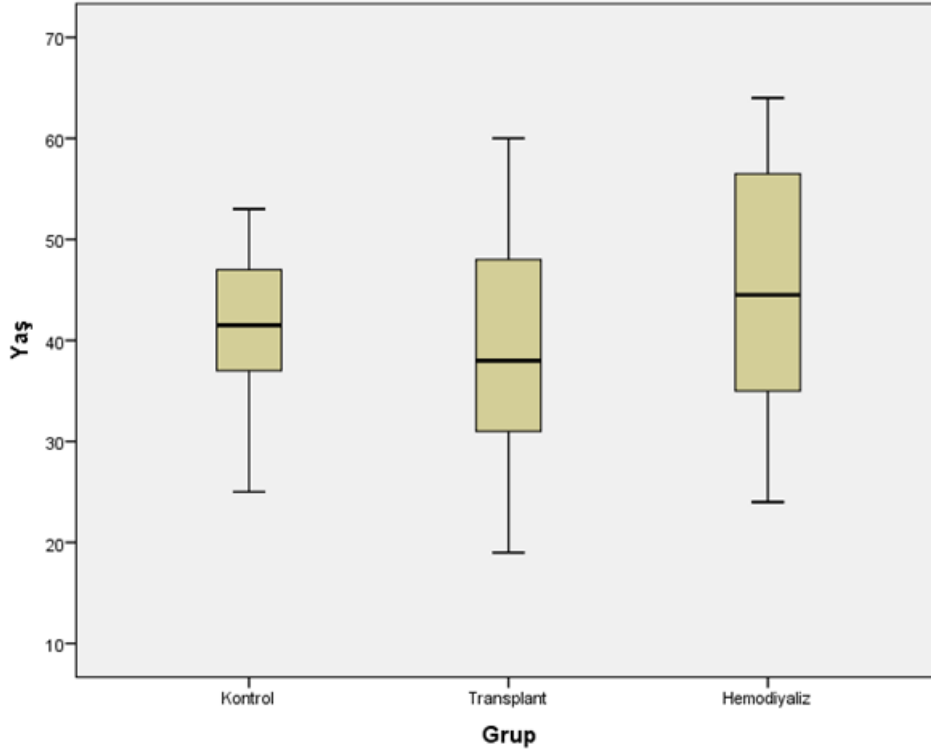
Çalışma sonucu elde edilen veriler SPSS Statistics 20 programı kullanılarak analiz edildi. Çizelgelerde bulgular ortalama $\pm$ standart sapma, median, minimum ve maximum olarak verildi. Parametrelerin her bir gruptaki normalite testi için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Gruplar arası belirgin farklılıkların tayininde normal dağılım için Student T testi, normal dağılım göstermeyen için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arası korelasyon analizinde normal dağılım gösteren veriler için Pearson testi, normal dağılım göstermeyen veriler için Spearman testi kullanıldı. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışma, böbrek transplant hastaları, hemodiyaliz hastaları ve sağlıklı bireyler olmak üzere 3 grup üzerinde gerçekleştirildi. 60 transplant hastası (18 kadın, 42 erkek), 60 hemodiyaliz hastası (24 kadın, 36 erkek) ve 34 (16 kadın,18 erkek) sağlıklı kontrol olmak üzere 154 olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen olguların cinsiyet ve yaş açısından dağılımları Çizelge 4.1 ve Şekil 4.1'de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Çalışmaya dahil edilen olguların cinsiyeti

Cinsiyet	Transplant (n=60)	Hemodiyaliz Hasta (n=60)	Kontrol (n=34)
Kadın	41,00 ±12,40 (n=18)	42,00 ±11,02 (n=24)	41,88 ±8,24 (n=16)
Erkek	38,90 ±10,87 (n=42)	48,22 ±10,71 (n=36)	41,22 ±6,34 (n=18)



Şekil 4.1. Çalışmaya dahil edilen olguların yaş açısından dağılımları

Çalışmaya dahil edilen transplant hastalarının transplant yılı ortalama ve standart sapması $6,95 \pm 5,45$ olarak hesaplanmıştır.

Bulguların değerlendirilmesinde öncelikle her bir parametrenin gruplar arasındaki değişimi analiz edildi, sonrasında parametreler arası korelasyon analizleri yapıldı. Çalışmamızda analizi yapılan parametrelerin transplant hasta, hemodiyaliz hasta ve sağlıklı kontrol grupları için ortalama ve standart sapma değerleri Çizelge 4.2’te verilmiştir.

Çizelge 4.2. Parametrelerin her bir grup için ortalama ve standart sapma değerleri

Parametre	Transplant§	p _{TH}	p _{TK}	Hemodiyaliz§	p _{HK}	Kontrol§
Kalsiyum (mg/dL)	9,57 ±0,81	0,000*	0,041*	8,93 ±0,66	0,000*	9,42 ±0,37
Fosfor (mg/dL)	3,21 ±0,73	0,000*	0,007*	4,37 ±1,02	0,000*	3,54 ±0,49
BUN (mg/dL)	23,40 ±16,47	0,000*	0,000*	52,60 ±13,47	0,000*	13,46 ±3,63
Kreatinin (mg/dL)	1,52 ±0,99	0,000*	0,000*	6,97 ±2,31	0,000*	0,79 ±0,18
iPTH (pg/mL)	116,62 ±74,43	0,000*	0,000*	417,76 ±347,32	0,000*	45,75 ±25,60
25 (OH) D Vit (µg/L)	14,76 ±10,88	0,653	0,259	13,86 ±7,39	0,151	16,40 ±10,00
eGFR (mL/dk/1,73m ²)	55,39 ±19,79	0,000*	0,000*	9,42 ±8,36	0,000*	112,87 ±14,32
Albümin (g/dL)	4,31 ±0,45	0,000*	0,109	4,06 ±0,32	0,000*	4,42 ±0,20
Protein (g/dL)	6,99 ±0,67	0,129	0,011*	6,91 ±0,52	0,000*	7,28 ±0,37
cFGF-23 (pg/mL)	166,30 ±94,96	0,000*	0,007*	246,32 ±108,50	0,000*	122,60 ±71,13
iFGF-23 (pg/mL)	263,64 ±153,08	0,001*	0,000*	352,16 ±155,62	0,000*	155,05 ±73,40
sKlotho (ng/mL)	2,82 ±1,76	0,001*	0,177	1,94 ±1,11	0,008*	3,72 ±3,59
1,25 (OH) ₂ D ₃ Vitamini (pg/mL)	49,56 ±13,73	0,000*	0,687	27,02 ±8,74	0,000*	48,42 ±12,13

* Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var

§ Ortalama ± Standart sapma

p_{TH} Transplant ve hemodiyaliz grupları için p değerip_{TK} Transplant ve kontrol grupları için p değerip_{HK} Hemodiyaliz ve kontrol grupları için p değeri

4.1. Tüm Gruplarda sKlotho Düzeyleri ve İstatistik Analizi

Transplant hasta grubunda sKlotho seviyeleri kontrol grubuna göre düşüktü ama aradaki fark anlamlı düzeyde değildi ($p=0,177$; $p>0,05$).

Hemodiyaliz hasta grubunda sKlotho seviyeleri kontrol grubuna anlamlı oranda düşük olduğu izlendi ($p=0,008$; $p<0,05$).

Transplant hasta grubunda sKlotho seviyeleri hemodiyaliz hasta grubuna göre anlamlı oranda yükseldiği saptandı ($p=0,001$; $p<0,05$).

Tüm grupların sKlotho seviyeleri için ortalama, standart sapma, medyan, en düşük ve en yüksek değerleri Çizelge 4.3'te verilmiştir.

Çizelge 4.3. Tüm grupların sKlotho düzeyleri

	Transplant	p_{TH}	p_{TK}	Hemodiyaliz	p_{HK}	Kontrol
Ortalama $\pm$ s (ng/mL)	2,82 $\pm$ 0,22	0,001*	0,177	1,94 $\pm$ 0,14	0,008*	3,72 $\pm$ 0,61
Medyan (ng/mL)	2,80			1,86		2,04
En Düşük (ng/mL)	0,39			0,14		0,10
En Yüksek (ng/mL)	9,93			6,31		12,18

* Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var

p_{TH} Transplant ve hemodiyaliz grupları için p değeri

p_{TK} Transplant ve kontrol grupları için p değeri

p_{HK} Hemodiyaliz ve kontrol grupları için p değeri

4.2. Tüm Gruplarda iFGF-23 Düzeyleri ve İstatistik Analizi

Transplant hasta grubunda iFGF-23 seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğu belirlendi ($p=0,000$; $p<0,05$).

Hemodiyaliz hasta grubunda iFGF-23 seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,000$; $p<0,05$).

Transplant hasta grubunda iFGF-23 seviyeleri hemodiyaliz hasta grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı ($p=0,001$; $p<0,05$).

Tüm grupların iFGF-23 seviyeleri için ortalama, standart sapma, medyan, en düşük ve en yüksek değerleri Çizelge 4.4'te verilmiştir.

Çizelge 4.4. Tüm grupların iFGF-23 düzeyleri

	Transplant	p _{TH}	p _{TK}	Hemodiyaliz	p _{HK}	Kontrol
Ortalama ±s (pg/mL)	263,64 ±19,76	0,001*	0,000*	352,16 ±20,09	0,000*	155,05 ±12,58
Medyan (pg/mL)	219,67			342,82		119,67
En Düşük (pg/mL)	93,70			86,52		52,39
En Yüksek (pg/mL)	652,83			736,52		361,74

* Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var

p_{TH} Transplant ve hemodiyaliz grupları için p değeri

p_{TK} Transplant ve kontrol grupları için p değeri

p_{HK} Hemodiyaliz ve kontrol grupları için p değeri

4.3. Tüm Gruplarda cFGF-23 Düzeyleri ve İstatistik Analizi

Transplant hasta grubunun cFGF-23 seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek izlendi (p=0,007; p<0,05).

Hemodiyaliz hasta grubunun cFGF-23 seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ölçüldü (p=0,000; p<0,05).

Transplant hasta grubunun cFGF-23 seviyelerinin hemodiyaliz hasta grubuna göre anlamlı düzeyde düştüğü gözlemlendi (p=0,000; p<0,05).

Tüm grupların cFGF-23 seviyeleri için ortalama, standart sapma, medyan, en düşük ve en yüksek değerleri Çizelge 4.5'te verilmiştir.

Çizelge 4.5. Tüm grupların cFGF-23 düzeyleri

	Transplant	p _{TH}	p _{TK}	Hemodiyaliz	p _{HK}	Kontrol
Ortalama $\pm$ s (pg/mL)	166,30 $\pm$ 12,26	0,000*	0,007*	246,32 $\pm$ 14,00	0,000*	122,60 $\pm$ 12,19
Medyan (pg/mL)	141,68			248,98		98,98
En Düşük (pg/mL)	49,38			55,41		42,40
En Yüksek (pg/mL)	455,25			515,10		321,92

* Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var

p_{TH} Transplant ve hemodiyaliz grupları için p değeri

p_{TK} Transplant ve kontrol grupları için p değeri

p_{HK} Hemodiyaliz ve kontrol grupları için p değeri

4.4. Tüm Gruplarda eGFR Düzeyleri ve İstatistik Analizi

Transplant hasta grubunda eGFR seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük izlendi (p=0,000; p<0,05).

Hemodiyaliz hasta grubunda eGFR seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktü (p=0,000; p<0,05).

Transplant hasta grubunda eGFR seviyelerinin hemodiyaliz hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (p=0,000; p<0,05).

Tüm grupların eGFR seviyeleri için ortalama, standart sapma, medyan, en düşük ve en yüksek değerleri Çizelge 4.6'te verilmiştir.

Çizelge 4.6. Tüm grupların eGFR düzeyleri

	Transplant	p _{TH}	p _{TK}	Hemodiyaliz	p _{HK}	Kontrol
Ortalama $\pm$ s (mL/dk/1,73m ²)	55,39 $\pm$ 2,55	0,000*	0,000*	9,42 $\pm$ 1,08	0,000*	112,87 $\pm$ 2,45
Medyan (mL/dk/1,73m ²)	56,00			6,58		120,00
En Düşük (mL/dk/1,73m ²)	9,89			4,33		76,98
En Yüksek (mL/dk/1,73m ²)	89,98			62,84		120,00

* Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var

p_{TH} Transplant ve hemodiyaliz grupları için p değeri

p_{TK} Transplant ve kontrol grupları için p değeri

p_{HK} Hemodiyaliz ve kontrol grupları için p değeri

4.5. Tüm Gruplarda iPTH Düzeyleri ve İstatistik Analizi

Transplant hasta grubunda iPTH seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,000; p<0,05).

Hemodiyaliz hasta grubunda iPTH seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek ölçüldü (p=0,000; p<0,05).

Transplant hasta grubunda iPTH seviyelerinin hemodiyaliz hasta grubuna göre anlamlı oranda düşük olduğu belirlendi (p=0,000; p<0,05).

Tüm grupların iPTH seviyeleri için ortalama, standart sapma, medyan, en düşük ve en yüksek değerleri Çizelge 4.7’te verilmiştir.

Çizelge 4.7. Tüm grupların iPTH düzeyleri

	Transplant	p _{TH}	p _{TK}	Hemodiyaliz	p _{HK}	Kontrol
Ortalama ±s (pg/mL)	116,62 ±9,61	0,000*	0,000*	417,76 ±44,83	0,000*	45,75 ±4,39
Medyan (pg/mL)	83,60			311,85		38,05
En Düşük (pg/mL)	16,52			31,70		3,41
En Yüksek (pg/mL)	278,30			1595,50		109,10

* Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var

p_{TH} Transplant ve hemodiyaliz grupları için p değeri

p_{TK} Transplant ve kontrol grupları için p değeri

p_{HK} Hemodiyaliz ve kontrol grupları için p değeri

4.6. Tüm Gruplarda 25 (OH) D Vitamini Düzeyleri ve İstatistik Analizi

Transplant hasta grubunda 25 (OH) D Vitamini seviyelerinin kontrol grubuna göre düştüğü ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı belirlendi (p=0,259; p>0,05).

Hemodiyaliz hasta grubunda 25 (OH) D Vitamini seviyeleri kontrol grubuna göre düşüktü ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,151; p>0,05).

Transplant hasta grubunda 25 (OH) D Vitamini seviyeleri hemodiyaliz hasta grubuna göre yüksekti ancak aradaki fark anlamlı düzeyde değildi (p=0,653; p>0,05).

Tüm grupların 25 (OH) D Vitamini seviyeleri için ortalama, standart sapma, medyan, en düşük ve en yüksek değerleri Çizelge 4.8’te verilmiştir.

Çizelge 4.8. Tüm grupların 25 (OH) D Vitamini düzeyleri

	Transplant	p _{TH}	p _{TK}	Hemodiyaliz	p _{HK}	Kontrol
Ortalama $\pm$ s (μ g/L)	14,76 $\pm$ 1,40	0,653	0,259	13,86 $\pm$ 0,95	0,151	16,40 $\pm$ 1,71
Medyan (μ g/L)	12,29			12,00		13,54
En Düşük (μ g/L)	6,21			5,78		7,00
En Yüksek (μ g/L)	31,10			40,00		59,60

* Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var

p_{TH} Transplant ve hemodiyaliz grupları için p değeri

p_{TK} Transplant ve kontrol grupları için p değeri

p_{HK} Hemodiyaliz ve kontrol grupları için p değeri

4.7. Tüm Gruplarda 1,25 (OH)₂ D₃ Vitamini Düzeyleri ve İstatistik Analizi

Transplant hasta grubunda 1,25 (OH)₂ D₃ Vitamini seviyeleri kontrol grubuna göre yüksekti ancak aradaki fark anlamlı değildi (p=0,687; p>0,05).

Hemodiyaliz hasta grubunda 1,25 (OH)₂ D₃ Vitamini seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük izlendi (p=0,000; p<0,05).

Transplant hasta grubunda 1,25 (OH)₂ D₃ Vitamini seviyeleri hemodiyaliz hasta grubunda göre anlamlı oranda yüksek olduğu saptandı (p=0,000; p<0,05).

Tüm grupların 1,25 (OH)₂ D₃ Vitamini seviyeleri için ortalama, standart sapma, medyan, en düşük ve en yüksek değerleri Çizelge 4.9'te verilmiştir.

Çizelge 4.9. Tüm grupların 1,25 (OH)₂ D₃ Vitamini düzeyleri

	Transplant	p _{TH}	p _{TK}	Hemodiyaliz	p _{HK}	Kontrol
Ortalama ±s (pg/mL)	49,56 ±1,77	0,000*	0,687	27,02 ±1,12	0,000*	48,42 ±2,08
Medyan (pg/mL)	50,05			26,45		46,40
En Düşük (pg/mL)	23,00			3,70		26,80
En Yüksek (pg/mL)	79,10			49,40		71,50

* Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var

p_{TH} Transplant ve hemodiyaliz grupları için p değeri

p_{TK} Transplant ve kontrol grupları için p değeri

p_{HK} Hemodiyaliz ve kontrol grupları için p değeri

4.8. Tüm Gruplarda Diğer Parametre Düzeyleri ve İstatistik Analizi

Tüm gruplarda, Kalsiyum, Fosfor, BUN, Kreatinin, Albümin ve Total Protein seviyelerinin ortalama ve standart sapma değerleri Çizelge 4.10'da verildi.

Çizelge 4.10. Tüm gruplarda diğer parametrelerin istatistik analizi

Parametre	Transplant [§]	p _{TH}	p _{TK}	Hemodiyaliz [§]	p _{HK}	Kontrol [§]
Kalsiyum (mg/dL)	9,57±0,81	0,000*	0,041*	8,93±0,66	0,000*	9,42±0,37
Fosfor (mg/dL)	3,21±0,73	0,000*	0,007*	4,37±1,02	0,000*	3,54±0,49
BUN (mg/dL)	23,40±16,47	0,000*	0,000*	52,60±13,47	0,000*	13,46±3,63
Kreatinin (mg/dL)	1,52±0,99	0,000*	0,000*	6,97±2,31	0,000*	0,79±0,18
Albümin (g/dL)	4,31±0,45	0,000*	0,109	4,06±0,32	0,000*	4,42±0,20
Total Protein (g/dL)	6,99±0,67	0,129	0,011*	6,91±0,52	0,000*	7,28±0,37

* Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var

§ Ortalama ± Standart sapma

p_{TH} Transplant ve hemodiyaliz grupları için p değeri

p_{TK} Transplant ve kontrol grupları için p değeri

p_{HK} Hemodiyaliz ve kontrol grupları için p değeri

4.9. Hemodiyaliz Hasta Grubunda Korelasyon Analizi

Hemodiyaliz hastalarında parametreler arasında korelasyon incelerken normal dağılım gösteren parametreler için Pearson Korelasyon Analizi, normal dağılım göstermeyen parametreler için Spearman Korelasyon Analizi yapıldı.

Çizelge 4.11. Hemodiyaliz hastalarında tüm parametreler için korelasyon analizi

		Kalsiyum	Fosfor	BUN	Kreatinin	iPTH	25 (OH) D Vit	eGFR	Albümin	Protein	cFGF 23	iFGF 23	sklotho	1,25 (OH) ₂ D ₃
Kalsiyum	r		-,116	-,104	,184	,030	,048	-,181	-,114	,085	-,131	-,111	,088	,239
	p		,376	,431	,160	,822	,715	,166	,386	,519	,318	,401	,502	,066
Fosfor	r	-,116		,525**	,360**	,328*	-,022	-,264*	-,086	-,189	,176	,271*	,124	,091
	p	,376		,000	,005	,010	,868	,041	,514	,148	,179	,036	,345	,489
BUN	r	-,104	,525**		,500**	,365**	-,135	-,447**	-,187	-,034	,244	,353**	-,049	-,026
	p	,431	,000		,000	,004	,303	,000	,152	,795	,060	,006	,708	,843
Kreatinin	r	,184	,360**	,500**		,353**	,026	-,882**	,131	-,061	,356**	,405**	-,106	,141
	p	,160	,005	,000		,006	,846	,000	,320	,644	,005	,001	,418	,283
iPTH	r	,030	,328*	,365**	,353**		-,178	-,309*	,033	-,036	,651**	,772**	-,084	-,036
	p	,822	,010	,004	,006		,174	,016	,804	,785	,000	,000	,523	,786
25 (OH) D Vit	r	,048	-,022	-,135	,026	-,178		-,044	,008	-,045	-,087	-,190	,117	-,014
	p	,715	,868	,303	,846	,174		,740	,954	,731	,507	,146	,375	,915
eGFR	r	-,181	-,264*	-,447**	-,882**	-,309*	-,044		-,096	,034	-,253	-,312*	-,025	-,074
	p	,166	,041	,000	,000	,016	,740		,468	,797	,051	,015	,852	,576
Albümin	r	-,114	-,086	-,187	,131	,033	,008	-,096		,316*	,042	,099	,139	,112
	p	,386	,514	,152	,320	,804	,954	,468		,014	,752	,453	,290	,394
Protein	r	,085	-,189	-,034	-,061	-,036	-,045	,034	,316*		-,195	-,131	,054	,090
	p	,519	,148	,795	,644	,785	,731	,797	,014		,136	,317	,681	,495
cFGF 23	r	-,131	,176	,244	,356**	,651**	-,087	-,253	,042	-,195		,918**	-,049	,011
	p	,318	,179	,060	,005	,000	,507	,051	,752	,136		,000	,712	,932
iFGF 23	r	-,111	,271*	,353**	,405**	,772**	-,190	-,312*	,099	-,131	,918**		-,070	,014
	p	,401	,036	,006	,001	,000	,146	,015	,453	,317	,000		,593	,917
sklotho	r	,088	,124	-,049	-,106	-,084	,117	-,025	,139	,054	-,049	-,070		,157
	p	,502	,345	,708	,418	,523	,375	,852	,290	,681	,712	,593		,230
1,25 (OH) ₂ D ₃	r	,239	,091	-,026	,141	-,036	-,014	-,074	,112	,090	,011	,014	,157	
	p	,066	,489	,843	,283	,786	,915	,576	,394	,495	,932	,917	,230	

** Güçlü korelasyon

* Zayıf korelasyon

Pearson ve Spearman korelasyon analiz sonuçları aşağıdaki gibidir.

Hemodiyaliz hastalarda iFGF-23 ve cFGF-23 arasında pozitif güçlü korelasyon vardır. iFGF-23 düzeyi arttıkça cFGF-23 düzeyi de artmaktadır (p=0.000 r=0.918). (Şekil 4.2)

Hemodiyaliz hastalarda iPTH ve iFGF-23 arasında pozitif güçlü korelasyon vardır. iPTH düzeyi arttıkça iFGF-23 düzeyi de artmaktadır (p=0.000 r=0.772). (Şekil 4.3)

Hemodiyaliz hastalarda Fosfor ve iFGF-23 arasında pozitif zayıf korelasyon vardır. Fosfor düzeyi arttıkça iFGF-23 düzeyi de artmaktadır ($p=0.036$ $r=0.271$). (Şekil 4.4)

Hemodiyaliz hastalarda Fosfor ve iPTH arasında pozitif zayıf korelasyon vardır. Fosfor düzeyi arttıkça iPTH düzeyi de artmaktadır ($p=0.010$ $r=0.328$). (Şekil 4.5)

Hemodiyaliz hastalarda iFGF-23 ve BUN arasında pozitif güçlü korelasyon vardır. iFGF-23 düzeyi arttıkça BUN düzeyi de artmaktadır ($p=0.006$ $r=0.353$).

Hemodiyaliz hastalarda iFGF-23 ve Kreatinin arasında pozitif güçlü korelasyon vardır. Kreatinin düzeyi arttıkça iFGF-23 düzeyi de artmaktadır ($p=0.001$ $r=0.405$).

Hemodiyaliz hastalarda iFGF-23 ve eGFR arasında negatif zayıf korelasyon vardır. eGFR düştükçe iFGF-23 düzeyi artmaktadır ($p=0.015$ $r=-0.312$).

Hemodiyaliz hastalarda cFGF-23 ve Kreatinin arasında pozitif güçlü korelasyon vardır. Kreatinin düzeyi arttıkça cFGF-23 düzeyi de artmaktadır ($p=0.005$ $r=0.356$).

Hemodiyaliz hastalarda cFGF-23 ve iPTH arasında pozitif güçlü korelasyon vardır. cFGF-23 düzeyi arttıkça iPTH düzeyi de artmaktadır ($p=0.000$ $r=0.651$).

Hemodiyaliz hastalarda eGFR ve Fosfor arasında negatif zayıf korelasyon vardır. eGFR düştükçe Fosfor düzeyi yükselmektedir ($p=0.041$ $r=-0.264$).

Hemodiyaliz hastalarda eGFR ve BUN arasında negatif güçlü korelasyon vardır. eGFR düştükçe BUN düzeyi artmaktadır ($p=0.000$ $r=-0.447$).

Hemodiyaliz hastalarda eGFR ve Kreatinin arasında negatif güçlü korelasyon vardır. eGFR düştükçe BUN düzeyi yükselmektedir ($p=0.000$ $r=-0.882$).

Hemodiyaliz hastalarda eGFR ve iPTH arasında negatif zayıf korelasyon vardır. eGFR düştükçe iPTH düzeyi yükselmektedir ($p=0.016$ $r=-0.309$).

Hemodiyaliz hastalarda BUN ve iPTH arasında pozitif güçlü korelasyon vardır. BUN düzeyi arttıkça iPTH düzeyi de yükselmektedir ($p=0.004$ $r=0.365$).

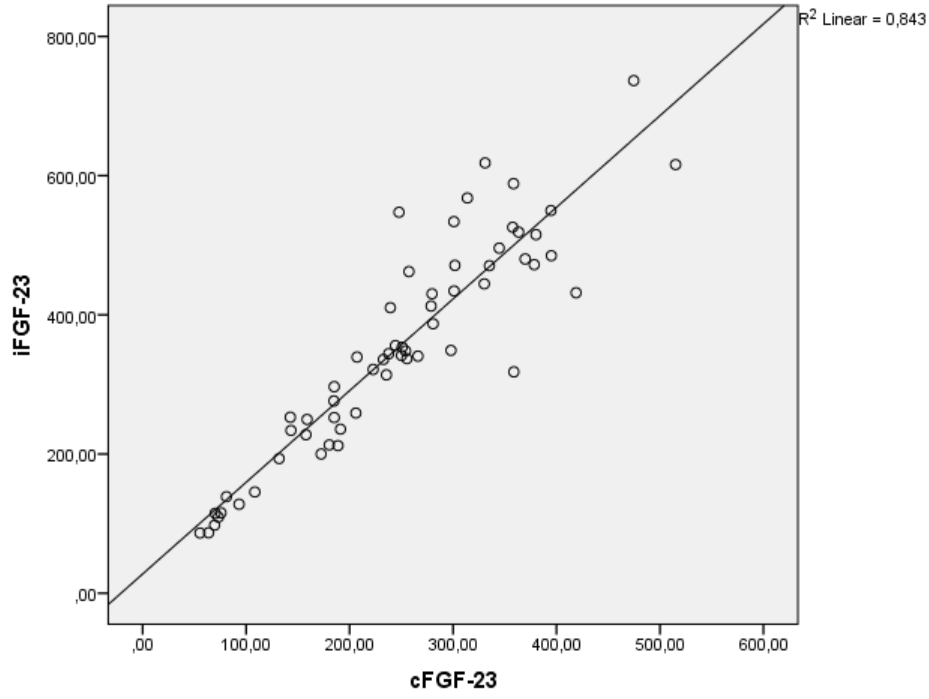
Hemodiyaliz hastalarda Kreatinin ve iPTH arasında pozitif güçlü korelasyon vardır. Kreatinin düzeyi arttıkça iPTH düzeyi de yükselmektedir ($p=0.006$ $r=0.353$).

Hemodiyaliz hastalarda Fosfor ve Kreatinin arasında pozitif güçlü korelasyon vardır. Fosfor düzeyi arttıkça Kreatinin düzeyi de yükselmektedir ($p=0.005$ $r=0.360$).

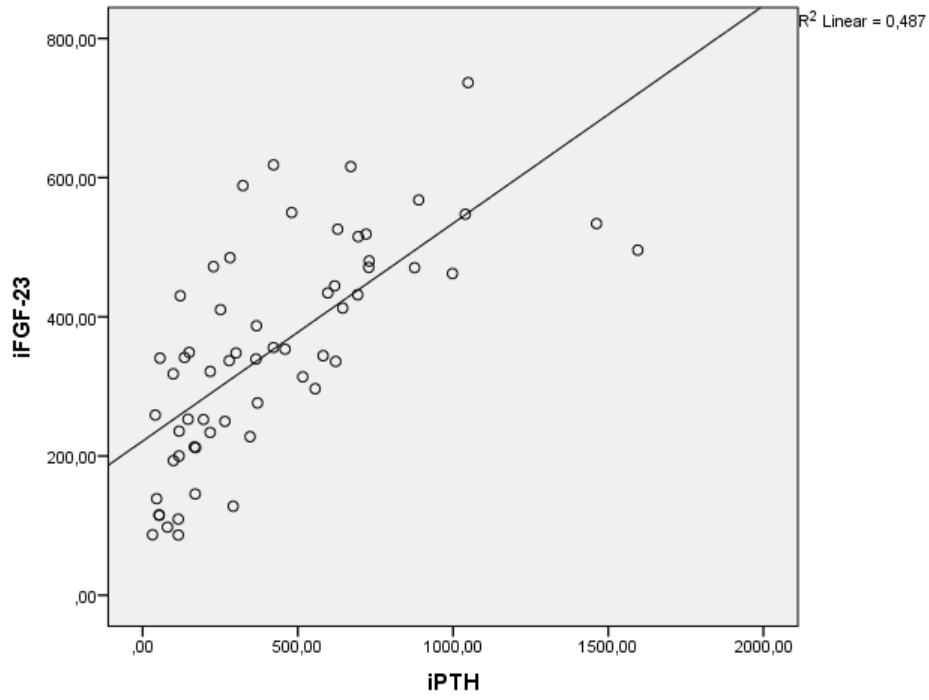
Hemodiyaliz hastalarda BUN ve Kreatinin arasında pozitif güçlü korelasyon vardır. BUN düzeyi arttıkça Kreatinin düzeyi de yükselmektedir ($p=0.000$ $r=0.500$).

Hemodiyaliz hastalarda Fosfor ve BUN arasında pozitif güçlü korelasyon vardır. Fosfor düzeyi arttıkça BUN düzeyi de yükselmektedir ($p=0.000$ $r=0.525$).

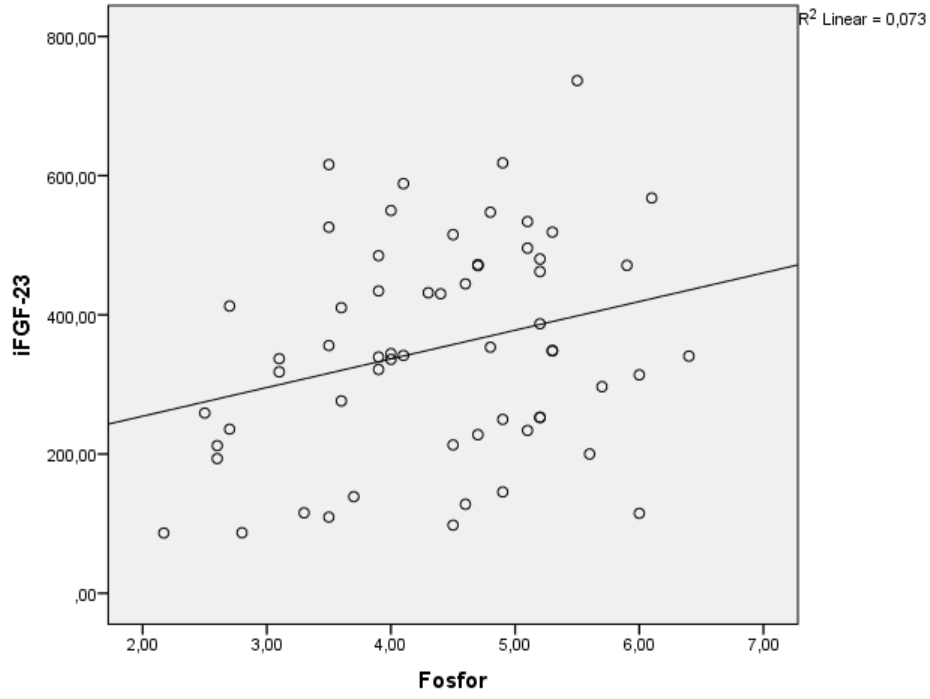
Hemodiyaliz hastalarda Albümin ve Protein arasında pozitif zayıf korelasyon vardır. Albümin düzeyi düştükçe Protein düzeyi de düşmektedir ($p=0.014$ $r=0.316$).



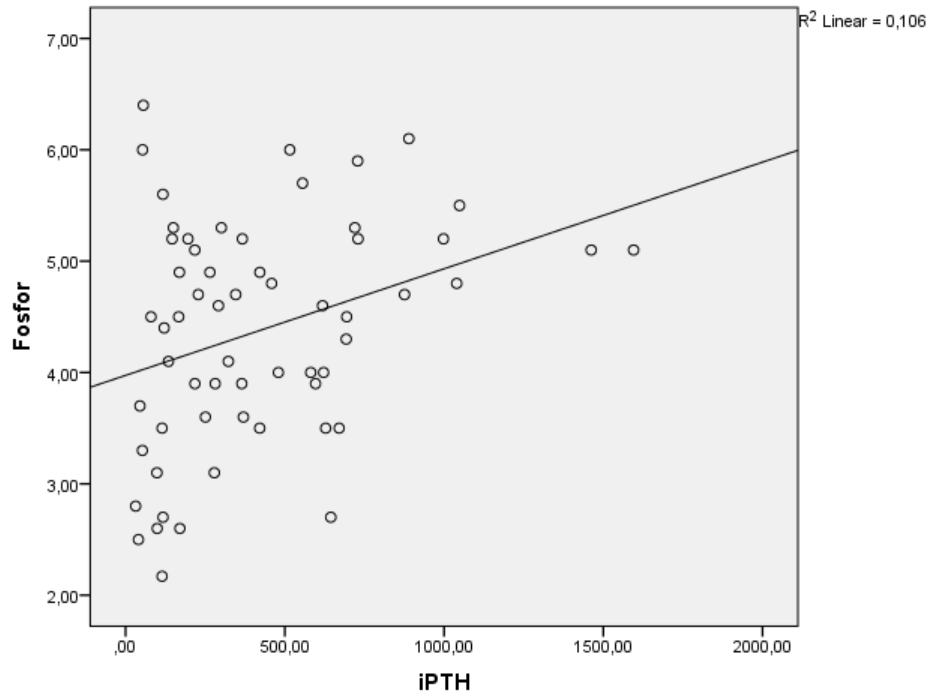
Şekil 4.2. Hemodiyaliz hastalarda cFGF-23 ve iFGF-23 arasındaki korelasyon



Şekil 4.3. Hemodiyaliz hastalarda iPTH ve iFGF-23 arasındaki korelasyon



Şekil 4.4. Hemodiyaliz hastalarda Fosfor ve iFGF-23 arasındaki korelasyon



Şekil 4.5. Hemodiyaliz hastalarda iPTH ve Fosfor arasındaki korelasyon

4.10. Transplant Hasta Grubunda Korelasyon Analizi

Transplant hastalarında parametreler arasında korelasyon incelerken normal dağılım gösteren parametreler için Pearson Korelasyon Analizi, normal dağılım göstermeyen parametreler için Spearman Korelasyon Analizi yapıldı.

Çizelge 4.12. Transplant hastalarında tüm parametreler için korelasyon analizi

		Kalsiyum	Fosfor	BUN	Kreatinin	iPTH	25 (OH) D Vit	eGFR	Albümin	Protein	cFGF 23	iFGF 23	sKlotho	1,25 (OH) ₂ D ₃
Kalsiyum	r		-,318*	-,381**	-,390**	-,213	,331**	,448**	,313*	,557**	-,102	-,112	,075	,309*
	p		,013	,003	,002	,103	,010	,000	,015	,000	,440	,394	,571	,016
Fosfor	r	-,318*		,410**	,398**	,152	-,207	-,201	,039	-,146	,060	,021	-,157	-,077
	p	,013		,001	,002	,245	,112	,124	,770	,264	,646	,872	,231	,561
BUN	r	-,381**	,410**		,822**	,221	,069	-,478**	-,280*	-,230	,166	,194	-,125	-,180
	p	,003	,001		,000	,089	,601	,000	,030	,077	,204	,138	,340	,170
Kreatinin	r	-,390**	,398**	,822**		,257*	-,062	-,563**	-,135	-,211	,200	,147	-,165	-,291*
	p	,002	,002	,000		,047	,639	,000	,305	,105	,126	,262	,207	,024
iPTH	r	-,213	,152	,221	,257*		-,336**	-,428**	-,277*	-,167	,508**	,619**	,031	,031
	p	,103	,245	,089	,047		,009	,001	,032	,202	,000	,000	,814	,812
25 (OH) D Vit	r	,354**	-,207	,069	-,062	-,360**		,173	,192	,127	-,398**	-,360**	-,034	,152
	p	,006	,112	,601	,639	,005		,187	,143	,332	,002	,005	,798	,247
eGFR	r	,448**	-,201	-,478**	-,563**	-,428**	,173		,143	,348**	-,184	-,206	,059	,020
	p	,000	,124	,000	,000	,001	,187		,275	,006	,159	,113	,655	,881
Albümin	r	,313*	,039	-,280*	-,135	-,277*	,192	,143		,613**	-,297*	-,350**	,026	,060
	p	,015	,770	,030	,305	,032	,143	,275		,000	,021	,006	,842	,647
Protein	r	,557**	-,146	-,230	-,211	-,167	,127	,348**	,613**		-,073	-,027	-,062	,197
	p	,000	,264	,077	,105	,202	,332	,006	,000		,579	,838	,636	,132
cFGF 23	r	-,102	,060	,166	,200	,508**	-,397**	-,184	-,297*	-,073		,837**	,259*	,132
	p	,440	,646	,204	,126	,000	,002	,159	,021	,579		,000	,046	,314
iFGF 23	r	-,112	,021	,194	,147	,619**	-,345**	-,206	-,350**	-,027	,837**		,030	,208
	p	,394	,872	,138	,262	,000	,007	,113	,006	,838	,000		,823	,110
sKlotho	r	,075	-,157	-,125	-,165	,031	-,034	,059	,026	-,062	,259*	,030		,041
	p	,571	,231	,340	,207	,814	,798	,655	,842	,636	,046	,823		,756
1,25 (OH) ₂ D ₃ Vit	r	,309*	-,077	-,180	-,291*	,031	,152	,020	,060	,197	,132	,208	,041	
	p	,016	,561	,170	,024	,812	,247	,881	,647	,132	,314	,110	,756	

** Güçlü korelasyon

* Zayıf korelasyon

Pearson ve Spearman korelasyon analiz sonuçları aşağıdaki gibidir.

Transplant hastalarda Kalsiyum ve 1,25 (OH) D Vitamini arasında pozitif zayıf korelasyon vardır. Kalsiyum düzeyi arttıkça 1,25 (OH) D Vitamini düzeyi de artmaktadır ($p=0.016$ $r=0.309$). (Şekil 4.6)

Transplant hastalarda cFGF-23 ve iFGF-23 arasında pozitif güçlü korelasyon vardır. cFGF-23 düzeyi arttıkça iFGF-23 düzeyi de artmaktadır ($p=0.000$ $r=0.837$). (Şekil 4.7)

Transplant hastalarda 25 (OH) D Vitamini ve iFGF-23 arasında negatif korelasyon vardır. 25 (OH) D Vitamini düzeyi azaldıkça iFGF-23 düzeyi artmaktadır ($p=0.005$ $r=-0.360$). (Şekil 4.8)

Transplant hastalarda iPTH ve iFGF-23 arasında pozitif korelasyon vardır. iPTH düzeyi arttıkça iFGF-23 düzeyi de artmaktadır ($p=0.000$ $r=0.619$). (Şekil 4.9)

Transplant hastalarda 25 (OH) D Vitamini ve iPTH arasında negatif korelasyon vardır. 25 (OH) D Vitamini düzeyi azaldıkça iPTH düzeyi artmaktadır ($p=0.005$ $r=-0.360$). (Şekil 4.10)

Transplant hastalarda Kalsiyum ve 25 (OH) D Vitamini arasında pozitif korelasyon vardır. Kalsiyum düzeyi arttıkça 25 (OH) D Vitamini düzeyi de artmaktadır ($p=0.006$ $r=0.354$). (Şekil 4.11)

Transplant hastalarda Kalsiyum ve Fosfor arasında negatif korelasyon vardır. Kalsiyum düzeyi arttıkça Fosfor düzeyi azalmaktadır ($p=0.013$ $r=-0.318$). (Şekil 4.12)

Transplant hastalarda Albümin ve iFGF-23 arasında negatif güçlü korelasyon vardır. Albümin düzeyi düştükçe iFGF-23 düzeyi artmaktadır ($p=0.006$ $r=-0.350$).

Transplant hastalarda iPTH ve cFGF-23 arasında pozitif güçlü korelasyon vardır. iPTH düzeyi arttıkça cFGF-23 düzeyi de artmaktadır ($p=0.000$ $r=0.508$).

Transplant hastalarda Albümin ve iFGF-23 arasında negatif güçlü korelasyon vardır. Albümin düzeyi düştükçe iFGF-23 düzeyi artmaktadır ($p=0.006$ $r=-0.350$).

Transplant hastalarda 25 (OH) D Vitamini ve cFGF-23 arasında negatif güçlü korelasyon vardır. 25 (OH) D Vitamini düzeyi düştükçe cFGF-23 düzeyi artmaktadır ($p=0.002$ $r=-0.397$).

Transplant hastalarda cFGF-23 ve iPTH arasında pozitif güçlü korelasyon vardır. cFGF-23 düzeyi arttıkça iPTH düzeyi de artmaktadır ($p=0.000$ $r=0.508$).

Transplant hastalarda sKlotho ve cFGF-23 arasında pozitif zayıf korelasyon vardır. sKlotho düzeyi arttıkça cFGF-23 düzeyi de artmaktadır ($p=0.046$ $r=0.259$).

Transplant hastalarda Kreatinin ve 1,25 (OH) D Vitamini arasında negatif zayıf korelasyon vardır. Kreatinin düzeyi arttıkça 1,25 (OH) D Vitamini düzeyi düşmektedir ($p=0.024$ $r=-0.291$).

Transplant hastalarda eGFR ve Kalsiyum arasında pozitif güçlü korelasyon vardır. eGFR düzeyi düştükçe Kalsiyum düzeyi de düşmektedir ($p=0.000$ $r=0.448$).

Transplant hastalarda eGFR ve BUN arasında negatif güçlü korelasyon vardır. eGFR düzeyi düştükçe BUN düzeyi artmaktadır ($p=0.000$ $r=-0.478$).

Transplant hastalarda eGFR ve Kreatinin arasında negatif güçlü korelasyon vardır. eGFR düzeyi düştükçe Kreatinin düzeyi artmaktadır ($p=0.000$ $r=-0.563$).

Transplant hastalarda eGFR ve iPTH arasında negatif güçlü korelasyon vardır. eGFR düzeyi düştükçe iPTH düzeyi artmaktadır ($p=0.001$ $r=-0.428$).

Transplant hastalarda Kreatinin ve iPTH arasında pozitif zayıf korelasyon vardır. Kreatinin düzeyi yükseldikçe iPTH düzeyi de artmaktadır ($p=0.047$ $r=0.257$).

Transplant hastalarda Kalsiyum ve BUN arasında negatif güçlü korelasyon vardır. Kalsiyum düzeyi düştükçe BUN düzeyi artmaktadır ($p=0.003$ $r=-0.381$).

Transplant hastalarda Kalsiyum ve Kreatinin arasında negatif güçlü korelasyon vardır. Kalsiyum düzeyi düştükçe Kreatinin düzeyi artmaktadır ($p=0.002$ $r=-0.390$).

Transplant hastalarda Kalsiyum ve Albümin arasında pozitif zayıf korelasyon vardır. Kalsiyum düzeyi düştükçe Albümin düzeyi de düşmektedir ($p=0.015$ $r=0.313$).

Transplant hastalarda Kalsiyum ve Protein arasında pozitif güçlü korelasyon vardır. Kalsiyum düzeyi düştükçe Protein düzeyi de düşmektedir ($p=0.000$ $r=0.557$).

Transplant hastalarda Fosfor ve BUN arasında pozitif güçlü korelasyon vardır. Fosfor düzeyi arttıkça BUN düzeyi de yükselmektedir ($p=0.001$ $r=0.410$).

Transplant hastalarda Fosfor ve Kreatinin arasında pozitif güçlü korelasyon vardır. Fosfor düzeyi arttıkça Kreatinin düzeyi de yükselmektedir ($p=0.002$ $r=0.398$).

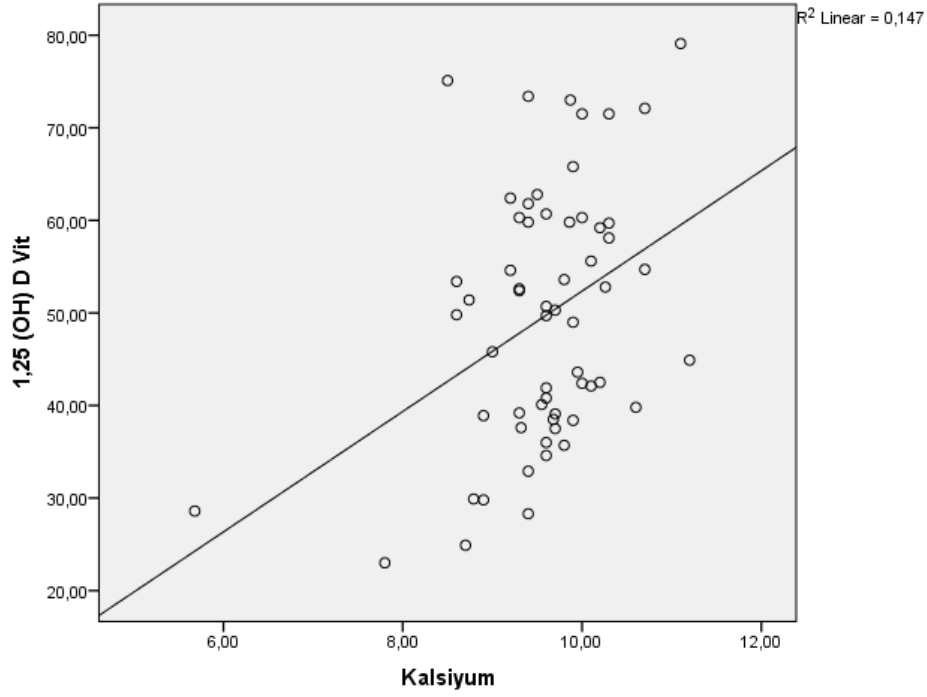
Transplant hastalarda BUN ve Kreatinin arasında pozitif güçlü korelasyon vardır. BUN düzeyi arttıkça Kreatinin düzeyi de yükselmektedir ($p=0.000$ $r=0.822$).

Transplant hastalarda BUN ve Albümin arasında negatif zayıf korelasyon vardır. BUN düzeyi arttıkça Albümin düzeyi azalmaktadır ($p=0.030$ $r=-0.280$).

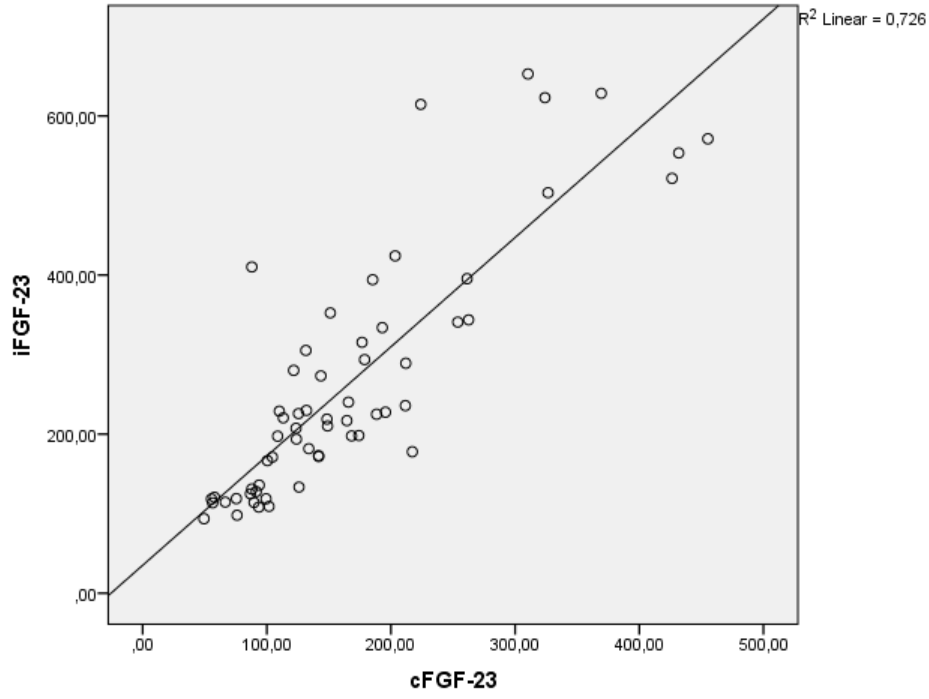
Transplant hastalarda iPTH ve Albümin arasında negatif zayıf korelasyon vardır. iPTH düzeyi arttıkça Albümin düzeyi azalmaktadır ($p=0.032$ $r=-0.277$).

Transplant hastalarda eGFR ve Protein arasında pozitif güçlü korelasyon vardır. eGFR düzeyi azaldıkça Protein düzeyi de düşmektedir ($p=0.006$ $r=0.348$).

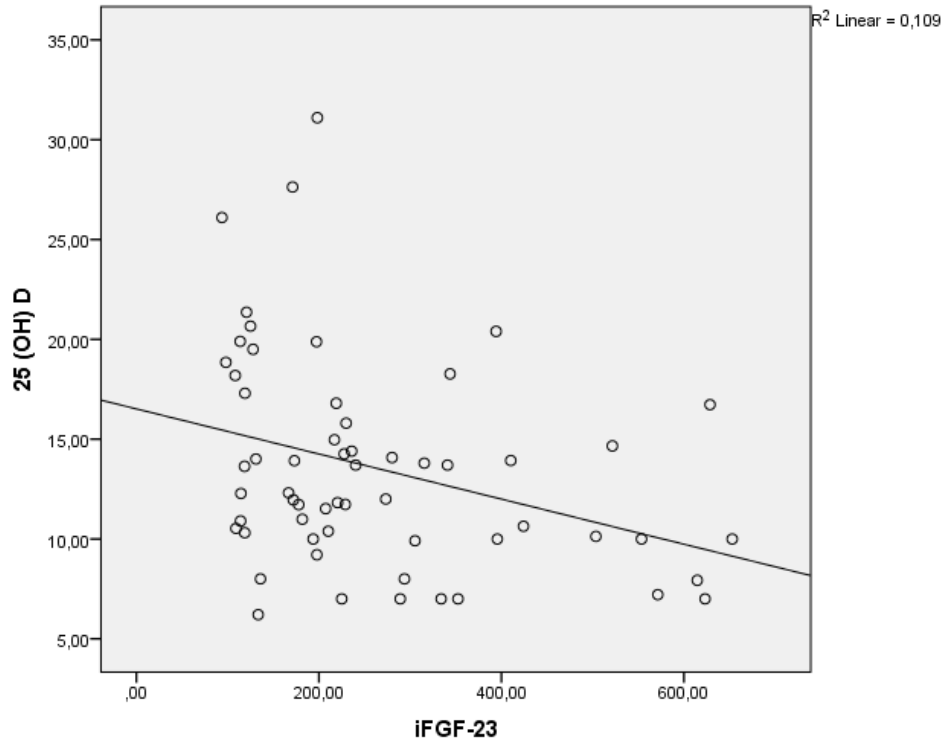
Transplant hastalarda Albümin ve Protein arasında pozitif güçlü korelasyon vardır. Albümin düzeyi azaldıkça Protein düzeyi de düşmektedir ($p=0.000$ $r=0.613$).



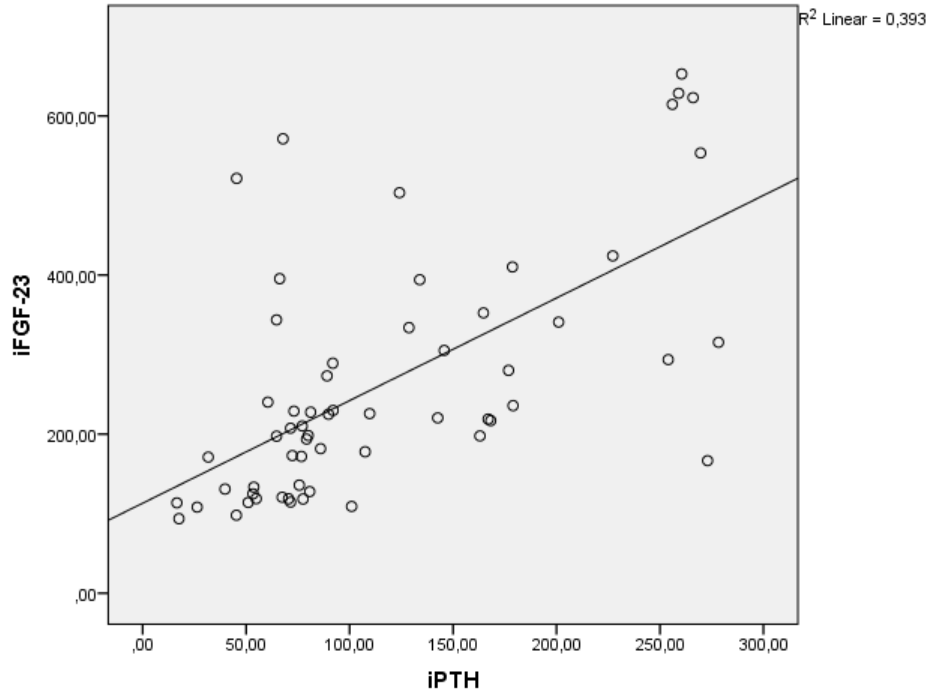
Şekil 4.6. Transplant hastalarda Kalsiyum ve 1,25 (OH) D Vitamin arasındaki korelasyon



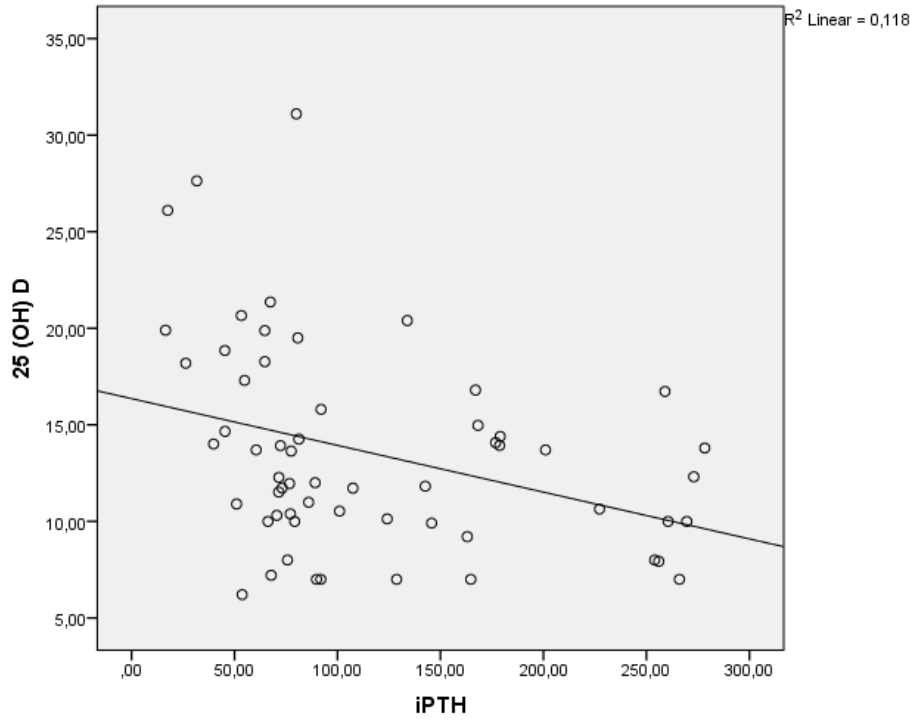
Şekil 4.7. Transplant hastalarda cFGF-23 ve iFGF-23 arasındaki korelasyon



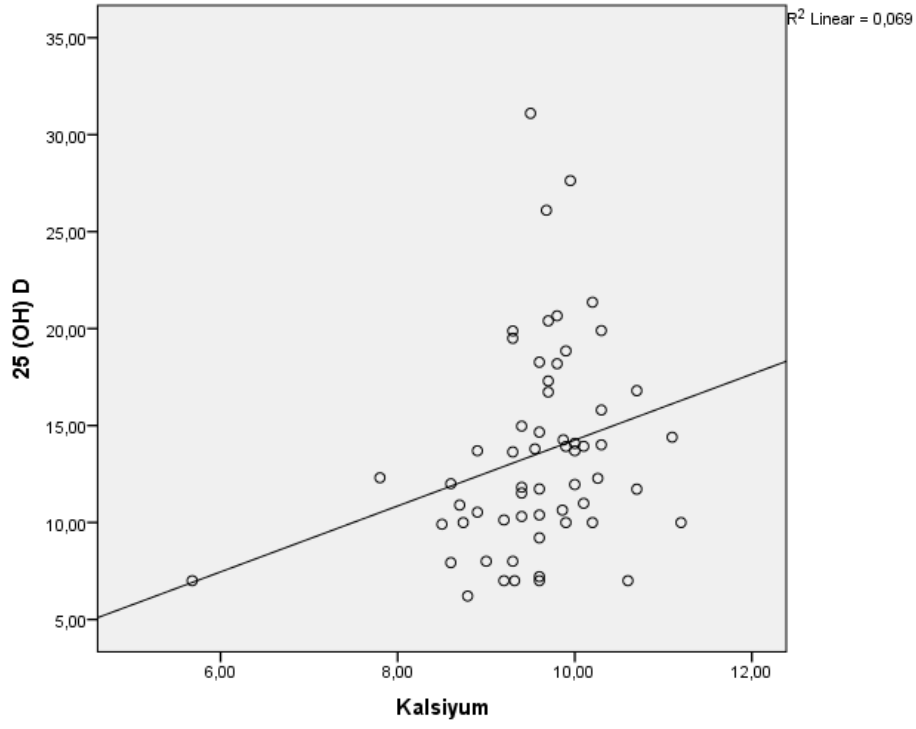
Şekil 4.8. Transplant hastalarda 25 (OH) D Vitamini ve iFGF-23 arasındaki korelasyon



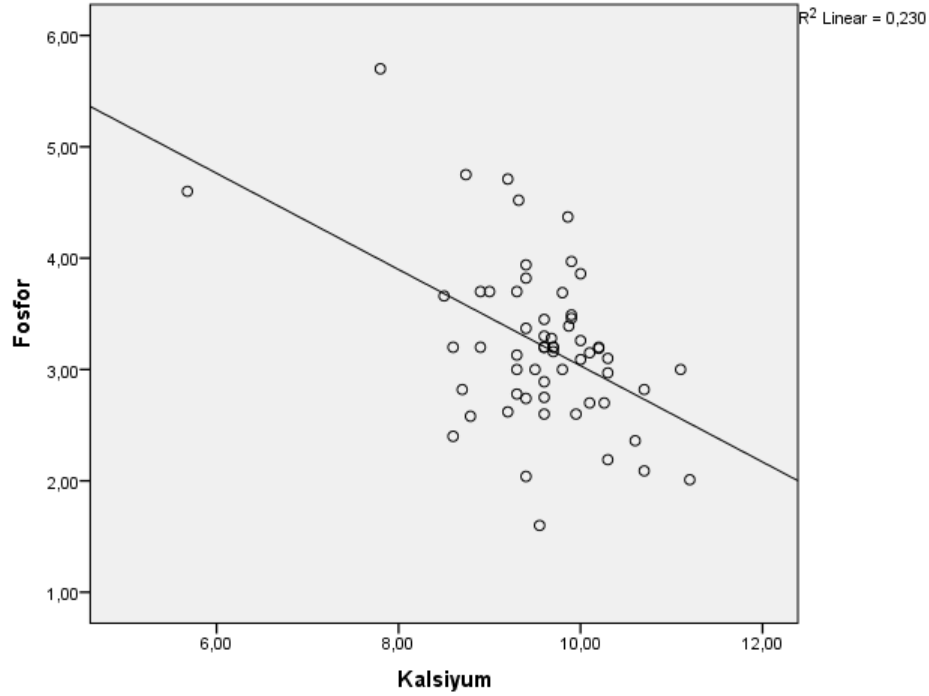
Şekil 4.9. Transplant hastalarda iPTH ve iFGF-23 arasındaki korelasyon



Şekil 4.10. Transplant hastalarda iPTH ve 25 (OH) D Vitamini arasındaki korelasyon



Şekil 4.11. Transplant hastalarda Kalsiyum ve 25 (OH) D Vitamini arasındaki korelasyon



Şekil 4.12. Transplant hastalarda Kalsiyum ve Fosfor arasındaki korelasyon

4.11. Kontrol Grubunda Korelasyon Analizi

Kontrol grubunda parametreler arasında korelasyon incelerken normal dağılım gösteren parametreler için Pearson Korelasyon Analizi, normal dağılım göstermeyen parametreler için Spearman Korelasyon Analizi yapıldı.

Çizelge 4.13. Kontrol grubunda tüm parametreler için korelasyon analizi

		Kalsiyum	Fosfor	BUN	Kreatinin	iPTH	25 (OH) D Vit	eGFR	Albümin	Protein	cFGF 23	iFGF 23	sKlotho	1,25 (OH) ₂ D ₃
Kalsiyum	r		,146	-,186	-,094	-,045	-,024	,068	,156	,163	-,065	-,083	-,044	-,136
	p		,411	,292	,598	,800	,894	,702	,378	,358	,715	,641	,804	,445
Fosfor	r	,146		-,088	-,005	-,296	,042	-,049	,157	-,149	-,021	-,109	-,012	-,145
	p	,411		,620	,977	,089	,815	,782	,375	,401	,905	,539	,947	,413
BUN	r	-,186	-,088		,117	,022	-,133	-,124	,003	-,005	-,142	-,103	-,258	-,195
	p	,292	,620		,510	,902	,453	,485	,986	,977	,424	,562	,141	,270
Kreatinin	r	-,094	-,005	,117		,155	-,109	-,571**	,506**	,371*	,339*	,280	,311	-,061
	p	,598	,977	,510		,383	,541	,000	,002	,031	,050	,109	,074	,733
iPTH	r	-,045	-,296	,022	,155		-,352*	-,215	-,006	,207	,292	,173	,336	,075
	p	,800	,089	,902	,383		,041	,223	,973	,240	,094	,327	,052	,674
25 (OH) D Vit	r	-,024	,042	-,133	-,109	-,352*		-,090	,220	,089	,393*	,467**	,222	-,096
	p	,894	,815	,453	,541	,041		,613	,211	,615	,022	,005	,208	,588
eGFR	r	,068	-,049	-,124	-,571**	-,215	-,090		-,427*	-,276	-,309	-,186	-,124	-,020
	p	,702	,782	,485	,000	,223	,613		,012	,115	,076	,292	,484	,910
Albümin	r	,156	,157	,003	,506**	-,006	,220	-,427*		,590**	,218	,228	,172	-,157
	p	,378	,375	,986	,002	,973	,211	,012		,000	,216	,195	,332	,374
Protein	r	,163	-,149	-,005	,371*	,207	,089	-,276	,590**		,135	,142	,081	,049
	p	,358	,401	,977	,031	,240	,615	,115	,000		,447	,424	,650	,782
cFGF 23	r	-,065	-,021	-,142	,339*	,292	,393*	-,309	,218	,135		,895**	,768**	,116
	p	,715	,905	,424	,050	,094	,022	,076	,216	,447		,000	,000	,515
iFGF 23	r	-,083	-,109	-,103	,280	,173	,467**	-,186	,228	,142	,895**		,720**	,081
	p	,641	,539	,562	,109	,327	,005	,292	,195	,424	,000		,000	,651
sKlotho	r	-,044	-,012	-,258	,311	,336	,222	-,124	,172	,081	,768**	,720**		,112
	p	,804	,947	,141	,074	,052	,208	,484	,332	,650	,000	,000		,527
1,25 (OH) D Vit	r	-,136	-,145	-,195	-,061	,075	-,096	-,020	-,157	,049	,116	,081	,112	
	p	,445	,413	,270	,733	,674	,588	,910	,374	,782	,515	,651	,527	

** Güçlü korelasyon

* Zayıf korelasyon

Pearson ve Spearman korelasyon analiz sonuçları aşağıdaki gibidir.

Kontrol grubunda iFGF-23 ve cFGF-23 arasında pozitif güçlü korelasyon vardır. iFGF-23 düzeyi arttıkça cFGF-23 düzeyi de artmaktadır ($p=0.000$ $r=0.895$). (Şekil 4.13)

Kontrol grubunda sKlotho ve iFGF-23 arasında pozitif güçlü korelasyon vardır. sKlotho düzeyi arttıkça iFGF-23 düzeyi de artmaktadır ($p=0.000$ $r=0.720$). (Şekil 4.14)

Kontrol grubunda 25 (OH) D Vitamini ve iFGF-23 arasında pozitif güçlü korelasyon vardır. 25 (OH) D Vitamini düzeyi arttıkça iFGF-23 düzeyi de artmaktadır ($p=0.005$ $r=0.467$). (Şekil 4.15)

Kontrol grubunda 25 (OH) D Vitamini ve iPTH arasında negatif zayıf korelasyon vardır. 25 (OH) D Vitamini düzeyi azaldıkça iPTH düzeyi artmaktadır ($p=0.041$ $r=-0.352$). (Şekil 4.16)

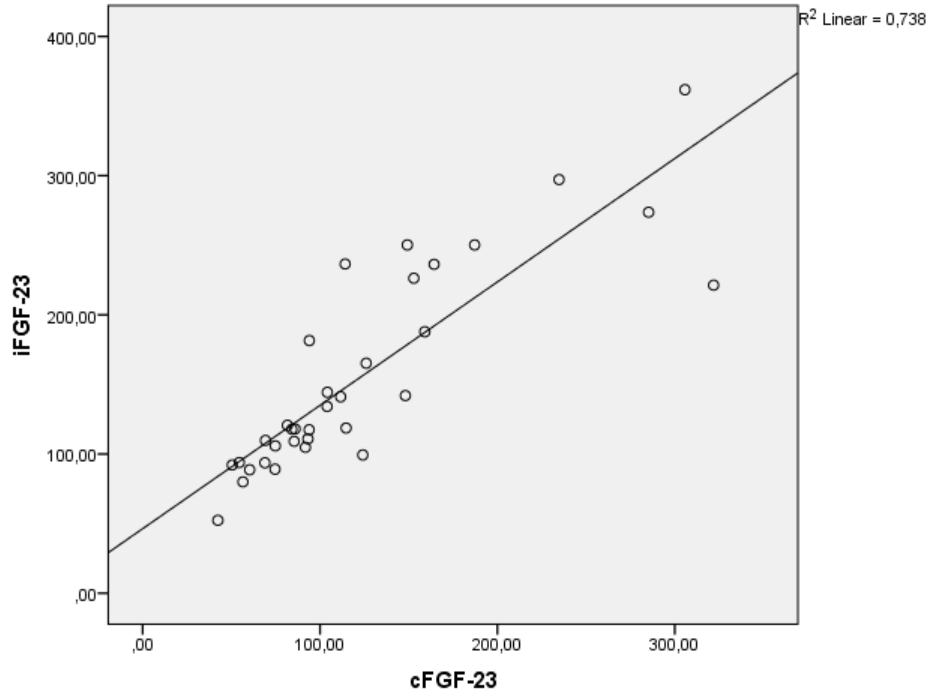
Kontrol grubunda Kreatinin ve cFGF-23 arasında pozitif zayıf korelasyon vardır. Kreatinin düzeyi arttıkça cFGF-23 düzeyi de artmaktadır ($p=0.050$ $r=0.339$).

Kontrol grubunda 25 (OH) D Vitamini ve cFGF-23 arasında pozitif zayıf korelasyon vardır. 25 (OH) D Vitamini düzeyi arttıkça cFGF-23 düzeyi de artmaktadır ($p=0.050$ $r=0.339$).

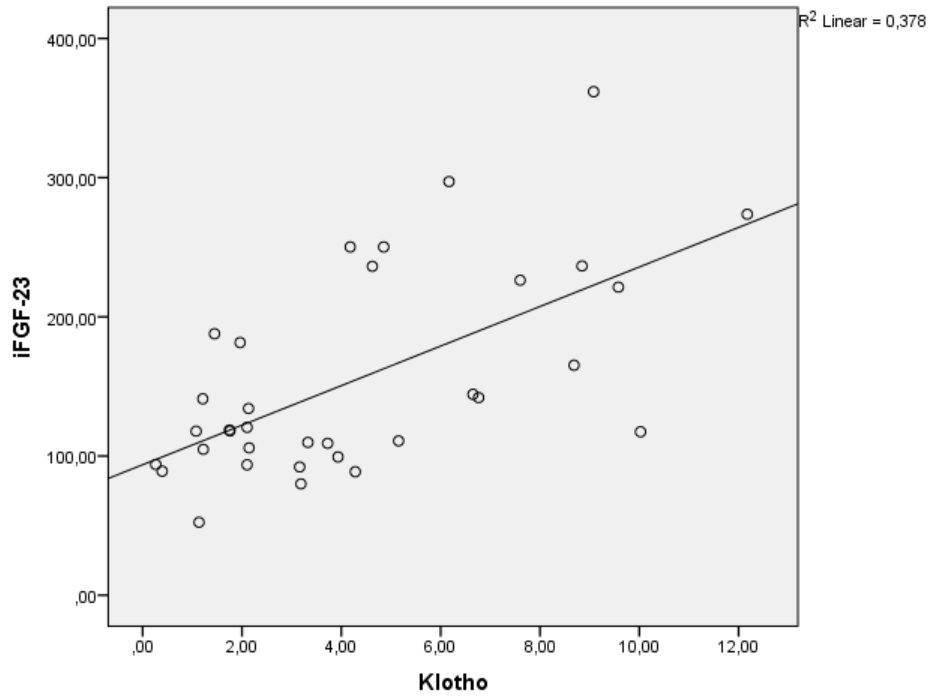
Kontrol grubunda sKlotho ve cFGF-23 arasında pozitif güçlü korelasyon vardır. sKlotho düzeyi arttıkça cFGF-23 düzeyi de artmaktadır ($p=0.000$ $r=0.768$).

Kontrol grubunda eGFR ve Kreatinin arasında negatif güçlü korelasyon vardır. eGFR düştükçe Kreatinin düzeyi artmaktadır ($p=0.000$ $r=-0.571$).

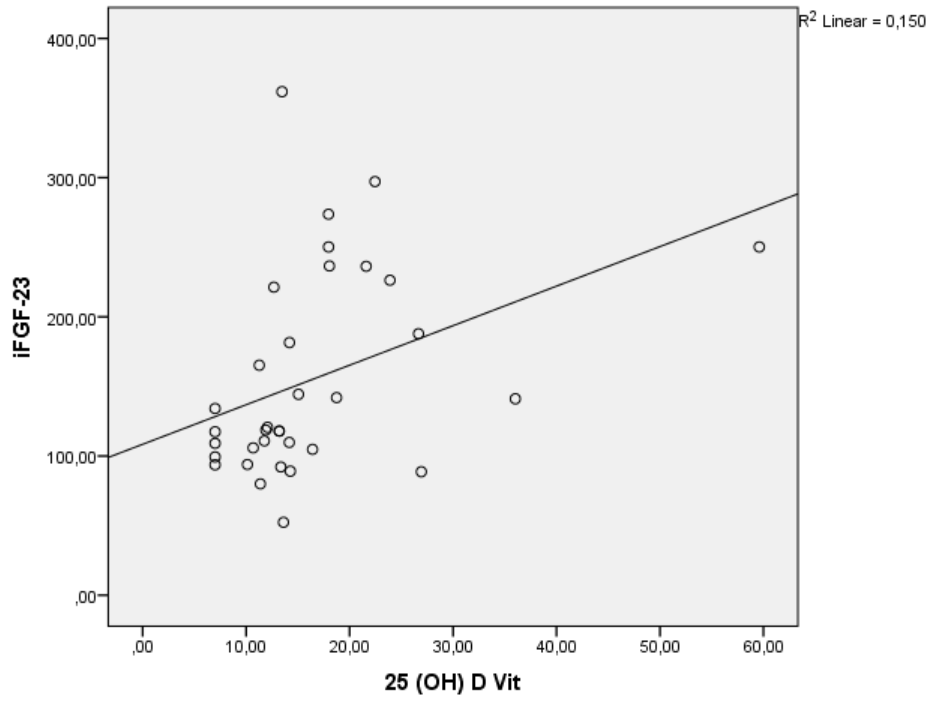
Kontrol grubunda eGFR ve Albümin arasında negatif zayıf korelasyon vardır. eGFR düştükçe Albümin düzeyi artmaktadır ($p=0.012$ $r=-0.427$).



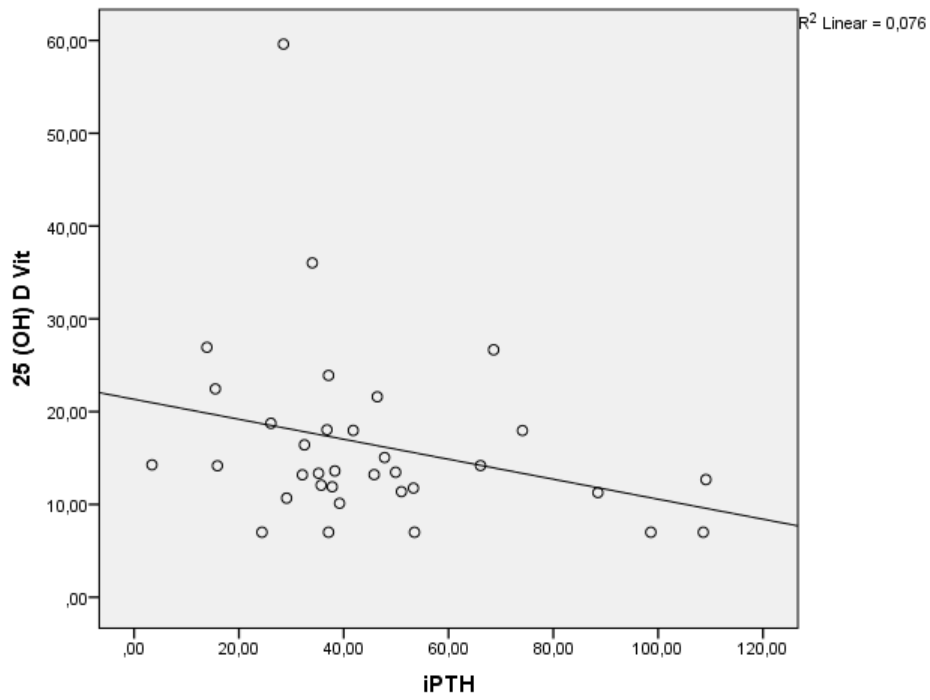
Şekil 4.13. Kontrol grubunda cFGF-23 ve iFGF-23 arasındaki korelasyon



Şekil 4.14. Kontrol grubunda Klotho ve iFGF-23 arasındaki korelasyon



Şekil 4.15. Kontrol grubunda 25 (OH) D Vitamini ve iFGF-23 arasındaki korelasyon



Şekil 4.16. Kontrol grubunda iPTH ve 25 (OH) D Vitamini arasındaki korelasyon

5. TARTIŞMA

KBH, GFR düzeylerinde azalmaya bağlı olarak böbrek nefronlarının kalıcı ve geri dönüşümsüz olarak bozulmasıdır. Gerek hastalığa farkındalığın düşük olması gerekse hastalık erken dönemde asemptomatik olması nedeniyle SDBY gelişmektedir. SDBY yüksek mortalite ve morbilite oranına sahip olmasının yanında bireylerin sosyal yaşantısını olumsuz yönde etkilemektedir. SDBY hastalarına uygulanan RRT yüksek maliyetleri nedeniyle sağlık sistemlerine yüksek ekonomik maliyetler getiren küresel bir halk sağlığı sorunudur.

Literatürde KBH erken dönemlerinden itibaren serum FGF-23 seviyelerinin yükselmesi, serum Klotho seviyeleri böbrek yetmezliğinin ilerlemesi ile düşme eğiliminde olduğuyla ilgili birçok çalışma bulunmakla birlikte böbrek transplantı sonrası bu parametrelerin birbirleri ve diğer Ca, P metabolizması parametreleriyle ilişkileri hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır. Yine FGF-23'ün C terminal fragmanın FGFR bağlayıcı alanının bulunmamasına rağmen üriner fosfat kaybını nasıl indükleyebildiği konusu hala tartışmalıdır.

Biz çalışmamızda KBH üzerine etkili olan ve erken evrelerinde itibaren artıp ya da azalarak etki gösteren parametrelerin birbirleri ve hemodiyaliz ve böbrek transplantı yapılmış hasta gruplarında beraber inceleyerek, başarılı bir böbrek nakli sonrası bu parametrelerde ne kadar düzelme olduğunu inceledik.

KBH, Mineral ve Kemik Bozukluğu'na yol açar. KBH'nın son aşamalarında böbrek proksimal tübül kaybına bağlı olarak kalsitriol üretimindeki düşüş Ca konsantrasyonunu azaltır. Azalan Ca konsantrasyonu PTH sentezini stimüle eder. Ancak yükselmiş PTH, fonksiyonel tübül yetersizliği nedeniyle kalsitriol sentezini upregule edemez. Böylece Ca konsantrasyonunu normalize etmek için PTH seviyesi sürekli yükselmiş olmasına rağmen Ca düşük seviyede kalır. Hemodiyaliz hastalarında serum Ca seviyelerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı oranda düştüğü yapılan çalışmalarda gözlenmiştir [117]. Biz de yaptığımız çalışmada hemodiyaliz hastalarında serum Ca seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda düştüğünü belirledik ($p=0,000$; $p<0,05$).

Yapılan çalışmalarda transplantt 1 yıl sonra serum Ca seviyelerinin transplant öncesine göre anlamlı oranda yükseldiği tespit edilmiştir [118]. Biz de çalışmamızda transplant hastalarının Ca seviyelerinin hemodiyaliz hastalarına göre anlamlı oranda yükseldiğini belirledik ($p=0,000$; $p<0,05$). Transplant grup ve kontrol grubunun Ca seviyeleri arasında yaptığımız analizde ise transplant grupta serum Ca seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğunu belirledik ($p=0,041$; $p<0,05$). Transplant grubundaki serum Ca seviyelerinin kontrol grubundan daha yüksek olmasının nedeninin yüksek iPTH seviyeleri ve fonksiyonel tübül miktarındaki artıştan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

P seviyeleri, yüksek iFGF-23 nedeniyle KBH'nın son aşamalarına kadar normal seviyede kalmaktadır [119]. KBH 5. evre hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmada serum P seviyelerinin anlamlı oranda yükseldiği belirlendi [120]. Biz de yaptığımız çalışmada hemodiyaliz hastalarında serum P seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğunu belirledik ($p=0,000$; $p<0,05$).

Hiperfosfatem, başarılı bir transplantt sonraki erken dönemde görülmekle beraber 1 yıl sonra ortadan kalkmaktadır [121]. Diyaliz tedavisi sonrasında böbrek transplantı yapılan 52 KBH hastası üzerinde yapılan çalışmada transplant sonrasında serum P seviyelerinde hızlı bir düşüşün ardından normal sınırlara ulaştığı belirlenmiştir [122]. Biz de yaptığımız çalışmada hemodiyaliz hastalarında P seviyelerinin böbrek transplant hastalarına göre anlamlı oranda yüksek olduğunu belirledik ($p=0,000$; $p<0,05$). Böbrek transplantı ile birlikte artan fonksiyonel nefron sayısının, P metabolizmasındaki bozulmanın giderilmesine katkı sağladığını düşünüyoruz.

Transplant grup ve kontrol grubu arasında serum P seviyeleri arasında yaptığımız analizde ise transplant grup serum P seviyelerinin kontrol gruba göre anlamlı oranda düşük olduğunu belirledik ($p=0,007$; $p<0,05$). sKlotho, iFGF-23'ün FGFR bağlama afinitesini 20 katına kadar arttırmaktadır. Transplant sonrasında artan serum sKlotho'nun ve kontrol grubuna göre serum seviyeleri yüksek olan iFGF-23'ün oluşturduğu kompleksin; renal P reabsorbsiyonunu düşürmesi nedeniyle transplant

hasta grubunun serum P seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşmesinde etkili olduğunu değerlendiriyoruz.

KDIGO 2012'e göre KBH, böbrek yapı veya fonksiyonlarında 3 aydan fazla süren ve böbrek sağlığı üzerinde etkileri olan anormallikler olarak tanımlanmıştır. KBH, oluşturan neden (çause), GFR kategorisi (G1-G5) ve albüminürya kategorisi (A1-A3) göre sınıflandırılır ve CGA olarak kısaltılır. GFR kategorileri, G1: ≥ 90 , G2: 60-89, G3a: 45-59, G3b: 30-44, G4: 15-29, G5: <15 olarak tanımlanmıştır [16]. Biz çalışmamızda kontrol grubu, hemodiyaliz hasta grubu ve transplant hasta grubunda eGFR ortalama $\pm$ standart sapma değerlerini sırasıyla $112,87 \pm 2,45$, $9,42 \pm 1,08$ ve $55,39 \pm 2,55$ olarak belirledik. Hemodiyaliz grubu ile kontrol grubu arasında yaptığımız analizde hemodiyaliz grubunun eGFR seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük olduğunu belirledik ($p=0,000$; $p<0,05$). Transplant grubu ve hemodiyaliz grubu arasında yaptığımız analizde transplant grubunun eGFR seviyelerinin hemodiyaliz grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğunu belirledik ($p=0,000$; $p<0,05$).

Gutierrez ve diğerleri KBH hastalarını GFR seviyelerine göre 4 gruba ayırdı. Hiperfosfatemi ve hipokalsemi olan hastaların tamamında GFR <30 mL/dk/1,73m² olduğunu gözlemlediler. GFR seviyesi düşük olan grubun serum P seviyelerinin GFR seviyesi yüksek olan gruba göre anlamlı oranda yüksek olduğunu belirlediler [123]. Biz de çalışmamızda hemodiyaliz hasta grubunda serum P ve eGFR seviyeleri arasında negatif zayıf korelasyon bulduk ($r=-0,264$; $p=0,041$).

Yüksek FGF-23, PTH sentezini baskılar [124, 125]. Ancak ileri KBH' da paratiroid bezlerinde FGF-23'e direnç gelişir ve FGF-23, PTH sentezini baskılayamaz [125]. Düşük iyonize Ca, yüksek serum P ve düşük kalsitriol nedeniyle PTH sentezi artar [31, 126]. Biz de yaptığımız çalışmada hemodiyaliz hasta grubunun serum iPTH seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğunu belirledik ($p=0,000$; $p<0,05$).

Transplanttan sonra, böbrek fonksiyonlarındaki iyileşme (1,25 (OH)₂ D₃ Vitamini sentezindeki iyileşme, hiperfosfateminin düzelmesi) nedeniyle PTH seviyesi düşer [127]. Yapılan araştırmalar, transplanttan sonra PTH seviyesinde %70'ten fazla

düşüş olduğunu göstermektedir [118, 122]. Transplant hasta grubu ile hemodiyaliz hasta grubu arasında yaptığımız analizde de transplant grubunun iPTH seviyelerinin hemodiyaliz grubuna göre anlamlı oranda düştüğünü belirledik ($p=0,000$; $p<0,05$).

Paratiroid hücrelerinin uzun yaşam süresi (yaklaşık 20 yıl) ve yavaş hücre yenilenme oranı (yılda yaklaşık %5) böbrek transplantı sonrasında paratiroid bezinin işleyişindeki normalleşmenin uzun sürmesinde etkili olmaktadır [118]. Transplanttan sonra, böbrek fonksiyonlarındaki iyileşme ve onun sonucunda $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ Vitamini sentezindeki artış nedeniyle; PTH seviyesi genellikle düşer ancak hastaların %50'sinde hiperparatiroidizm kalıcı etkisi devam etmektedir [127, 128]. Bizim çalışmamızda transplant hasta grubunun serum iPTH seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p=0,000$; $p<0,05$). Bu da bize başarılı bir böbrek nakli sonrası bile yıllar içerisinde SDBY'ye bağlı olarak SHPT etkilerinin devam ettiğini düşündürmüştür.

FGF-23, kemiklerdeki osteoblast ve osteosit hücrelerinden salgılanan fosfatürik bir hormondur [28]. KBH' da yüksek P seviyesine cevap olarak iFGF-23 salınımı artar. [124, 129]. Hemodiyaliz hasta grubu ile kontrol grubunun iFGF-23 düzeylerinde arasında yaptığımız analizde hemodiyaliz grubunun iFGF-23 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğunu gözlemledik ($p=0,000$; $p<0,05$).

KBH hastalarında olduğu gibi transplant hastalarında da böbrek fonksiyonları, serum iFGF-23 seviyesini belirleyici ana faktördür [121]. Böbrek transplantı sonrasında iFGF-23 seviyeleri anlamlı oranda düşer [117, 121, 130]. Transplant hasta grubu ile hemodiyaliz hasta grubunun iFGF-23 düzeyleri arasında yaptığımız analizde transplant grubun iFGF-23 düzeylerinin hemodiyaliz grubuna göre anlamlı oranda düşük olduğunu belirledik ($p=0,001$; $p<0,05$).

Renal transplant alıcıları KBH'nın alt grubudur. Ulusal Böbrek Vakfı'nın KBH sınıflandırmasına göre böbrek transplantından hemen sonra bile transplant hastalarının pek çoğu 2. veya 3. seviye KBH hastası olarak tanımlanmaktadır [131]. Transplant hasta grubu ile kontrol grubunun iFGF-23 düzeyleri arasında yaptığımız analizde transplant grubunun iFGF-23 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğunu belirledik ($p=0,000$; $p<0,05$).

FGF-23, hiperfosfatemi ve 1,25-dihidroksivitamin D'ye yanıt olarak osteositler ve osteoblastlar tarafından salgılanan bir fosfatondur. Proksimal tübül içindeki renal fosfor reabsorpsiyonunu baskılamak ve 1,25 D'nin renal sentezini baskılamak için distal tübül içinde reseptör kompleksi Klotho-FGFR1c üzerinde etki etmektedir. Klotho-FGFR1c ayrıca paratiroid bezlerinde de eksprese edilir. FGF-23, paratiroid hormonu gen ekspresyonunu ve iPTH salgısını azaltmak için paratiroid bezlerindeki reseptör kompleksi üzerinde etki eder. Kronik böbrek hastalığında (KBH), hem FGF-23 hem de PTH artmaktadır, bu da paratiroid bezlerinin FGF-23'e direncini göstermektedir. Hem deneysel KBH hem de son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda paratiroid bezlerinde Klotho-FGFR1c kompleksinde bir azalma vardır. Ek olarak, ileri deneysel KBH' de, FGF-23'ün PTH ekspresyonunu inhibe etme kabiliyeti azalmıştır [89]. Biz çalışmamızda, hemodiyaliz hasta grubunda iPTH ve iFGF-23 seviyeleri arasında pozitif güçlü korelasyon olduğunu belirledik ($r=0,772$; $p=0,000$).

Uzun dönem transplant hastalarında, PTH seviyeleri hem transplant öncesi PTH seviyeleri hem de mevcut FGF-23 seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Hipofosfatemik bozukluklarda bu bulgu ve yüksek PTH seviyeleri, yüksek FGF-23 seviyelerinden kaynaklanmaktadır [121, 132]. Uzun dönem transplant hastaları üzerinde yapılan çalışmada PTH ve FGF-23 arasında pozitif güçlü korelasyon bulundu [133]. Çalışmamızda transplant hasta grubunda iPTH ve iFGF-23 seviyeleri arasında pozitif güçlü korelasyon olduğunu belirledik ($r=0,619$; $p=0,000$).

Hemodiyaliz hasta grubunda iFGF-23 ile Kreatinin ve BUN seviyeleri arasında pozitif güçlü korelasyon, Fosfor ile pozitif zayıf korelasyon ve eGFR ile negatif zayıf korelasyon belirledik. Bu da bize SDBY' de iFGF-23'ün biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürdü.

RRT' ye başlanıp başlanmayacağı ve ne zaman başlanacağı ile ilgili koşullar belirsizliğini koruyor. [134-136]. FGF-23, son olarak önerilen böbrek biyobelirteçlerinden biridir [134]. Birçok araştırma grubu, Akut Böbrek Hastalığı (ABH)'nin erken tahmin edilmesinde ve kardiyovasküler morbilite ve mortalitenin tahmin edilmesinde cFGF-23'ü biyobelirteç olarak önermişlerdir [137-141]. Wu ve diğerleri yaptıkları çalışmada cFGF-23'ün ABH risk değerlendirme puanlamasına

dahil edildiğinde mortalite risk tahminlemesini önemli oranda iyileştirdiğini gözlemlerler. Bu gözlemlerine dayanarak RRT'nin başlatılmasında cFGF-23'ün optimal bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği değerlendirilmesinde bulundular [134]. Biz de yaptığımız çalışmada hemodiyaliz hasta grubunda cFGF-23 seviyelerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğunu belirledik ($p=0,000$; $p<0,05$). Yaptığımız araştırmalarda, KBH hastalarında RRT' ye başlamada cFGF-23'ün parametre olarak kullanılması ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızın bundan sonra yapılacak çalışmalara veri sağlayacağını düşünüyoruz.

Literatürde böbrek transplant hastalarında cFGF-23 seviyelerinin belirlenmesi ile ilgili bir araştırma bulunmamaktadır. Transplant hasta grubu ile hemodiyaliz hasta grubu arasında yaptığımız analizde transplant grubunun cFGF-23 seviyelerinin hemodiyaliz grubuna göre anlamlı oranda düşük olduğunu belirledik ($p=0,000$; $p<0,05$). Transplant hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaptığımız analizde ise transplant grubunun cFGF-23 seviyelerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğunu belirledik ($p=0,007$; $p<0,05$). Hemodiyaliz grubu, transplant grubu ve kontrol grubunda cFGF-23 ve iFGF-23 seviyeleri arasında yaptığımız korelasyon analizinde ise pozitif güçlü korelasyon belirledik (sırasıyla $r=0,918$, $p=0,000$; $r=0,837$, $p=0,000$; $r=0,895$, $p=0,000$).

Hemodiyaliz grubunda iFGF-23 ile Kreatinin, iPTH ve BUN arasında pozitif güçlü korelasyon, Fosfor arasında pozitif zayıf korelasyon ve eGFR arasında negatif zayıf korelasyon belirledik. cFGF-23 ile ise Kreatinin ve iPTH arasında pozitif güçlü korelasyon belirledik. Diğer parametreler ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon belirleyemedik. Çalışmamızın Wu ve diğerleri ile uyum göstermemesinin sebebi, Wu ve diğerlerinin ABH hastalarında, bizim ise hemodiyaliz hastalarında çalışmış olmamızdır.

Transplant grubunda ise iFGF-23 ile iPTH arasında pozitif güçlü korelasyon, Albümin ile negatif güçlü korelasyon belirledik. cFGF-23 ile iPTH arasında pozitif güçlü korelasyon, Albümin ile negatif zayıf korelasyon olduğunu belirledik. iFGF-23'ten farklı olarak cFGF-23 ile sKlotho arasında pozitif zayıf korelasyon bulundu. Bu da bize transplant hastalarında cFGF-23'ün iFGF-23'e göre daha iyi bir

biyobelirteç olabileceğini düşündürdü. Ancak bu konuda özel olarak tasarlanmış çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Klotho, birçok organda ekspres edilmekle birlikte en çok böbrekteki distal tübüllerden ekspres edilir [142]. Klotho, KBH'nın gelişme, ilerleme ve komplikasyonları ile anlamlı oranda koreledir [69]. Yeni yapılan çalışmalar, Klotho eksikliğinin KBH' de erken biyobelirteç olduğunu göstermektedir [28, 143]. Biz de yaptığımız çalışmada, hemodiyaliz hasta grubunda sKlotho seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük olduğunu belirledik ($p=0,008$; $p<0,05$).

Böbrek transplant hastalarında sKlotho seviyeleri ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır [144]. sKlotho' un aşırı ekspres edilmeye zorlandığı çalışmalarda, renal hasarlara karşı böbrek fonksiyonlarını koruduğu ve böbrek fibrozunu baskıladığı görülmüştür [145-147]. Transplant hasta grubu ile hemodiyaliz hasta grubunun sKlotho seviyeleri arasında yaptığımız analizde, transplant grubunun sKlotho düzeylerinin hemodiyaliz grubuna göre anlamlı oranda yükseldiğini belirledik ($p=0,001$; $p<0,05$).

Uzun dönem böbrek transplant hastalarında yapılan çalışmada serum sKlotho seviyelerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi [133]. Biz de yaptığımız çalışmada; transplant hasta grubu ile kontrol grubunun sKlotho düzeyleri arasında yaptığımız analizde, transplant grubun sKlotho düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu ama aradaki farkın anlamlı düzeyde olmadığını belirledik ($p=0,177$; $p>0,05$).

Klotho seviyesi, gençlerde daha yüksekken, yaşlı bireylerde daha düşüktür ve sağlıklı bireylerde bile yaş ile bağımlı bir şekilde artan Kreatinin ve BUN seviyeleri ile negatif koreledir [148]. Yaptığımız çalışmada transplant grubunda serum sKlotho ve cFGF-23 seviyeleri arasında pozitif zayıf korelasyon varken sKlotho ve iFGF-23 arasında ise korelasyon bulamadık. Bu da bize transplant sonrasında cFGF-23'ün iFGF-23'e göre daha güçlü bir parametre olabileceğini düşündürdü. Uzun dönem transplant hastalarında, yaş grupları dikkate alınarak tasarlanacak ve sKlotho ile cFGF-23 ve iFGF-23 arasındaki ilişkinin araştırılacağı çalışmalara ihtiyaç var.

KBH' da hemodiyalize giren hastalarda 25 (OH) D vitamini eksikliği (<20 ng / mL) ve yetersizliği (20-29 ng / mL) yaygın olarak görülmektedir [149]. Gonzalez ve diğerleri, ABD'de KBH hastaları arasında 25 (OH) D Vitamini eksikliği prevalansını belirlemek için yaptıkları çalışmada diyaliz tedavisi almayan KBH hastalarının %86'sında, hemodiyaliz hastalarının ise %97'sinde D vitamini seviyelerinin optimum seviyenin altında olduğunu belirlediler [123]. Hemodiyaliz hasta grubu ile kontrol grubunun 25 (OH) D Vitamini seviyeleri arasında yaptığımız analizde, hemodiyaliz grubunun 25 (OH) D Vitamini seviyelerinin kontrol grubuna göre düştüğünü belirledik ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p=0,151$; $p>0,05$).

Orta İngiltere'de yapılan bir araştırmada hem kısa dönem (<1 yıl) hem de uzun dönem böbrek transplant hastalarının tamamında 25(OH)D Vitamini seviyelerinin yetersiz olduğu gözlenmiştir [127]. Biz de yaptığımız çalışmada transplant hasta grubunda, 25(OH)D Vitamini düzeylerinin hemodiyaliz grubuna göre yükseldiğini ($p=0,653$; $p>0,05$) ancak kontrol grubuna göre düştüğünü belirledik ($p=0,259$; $p>0,05$). Bu da bize kontrol grubunda endemik olan 25(OH)D vitamini yetersizliğinin transplantasyondan sonrasında da devam ettiğini göstermektedir. Transplant hastalarının güneş ışığından kaçınmaları, vitamin D eksikliğine neden olabilir [150].

Transplant hastalarında renal fonksiyon ve 25(OH)D Vitamini yetersizliği, PTH seviyesinin tahminleyicisidir [35, 122, 150]. Biz de yaptığımız çalışmada transplant hastalarında 25(OH)D Vitamini ve iPTH seviyeleri arasında negatif güçlü korelasyon bulduk ($r=-0,336$; $p=0,009$).

Literatürde transplant hastalarında, 25 (OH) D Vitamini ile FGF-23 arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışma bulamadık. Yaptığımız çalışmada transplant hastalarında 25 (OH)D Vitamini ile iFGF-23 ve cFGF-23 arasında negatif güçlü korelasyon bulduk (sırasıyla $r=-0,345$; $p=0,007$ ve $r=-0,397$; $p=0,002$). Bu bulgumuzun, bundan sonra yapılacak çalışmalara veri sağlayacağını düşünüyoruz.

KBH' da serum 1,25 (OH)₂ D₃ düzeyleri, 25 (OH) D eksikliğinin yanı sıra 25(OH) D'nin renal proksimal tübüler hücrelerdeki varlığındaki düşüş, yüksek FGF-23 ve azalmış böbrek fonksiyonları nedeniyle giderek azalmaktadır [149]. Yüksek iFGF-

23, ilerleyen KBH' da serum P seviyesinin korunmasına katkı sağlayabilir ancak kalsitriol eksikliğinin daha da kötüleşmesine neden olarak SHPT'nin merkezi faktörü de olabilir [123]. Böbrek transplantı yapılacak hemodiyaliz hastaları üzerinde yapılan çalışmada 1,25 (OH)₂ D₃ düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu belirlendi [122]. Biz de yaptığımız çalışmada, hemodiyaliz grubun 1,25 (OH)₂ D₃ Vitamini düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük olduğunu gözlemledik (p=0,000; p<0,05). Bu da bize hemodiyaliz grubunda artan iFGF-23 seviyelerine bağlı olarak azalan 1-a hidroksilaz enzim aktivitesine bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Böbrek transplant ve KBH hastaları üzerinde yapılan çalışmada transplantın 1. yılında serum 1,25 (OH)₂ D₃ Vitamini seviyesinin yaklaşık iki katına çıktığı görüldü [118]. Biz de yaptığımız çalışmada transplant hasta grubunda 1,25 (OH)₂ D₃ Vitamini düzeylerinin hemodiyaliz hasta grubunun yaklaşık iki katı olduğunu gözlemledik (p=0,000; p<0,05). Transplant hasta grubunun 1,25 (OH)₂ D₃ Vitamini düzeylerindeki artışın, gerileyen iFGF-23 seviyeleri ve böbrek fonksiyonlarındaki artış ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

KBH ilerledikçe BUN seviyeleri de artmaktadır [151, 152]. Böbrek hastalığının son aşamasında BUN' un aşırı yükselmesi renal boşaltımdaki başarısızlığı gösterir [153]. Bizim çalışmamızda, hemodiyaliz hasta grubunda BUN seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksekti (p=0,000; p<0,05).

BUN, GFR dışındaki faktörlerden de etkilendiği için tek başına böbrek hastalığının göstergesi olarak kabul edilmez. Diğer böbrek parametreleri ile birlikte değerlendirilir [151, 154, 155]. Yaptığımız çalışmada transplant grubunun BUN seviyeleri hemodiyaliz grubuna göre anlamlı oranda düştü (p=0,000; p<0,05), ancak kontrol grubuna göre hala anlamlı oranda yüksek olduğunu saptadık (p=0,000; p<0,05).

Kreatinin, kaslarda kreatin fosfatın metabolik ürünüdür ve kas dokusuna enerji sağlar. Kreatinin, özellikle diyaliz sonrasında renal fonksiyonlarının göstergesi kabul edilmektedir [156]. Hemodiyaliz hasta grubu ile kontrol grubunun Kreatinin seviyeleri arasında yaptığımız analizde, hemodiyaliz grubunun serum Kreatinin seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda arttığını gördük (p=0,000; p<0,05). Transplant

hasta grubu ile hemodiyaliz hasta grubunun serum Kreatinin seviyeleri arasında yaptığımız analizde ise transplant grubun serum Kreatinin seviyelerinin hemodiyaliz gruba göre anlamlı oranda düştüğünü belirledik ($p=0,000$; $p<0,05$). Transplant grubunda serum Kreatinin seviyelerinin hemodiyaliz grubuna göre anlamlı oranda düşmesinin, renal fonksiyonlardaki iyileşmeden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Yapılan çalışmalarda transplanttan 1 yıl sonra eGFR seviyeleri ≥ 60 mL/dk/1,73m² olan hastaların eGFR seviyeleri <60 mL/dk/1,73m² olan hastalara göre serum Kreatinin seviyelerinin anlamlı oranda düşük olduğu belirlenmiştir [122]. Hemodiyaliz grubu, transplant grubu ve kontrol grubunda serum Kreatinin ve eGFR seviyeleri arasında yaptığımız korelasyon analizinde negatif güçlü korelasyon bulduk (sırasıyla $r=-0,882$; $p=0,000$, $r=-0,563$; $p=0,000$, $r=-0,571$; $p=0,000$).

KBH hastalarında yapılan çalışmada serum total protein seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda düştüğü gözlenmiştir [157]. Biz de yaptığımız çalışmada hemodiyaliz hasta grubunun serum protein seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük olduğunu belirledik ($p=0,000$; $p<0,05$). Transplant hasta grubu ile hemodiyaliz hasta grubu ve transplant hasta grubu ile kontrol grubunun Protein seviyeleri arasında yaptığımız analizlerde anlamlı bir fark olduğunu belirledik (sırasıyla $p=0,000$, $p<0,05$; $p=0,000$, $p<0,05$).

Son dönemde yapılan çalışmalara göre düşük serum Albümin seviyesi, Albümin-Kreatinin Oranı (ACR), eGFR ve diğer SDBY risk faktörlerinden bağımsız olarak SDBY'nin yüksek riski ile ilişkilendirilmiştir [158, 159]. Biz de yaptığımız çalışmada hemodiyaliz hasta grubunda serum Albümin seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda düştüğünü belirledik ($p=0,000$, $p<0,05$). Transplant grubunda serum Albümin seviyelerinin hemodiyaliz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yükseldiğini belirledik ($p=0,000$, $p<0,05$). Transplant hasta grubunda serum Albümin seviyeleri kontrol grubuna göre düşük ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değil ($p=0,109$, $p>0,05$).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgulara göre hemodiyaliz hasta grubunda serum iFGF-23 seviyeleri transplant ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Serum iFGF-23, iPTH'dan önce artar ve bilinen KBH biyobelirteçleri ile korable olduğunu belirledik. Bu nedenle, hemodiyaliz hastalarında biyobelirteç olarak değerlendirilmeye aday olabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda özelleşmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

iFGF-23 düzeyleri transplant hasta grubunda kontrole göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Transplant hastalarda SHPT etkisiyle yükselen iPTH seviyeleri nedeniyle iFGF-23 seviyelerinin yükseldiğini düşünmekteyiz.

cFGF-23 düzeyleri translarda hemodiyaliz hasta grubuna göre anlamlı derecede düşük çıkmıştır. cFGF-23'ün akut böbrek yetmezliğinde bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğine dair çalışmalar bulunmakla birlikte literatürde cFGF-23 ile ilgili çok az çalışma bulunmaktadır. Hemodiyaliz hastalarında değil ama transplant hastalarında cFGF-23'ün iFGF-23'ten daha iyi bir biyobelirteç aday olabileceğini değerlendirdik. Bu konuda daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızın bundan sonra yapılacak çalışmalara veri sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çalışma sonucunda elde ettiğimiz verilerden sKlotho düzeyleri hemodiyaliz hasta grubunda sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede düşük bulundu. sKlotho düzeylerinin trans hasta grubunda hemodiyaliz hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi. Transplant sonrası yükselen sKlotho düzeylerinin iFGF-23 afinitesini artırarak fosfor metabolizmasının dengelenmesine katkı sağladığını değerlendirmekteyiz.

Biz çalışmamızı uzun dönem böbrek transplant hastaları üzerinde gerçekleştirdik. Serum iPTH seviyeleri böbrek transplantasyonu sonrası ilk 6 ayda azalır ancak bundan sonra genellikle sağlıklı bireylere göre yüksek seviyede sabit kalır. Bizim çalışmamızda iPTH seviyeleri hemodiyaliz ve trans hasta grubunda kontrol grubuna

göre anlamlı derece yüksek bulunmuştur. Bu da bize son dönem böbrek yetmezliğine bağlı sekonder hiperparatiroidizmin transplantasyon sonrasında da devam ettiğini düşündürmektedir.

1,25 (OH)₂ D₃ vitamin düzeyleri trans hasta grubunda hemodiyaliz tedavisi alan bireylere göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Transplantasyon sonrası düşen iFGF-23'ün 1- α -hidroksilazı inhibe etme kabiliyeti azaldığı için 1,25 (OH)₂ D₃ düzeylerinin arttığını düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızda hasta grupları ve kontrol grubu arasında 25(OH)D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. KBH hastalarında 25(OH)D vitamini eksikliği prevalansının yüksek olduğu bilinmektedir. Bunun yanında kontrol grubunda endemik olan 25(OH)D vitamini yetersizliği düzeyinin transplantasyon sonrasında da devam ettiğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Strippoli, G. F., Craig, J. C., Schena, F. P. (2004). The number, quality, and coverage of randomized controlled trials in nephrology. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(2), 411-419.
2. Grassmann A, G. S., Moeller S, Brown G. (2006). End-stage renal disease – Global demographics in 2005 and observed trends. *Artificial organs*, 308(95-7).
3. Huang, C.-L. (2010). Regulation of ion channels by secreted Klotho: mechanisms and implications. *Kidney International*, 77(10), 855-860.
4. Süleymanlar, G., Utaş, C., Arinsoy, T., Ateş, K., Altun, B., Altiparmak, M. R., Ecder, T., Yilmaz, M. E., Çamsari, T., Başçı, A., ve Serdengeçti, K. (2011). A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey—the CREDIT study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26(6), 1862-1871.
5. Bame, S. I., Petersen, N., Wray, N. P. (1993). Variation in hemodialysis patient compliance according to demographic characteristics. *Social science & medicine*, 37(8), 1035-1043.
6. Kutner, N. G., Johansen, K. L., Kaysen, G. A., Pederson, S., Chen, S.-C., Agodoa, L. Y., Eggers, P. W., and Chertow, G. M. (2009). The comprehensive dialysis study (CDS): A USRDS special study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(3), 645-650.
7. Bakanlığı, T. C. S., Derneği, T. N. (2018). Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2018.
8. Levey, A. S., Inker, L. A., Matsushita, K., Greene, T., Willis, K., Lewis, E., De Zeeuw, D., Cheung, A. K., and Coresh, J. (2014). GFR decline as an end point for clinical trials in CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *American Journal of Kidney Diseases*, 64(6), 821-835.
9. Yücel, D. (2015). Kronik Böbrek Hastalığı Konusunda Tıbbi Laboratuvar Hizmetine Yönelik Kısa Kılavuz.
10. Seiler, S., Heine, G. H., Fliser, D. (2009). Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. *Kidney International*, 76(114), S34-S42.
11. de Brito Galvao, J. F., Nagode, L. A., Schenck, P. A., Chew, D. J. (2013). Calcitriol, calcidiol, parathyroid hormone, and fibroblast growth factor-23 interactions in chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 23(2), 134-162.
12. Cortadellas, O., Fernandez del Palacio, M., Talavera, J., Bayón, A. (2010). Calcium and phosphorus homeostasis in dogs with spontaneous chronic kidney disease at different stages of severity. *Journal of veterinary internal medicine*, 24(1), 73-79.

13. Russo, D., Battaglia, Y. (2011). Clinical significance of FGF-23 in patients with CKD. *International journal of nephrology*, 2011(Special Issue), 5.
14. Block, G. A. (2011). Therapeutic interventions for chronic kidney disease-mineral and bone disorders: focus on mortality. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 20(4), 376-381.
15. Faul, C., Amaral, A. P., Oskouei, B., Hu, M.-C., Sloan, A., Isakova, T., Gutiérrez, O. M., Aguillon-Prada, R., Lincoln, J., and Hare, J. M. (2011). FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *The Journal of clinical investigation*, 121(11), 4393-408.
16. KDIGO. (2013). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*, 3(1), 1-150.
17. Levey, A. S., Coresh, J. (2012). Chronic kidney disease. *The Lancet*, 379(9811), 165-180.
18. Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H., Zhang, Y. L., Castro, A. F., 3rd, Feldman, H. I., Kusek, J. W., Eggers, P., Van Lente, F., Greene, T., and Coresh, J. (2009). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine*, 150(9), 604-612.
19. Richards, N., Harris, K., Whitfield, M., O'Donoghue, D., Lewis, R., Mansell, M., Thomas, S., Townend, J., Eames, M., and Marcelli, D. (2007). The impact of population-based identification of chronic kidney disease using estimated glomerular filtration rate (eGFR) reporting. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23(2), 556-561.
20. Plantinga, L. C., Tuot, D. S., Grubbs, V., Hsu, C.-y., and Powe, N. R. (2012). Chronic kidney disease identification in a high-risk urban population: does automated eGFR reporting make a difference? *Journal of Urban Health*, 89(6), 965-976.
21. Topbaş, E. (2015). Kronik Böbrek Hastalığının Önemi, Evreleri Ve Evrelere Özgü Bakımı. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi*, 10(1), 53-59.
22. Levey, A. S., Eckardt, K.-U., Tsukamoto, Y., Levin, A., Coresh, J., Rossert, J., Zeeuw, D. D., Hostetter, T. H., Lameire, N., and Eknoyan, G. (2005). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International*, 67(6), 2089-2100.
23. Tokgöz, B. (2005). Renal Replacement Therapies in Chronic Renal Failure *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 1(21), 82-87.
24. Rodelo-Haad, C., Santamaria, R., Muñoz-Castañeda, J. R., Pendón-Ruiz de Mier, M. V., Martín-Malo, A., and Rodríguez, M. (2019). FGF23, Biomarker or Target? *Toxins*, 11(3), 175.

25. Rickets, A. D. H. (2000). Consortium. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. The ADHR Consortium. *Nature Genetics*, 26(3), 345-348.
26. Shimada, T., Hasegawa, H., Yamazaki, Y., Muto, T., Hino, R., Takeuchi, Y., Fujita, T., Nakahara, K., Fukumoto, S., and Yamashita, T. (2004). FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 19(3), 429-435.
27. Shimada, T., Yamazaki, Y., Takahashi, M., Hasegawa, H., Urakawa, I., Oshima, T., Ono, K., Kakitani, M., Tomizuka, K., and Fujita, T. (2005). Vitamin D receptor-independent FGF23 actions in regulating phosphate and vitamin D metabolism. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 289(5), F1088-F1095.
28. Martin, A., David, V., Quarles, L. D. (2012). Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiological reviews*, 92(1), 131-155.
29. Ornitz, D. M., Itoh, N. (2001). Fibroblast growth factors. *Genome biology*, 2(3), reviews3005. 3001.
30. Itoh, N., Ornitz, D. M. (2004). Evolution of the Fgf and Fgfr gene families. *Trends in Genetics*, 20(11), 563-569.
31. Hu, M. C., Shiizaki, K., Kuro-o, M., Moe, O. W. (2013). Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annual review of physiology*, 75, 503-533.
32. Kurosu, H., Kuro-o, M. (2009). Endocrine fibroblast growth factors as regulators of metabolic homeostasis. *Biofactors*, 35(1), 52-60.
33. Isakova, T., Ix, J. H., Sprague, S. M., Raphael, K. L., Fried, L., Gassman, J. J., Raj, D., Cheung, A. K., Kusek, J. W., Flessner, M. F., Wolf, M., and Block, G. A. (2015). Rationale and Approaches to Phosphate and Fibroblast Growth Factor 23 Reduction in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, 26(10), 2328-2339.
34. Yamashita, T., Yoshioka, M., Itoh, N. (2000). Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. *Biochemical and biophysical research communications*, 277(2), 494-498.
35. Boudville, N. C., Hodsman, A. B. (2006). Renal function and 25-hydroxyvitamin D concentrations predict parathyroid hormone levels in renal transplant patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(9), 2621-2624.
36. Goetz, R., Mohammadi, M. (2013). Exploring mechanisms of FGF signalling through the lens of structural biology. *Nature reviews Molecular cell biology*, 14(3), 166.
37. Berndt, T. J., Craig, T. A., McCormick, D. J., Lanske, B., Sitara, D., Razzaque, M. S., Pragnell, M., Bowe, A. E., O'Brien, S. P., Schiavi, S. C., and Kumar, R.

- (2007). Biological activity of FGF-23 fragments. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 454(4), 615-623.
38. Khosravi, A., Cutler, C. M., Kelly, M. H., Chang, R., Royal, R. E., Sherry, R. M., Wodajo, F. M., Fedarko, N. S., and Collins, M. T. (2007). Determination of the elimination half-life of fibroblast growth factor-23. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(6), 2374-2377.
 39. Wolf, M., White, K. E. (2014). Coupling fibroblast growth factor 23 production and cleavage: iron deficiency, rickets, and kidney disease. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 23(4), 411-419.
 40. White, K. E., Carn, G., Lorenz-Depiereux, B., Benet-Pages, A., Strom, T. M., and Econs, M. J. (2001). Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) mutations stabilize FGF-23. *Kidney International*, 60(6), 2079-2086.
 41. Kato, K., Jeanneau, C., Tarp, M. A., Benet-Pagès, A., Lorenz-Depiereux, B., Bennett, E. P., Mandel, U., Strom, T. M., and Clausen, H. (2006). Polypeptide GalNAc-transferase T3 and familial tumoral calcinosis Secretion of fibroblast growth factor 23 requires O-glycosylation. *Journal of Biological Chemistry*, 281(27), 18370-18377.
 42. Shimada, T., Muto, T., Urakawa, I., Yoneya, T., Yamazaki, Y., Okawa, K., Takeuchi, Y., Fujita, T., Fukumoto, S., and Yamashita, T. (2002). Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo. *Endocrinology*, 143(8), 3179-3182.
 43. Sneddon, W. B., Ruiz, G. W., Gallo, L. I., Xiao, K., Zhang, Q., Rbaibi, Y., Weisz, O. A., Apodaca, G. L., and Friedman, P. A. (2016). Convergent signaling pathways regulate parathyroid hormone and fibroblast growth factor-23 action on NPT2A-mediated phosphate transport. *Journal of Biological Chemistry*. 291(36):18632-42.
 44. Berndt, T. J., Craig, T. A., McCormick, D. J., Lanske, B., Sitara, D., Razzaque, M. S., Pragnell, M., Bowe, A. E., O'Brien, S. P., and Schiavi, S. C. (2007). Biological activity of FGF-23 fragments. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 454(4), 615-623.
 45. David, V., Martin, A., Isakova, T., Spaulding, C., Qi, L., Ramirez, V., Zumbrennen-Bullough, K. B., Sun, C. C., Lin, H. Y., and Babitt, J. L. (2016). Inflammation and functional iron deficiency regulate fibroblast growth factor 23 production. *Kidney International*, 89(1), 135-146.
 46. Smith, E. R., Cai, M. M., McMahon, L. P., Holt, S. G. (2012). Biological Variability of Plasma Intact and C-Terminal FGF23 Measurements. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(9), 3357-3365.
 47. Kurosu, H., Ogawa, Y., Miyoshi, M., Yamamoto, M., Nandi, A., Rosenblatt, K. P., Baum, M. G., Schiavi, S., Hu, M.-C., and Moe, O. W. (2006). Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *Journal of Biological Chemistry*, 281(10), 6120-6123.

48. Goetz, R., Ohnishi, M., Kir, S., Kurosu, H., Wang, L., Pastor, J., Ma, J., Gai, W., Kuro-o, M., and Razzaque, M. S. (2012). Conversion of a paracrine fibroblast growth factor into an endocrine fibroblast growth factor. *Journal of Biological Chemistry*, 287(34), 29134-29146.
49. Shimada, T., Mizutani, S., Muto, T., Yoneya, T., Hino, R., Takeda, S., Takeuchi, Y., Fujita, T., Fukumoto, S., and Yamashita, T. (2001). Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(11), 6500-6505.
50. Liu, S., Quarles, L. D. (2007). How Fibroblast Growth Factor 23 Works. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18(6), 1637-1647.
51. Jacquillet, G., Unwin, R. J. (2019). Physiological regulation of phosphate by vitamin D, parathyroid hormone (PTH) and phosphate (Pi). *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 471(1), 83-98.
52. Ben-Dov, I. Z., Galitzer, H., Lavi-Moshayoff, V., Goetz, R., Kuro-o, M., Mohammadi, M., Sirkis, R., Naveh-Many, T., and Silver, J. (2007). The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *The Journal of clinical investigation*, 117(12), 4003-4008.
53. López, I., Rodríguez-Ortiz, M. E., Almadén, Y., Guerrero, F., de Oca, A. M., Pineda, C., Shalhoub, V., Rodríguez, M., and Aguilera-Tejero, E. (2011). Direct and indirect effects of parathyroid hormone on circulating levels of fibroblast growth factor 23 in vivo. *Kidney International*, 80(5), 475-482.
54. Canalejo, R., Canalejo, A., Martinez-Moreno, J. M., Rodriguez-Ortiz, M. E., Estepa, J. C., Mendoza, F. J., Munoz-Castaneda, J. R., Shalhoub, V., Almaden, Y., and Rodriguez, M. (2010). FGF23 fails to inhibit uremic parathyroid glands. *The Journal of the American Society of Nephrology*, 21(7), 1125-1135.
55. Nakanishi, S., Kazama, J. J., Nii-Kono, T., Omori, K., Yamashita, T., Fukumoto, S., Gejyo, F., Shigematsu, T., and Fukagawa, M. (2005). Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients. *Kidney International*, 67(3), 1171-1178.
56. Portale, A. A., Wolf, M., Jüppner, H., Messinger, S., Kumar, J., Wesseling-Perry, K., Schwartz, G. J., Furth, S. L., Warady, B. A., and Salusky, I. B. (2014). Disordered FGF23 and mineral metabolism in children with CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 9(2), 344-353.
57. Pereira, R. C., Jüppner, H., Azucena-Serrano, C. E., Yadin, O., Salusky, I. B., and Wesseling-Perry, K. (2009). Patterns of FGF-23, DMP1, and MEPE expression in patients with chronic kidney disease. *Bone*, 45(6), 1161-1168.
58. Tsujikawa, H., Kurotaki, Y., Fujimori, T., Fukuda, K., and Nabeshima, Y.-I. (2003). Klotho, a Gene Related to a Syndrome Resembling Human Premature

- Aging, Functions in a Negative Regulatory Circuit of Vitamin D Endocrine System. *Molecular Endocrinology*, 17(12), 2393-2403.
59. Ornitz, D. M., Itoh, N. (2015). The Fibroblast Growth Factor signaling pathway. *Wiley Interdisciplinary Reviews-Developmental Biology*, 4(3), 215-266.
 60. Erben, R. G. (2016). Update on FGF23 and Klotho signaling. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 432, 56-65.
 61. Kuro-o, M., Matsumura, Y., Aizawa, H., Kawaguchi, H., Suga, T., Utsugi, T., Ohyama, Y., Kurabayashi, M., Kaname, T., and Kume, E. (1997). Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*, 390(6655), 45.
 62. Kurosu, H., Yamamoto, M., Clark, J. D., Pastor, J. V., Nandi, A., Gurnani, P., McGuinness, O. P., Chikuda, H., Yamaguchi, M., and Kawaguchi, H. (2005). Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science*, 309(5742), 1829-1833.
 63. Buendía, P., Ramírez, R., Aljama, P., Carracedo, J. (2016). Klotho Prevents Translocation of NFκB. *Vitamins and hormones*, 101, 119-150.
 64. Imura, A., Iwano, A., Tohyama, O., Tsuji, Y., Nozaki, K., Hashimoto, N., Fujimori, T., and Nabeshima, Y.-I. (2004). Secreted Klotho protein in sera and CSF: implication for post-translational cleavage in release of Klotho protein from cell membrane. *FEBS letters*, 565(1-3), 143-147.
 65. Olauson, H., Vervloet, M. G., Cozzolino, M., Massy, Z. A., Torres, P. U., and Larsson, T. E. (2014). *New insights into the FGF23-Klotho axis*. 34(6):586-97.
 66. Kuro-o, M., Matsumura, Y., Aizawa, H., Kawaguchi, H., Suga, T., Utsugi, T., Ohyama, Y., Kurabayashi, M., Kaname, T., Kume, E., Iwasaki, H., Iida, A., Shiraki-Iida, T., Nishikawa, S., Nagai, R., and Nabeshima, Y.-i. (1997). Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*, 390(6655):45-51.
 67. Bloch, L., Sineschekova, O., Reichenbach, D., Reiss, K., Saftig, P., Kuro-o, M., and Kaether, C. (2009). Klotho is a substrate for alpha-, beta- and gamma-secretase. *FEBS letters*, 583(19), 3221-3224.
 68. Xu, Y., Sun, Z. (2015). Molecular basis of Klotho: from gene to function in aging. *Endocrine Reviews*, 36(2), 174-193.
 69. Zou, D., Wu, W., He, Y., Ma, S., and Gao, J. (2018). The role of klotho in chronic kidney disease. *BMC nephrology*, 19(1), 285-285.
 70. Chen, C.-D., Podvin, S., Gillespie, E., Leeman, S. E., and Abraham, C. R. (2007). Insulin stimulates the cleavage and release of the extracellular domain of Klotho by ADAM10 and ADAM17. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(50), 19796-19801.

71. Matsumura, Y., Aizawa, H., Shiraki-Iida, T., Nagai, R., Kuro-o, M., and Nabeshima, Y. (1998). Identification of the human klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted klotho protein. *Biochemical and biophysical research communications*, 242(3), 626-630.
72. Shiraki-Iida, T., Aizawa, H., Matsumura, Y., Sekine, S., Iida, A., Anazawa, H., Nagai, R., Kuro-o, M., and Nabeshima, Y. (1998). Structure of the mouse klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted protein. *FEBS letters*, 424(1-2), 6-10.
73. Mencke, R., Harms, G., Moser, J., van Meurs, M., Diepstra, A., Leuvenink, H. G., and Hillebrands, J.-L. (2017). Human alternative Klotho mRNA is a nonsense-mediated mRNA decay target inefficiently spliced in renal disease. *JCI insight*, 2(20), e94375.
74. Andrukhova, O., Zeitz, U., Goetz, R., Mohammadi, M., Lanske, B., and Erben, R. G. (2012). FGF23 acts directly on renal proximal tubules to induce phosphaturia through activation of the ERK1/2–SGK1 signaling pathway. *Bone*, 51(3), 621-628.
75. Neidert, M. C., Sze, L., Zwimpfer, C., Sarnthein, J., Seifert, B., Frei, K., Leske, H., Rushing, E. J., Schmid, C., and Bernays, R. L. (2013). Soluble α -klotho: a novel serum biomarker for the activity of GH-producing pituitary adenomas. *European journal of endocrinology*, 168(4), 575-583.
76. Kamemori, M., Ohyama, Y., Kurabayashi, M., Takahashi, K., Nagai, R., and Furuya, N. (2002). Expression of Klotho protein in the inner ear. *Hearing research*, 171(1-2), 103-110.
77. Wolf, I., Levanon-Cohen, S., Bose, S., Ligumsky, H., Sredni, B., Kanety, H., Kuro-o, M., Karlan, B., Kaufman, B., Koeffler, H. P., and Rubinek, T. (2008). Klotho: a tumor suppressor and a modulator of the IGF-1 and FGF pathways in human breast cancer. *Oncogene*, 27(56), 7094-7105.
78. Hu, M. C., Shi, M., Moe, O. W. (2019). Role of α Klotho and FGF23 in regulation of type II Na-dependent phosphate co-transporters. *Pflügers Archiv : European journal of physiology*, 471(1), 99-108.
79. White, K. E., Carn, G., Lorenz-Depiereux, B., Benet-Pages, A., Strom, T. M., and Econs, M. J. (2001). Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) mutations stabilize FGF-23. *Kidney International*, 60(6), 2079-2086.
80. Shimada, T., Kakitani, M., Yamazaki, Y., Hasegawa, H., Takeuchi, Y., Fujita, T., Fukumoto, S., Tomizuka, K., and Yamashita, T. (2004). Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *The Journal of clinical investigation*, 113(4), 561-568.
81. Sopjani, M., Dërmaku-Sopjani, M. (2016). Chapter Three - Klotho-Dependent Cellular Transport Regulation. In G. Litwack (Ed.), *Vitamins & Hormones*, 101, 59-84

82. Urakawa, I., Yamazaki, Y., Shimada, T., Iijima, K., Hasegawa, H., Okawa, K., Fujita, T., Fukumoto, S., and Yamashita, T. (2006). Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature*, 444(7120), 770.
83. Yoshida, T., Fujimori, T., Nabeshima, Y. (2002). Mediation of unusually high concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D in homozygous klotho mutant mice by increased expression of renal 1 α -hydroxylase gene. *Endocrinology*, 143(2), 683-689.
84. Murali, S. K., Roschger, P., Zeitz, U., Klaushofer, K., Andrukhova, O., and Erben, R. G. (2016). FGF23 Regulates Bone Mineralization in a 1,25(OH)₂ D₃ and Klotho-Independent Manner. *Journal of Bone and Mineral Research*, 31(1), 129-142.
85. Sakan, H., Nakatani, K., Asai, O., Imura, A., Tanaka, T., Yoshimoto, S., Iwamoto, N., Kurumatani, N., Iwano, M., Nabeshima, Y.-I., Konishi, N., and Saito, Y. (2014). Reduced renal α -Klotho expression in CKD patients and its effect on renal phosphate handling and vitamin D metabolism. *PloS One*, 9(1), e86301-e86301.
86. Smith, R. C., O'Bryan, L. M., Farrow, E. G., Summers, L. J., Clinkenbeard, E. L., Roberts, J. L., Cass, T. A., Saha, J., Broderick, C., Ma, Y. L., Zeng, Q. Q., Kharitonov, A., Wilson, J. M., Guo, Q., Sun, H., Allen, M. R., Burr, D. B., Breyer, M. D., and White, K. E. (2012). Circulating α Klotho influences phosphate handling by controlling FGF23 production. *The Journal of clinical investigation*, 122(12), 4710-4715.
87. Andrukhova, O., Smorodchenko, A., Egerbacher, M., Streicher, C., Zeitz, U., Goetz, R., Shalhoub, V., Mohammadi, M., Pohl, E. E., Lanske, B., and Erben, R. G. (2014). FGF23 promotes renal calcium reabsorption through the TRPV5 channel. *The EMBO journal*, 33(3), 229-246.
88. Rodriguez-Ortiz, M. E., Lopez, I., Muñoz-Castañeda, J. R., Martinez-Moreno, J. M., Ramírez, A. P., Pineda, C., Canalejo, A., Jaeger, P., Aguilera-Tejero, E., Rodriguez, M., Felsenfeld, A., and Almaden, Y. (2012). Calcium deficiency reduces circulating levels of FGF23. *Journal of the American Society of Nephrology*, 23(7), 1190-1197.
89. Silver, J., Naveh-Manly, T. (2010). FGF23 and the parathyroid glands. *Pediatric Nephrology*, 25(11), 2241-2245.
90. Andrukhova, O., Slavic, S., Smorodchenko, A., Zeitz, U., Shalhoub, V., Lanske, B., Pohl, E. E., and Erben, R. G. (2014). FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure. *EMBO molecular medicine*, 6(6), 744-759.
91. Wang, Y., Sun, Z. (2009). Current understanding of klotho. *Ageing Research Reviews*, 8(1), 43-51.
92. Utsugi, T., Ohno, T., Ohyama, Y., Uchiyama, T., Saito, Y., Matsumura, Y., Aizawa, H., Itoh, H., Kurabayashi, M., Kawazu, S., Tomono, S., Oka, Y., Suga, T., Kuro-o, M., Nabeshima, Y., and Nagai, R. (2000). Decreased insulin

production and increased insulin sensitivity in the klotho mutant mouse, a novel animal model for human aging. *Metabolism*, 49(9), 1118-1123.

93. Kurosu, H., Yamamoto, M., Clark, J. D., Pastor, J. V., Nandi, A., Gurnani, P., McGuinness, O. P., Chikuda, H., Yamaguchi, M., Kawaguchi, H., Shimomura, I., Takayama, Y., Herz, J., Kahn, C. R., Rosenblatt, K. P., and Kuro-o, M. (2005). Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science*, 309(5742), 1829-1833.
94. Mitobe, M., Yoshida, T., Sugiura, H., Shiota, S., Tsuchiya, K., and Nihei, H. (2005). Oxidative stress decreases klotho expression in a mouse kidney cell line. *Nephron Experimental Nephrology*, 101(2), e67-74.
95. Liu, H., Fergusson, M. M., Castilho, R. M., Liu, J., Cao, L., Chen, J., Malide, D., Rovira, I., Schimel, D., Kuo, C. J., Gutkind, J. S., Hwang, P. M., and Finkel, T. (2007). Augmented Wnt signaling in a mammalian model of accelerated aging. *Science*, 317(5839), 803-806.
96. Christakos, S., Ajibade, D. V., Dhawan, P., Fechner, A. J., and Mady, L. J. (2012). Vitamin D: metabolism. *Rheumatic Disease Clinics*, 38(1), 1-11.
97. Bringhurst, F. R. (2008). Bone and mineral metabolism in health and disease. *Harrison's principles of internal medicine*, 2365-2377.
98. Garcion, E., Sindji, L., Leblondel, G., Brachet, P., and Darcy, F. (1999). 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 regulates the synthesis of γ -glutamyl transpeptidase and glutathione levels in rat primary astrocytes. *Journal of neurochemistry*, 73(2), 859-866.
99. Holick, M. F. (2002). Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 9(1), 87-98.
100. DeLuca, H. F. (2004). Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American journal of clinical nutrition*, 80(6), 1689S-1696S.
101. Bouvard, B., Annweiler, C., Sallé, A., Beauchet, O., Chappard, D., Audran, M., and Legrand, E. (2011). Extraskeletal effects of vitamin D: facts, uncertainties, and controversies. *Joint Bone Spine*, 78(1), 10-16.
102. Palomer, X., González-Clemente, J., Blanco-Vaca, F., Mauricio, D. (2008). Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 10(3), 185-197.
103. Wacker, M., Holick, M. F. (2013). Vitamin D—effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*, 5(1), 111-148.
104. Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, 357(3), 266-281.

105. Wang, T. J., Pencina, M. J., Booth, S. L., Jacques, P. F., Ingelsson, E., Lanier, K., Benjamin, E. J., D'Agostino, R. B., Wolf, M., and Vasan, R. S. (2008). Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*, 117(4), 503-511.
106. Bouillon, R., De Groot, L., Jameson, J. (2001). Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. *Endocrinology: Adult and Pediatric*, 7, 1018 - 1037.
107. Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., Murad, M. H., and Weaver, C. M. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(7), 1911-1930.
108. Holick, M. F., Chen, T. C. (2008). Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences-. *The American journal of clinical nutrition*, 87(4), 1080S-1086S.
109. Uçar, F., Taşlıpınar, M. Y., Soydaş, A. Ö., Özcan, N. (2012). Ankara etlik ihtisas eğitim ve araştırma hastanesine başvuran hastalarda 25-OH Vitamin D düzeyleri. *European Journal of Basic Medical Sciences*, 2(1), 12-15.
110. Pearce, S. H., Cheetham, T. D. (2010). Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *Journal of Bone Metabolism*, 340(7738), 142-147.
111. Holick, M. F. (2003). Vitamin D: A millenium perspective. *Journal of cellular biochemistry*, 88(2), 296-307.
112. Holick, M. F. (2006). High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clinic Proceedings*, 81(3), 353-373.
113. Murray, T. M., Rao, L. G., Divieti, P., Bringhurst, F. R. (2004). Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. *Endocrine Reviews*, 26(1), 78-113.
114. Torres, P. U. (2006). The need for reliable serum parathyroid hormone measurements. *Kidney International*, 70(2), 240-243.
115. Finkelstein, J. S., Klibanski, A., Arnold, A. L., Toth, T. L., Hornstein, M. D., and Neer, R. M. (1998). Prevention of estrogen deficiency-related bone loss with human parathyroid hormone-(1-34): a randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association*, 280(12), 1067-1073.
116. Goltzman, D., Hendy, G., White, J. (2015). Vitamin D and its receptor during late development. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms*, 1849(2), 171-180.
117. Eskandari Naji, H., Ghorbanihaghjo, A., Argani, H., Raeisi, S., Safa, J., Alirezai, A. H., and Rashtchizadeh, N. (2017). Serum sTWEAK and FGF-23

- Levels in Hemodialysis and Renal Transplant Patients. *International journal of organ transplantation medicine*, 8(2), 110-116.
118. Evenepoel, P., Meijers, B. K. I., de Jonge, H., Naesens, M., Bammens, B., Claes, K., Kuypers, D., and Vanrenterghem, Y. (2008). Recovery of Hyperphosphatemia and Renal Phosphorus Wasting One Year after Successful Renal Transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3(6), 1829-1836.
 119. Pazianas, M., Miller, P. D. (2020). Current Understanding of Mineral and Bone Disorders of Chronic Kidney Disease and the Scientific Grounds on the Use of Exogenous Parathyroid Hormone in Its Management. *Journal of Bone Metabolism*, 27(1), 1-13.
 120. Lima, F., El-Husseini, A., Monier-Faugere, M.-C., David, V., Mawad, H., Quarles, D., and Malluche, H. H. (2014). FGF-23 serum levels and bone histomorphometric results in adult patients with chronic kidney disease on dialysis. *Clinical nephrology*, 82(5), 287-295.
 121. Evenepoel, P., Meijers, B., Viaene, L., Bammens, B., Claes, K., Kuypers, D., Vanderschueren, D., and Vanrenterghem, Y. (2010). Fibroblast growth factor-23 in early chronic kidney disease: additional support in favor of a phosphate-centric paradigm for the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5(7), 1268-1276.
 122. Mehrotra, S., Sharma, R. K., Patel, M. R. (2019). Vitamin D, 1,25-Dihydroxyvitamin D, FGF23, and Graft Function after Renal Transplantation. *The Indian Journal of Nephrology*, 29(4), 242-247.
 123. Gutierrez, O., Isakova, T., Rhee, E., Shah, A., Holmes, J., Collerone, G., Jüppner, H., and Wolf, M. (2005). Fibroblast Growth Factor-23 Mitigates Hyperphosphatemia but Accentuates Calcitriol Deficiency in Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16(7), 2205-2215.
 124. Zheng, S., Chen, Y., Zheng, Y., Zhou, Z., and Li, Z. (2018). Correlation of serum levels of fibroblast growth factor 23 and Klotho protein levels with bone mineral density in maintenance hemodialysis patients. *European journal of medical research*, 23(1), 18-18.
 125. Papagianni, A. (2017). Fibroblast Growth Factor-23: A Novel Biomarker for Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease Patients. *Prilozi*, 38(2), 19.
 126. Lu, X., Hu, M. C. (2017). Klotho/FGF23 Axis in Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. *Kidney Diseases*, 3(1), 15-23.
 127. Stavroulopoulos, A., Cassidy, M. J. D., Porter, C. J., Hosking, D. J., and Roe, S. D. (2007). Vitamin D Status in Renal Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*, 7(11), 2546-2552.
 128. Bleskestad, I. H., Bergrem, H., Leivestad, T., Gørransson, L. G. (2011). Intact parathyroid hormone levels in renal transplant patients with normal transplant function. *Clinical Transplantation*, 25(5), E566-E570.

129. Deger, S. M., Erten, Y., Pasaoglu, O. T., Derici, U. B., Reis, K. A., Onec, K., and Pasaoglu, H. (2013). The effects of iron on FGF23-mediated Ca-P metabolism in CKD patients. *Clinical and experimental nephrology*, 17(3), 416-423.
130. Evenepoel, P., Naesens, M., Claes, K., Kuypers, D., and Vanrenterghem, Y. (2007). Tertiary 'Hyperphosphatoninism' Accentuates Hypophosphatemia and Suppresses Calcitriol Levels in Renal Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*, 7(5), 1193-1200.
131. Djamali, A., Samaniego, M., Muth, B., Muehrer, R., Hofmann, R. M., Pirsch, J., Howard, A., Mourad, G., and Becker, B. N. (2006). Medical Care of Kidney Transplant Recipients after the First Posttransplant Year. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 1(4), 623.
132. Liu, S., Brown, T. A., Zhou, J., Xiao, Z.-S., Awad, H., Guilak, F., and Quarles, L. D. (2005). Role of matrix extracellular phosphoglycoprotein in the pathogenesis of X-linked hypophosphatemia. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16(6), 1645-1653.
133. Bleskestad, I. H., Thorsen, I. S., Jonsson, G., Skadberg, Ø., Bergrem, H., and Gøransson, L. G. (2015). Soluble Klotho and intact fibroblast growth factor 23 in long-term kidney transplant patients. *European journal of endocrinology*, 172(4), 343.
134. Wu, V.-C., Shiao, C.-C., Chi, N.-H., Wang, C.-H., Chueh, S.-C. J., Liou, H.-H., Spapen, H. D., Honore, P. M., and Chu, T.-S. (2018). Outcome Prediction of Acute Kidney Injury Biomarkers at Initiation of Dialysis in Critical Units. *Journal of clinical medicine*, 7(8), 202.
135. Shiao, C.-C., Wu, P.-C., Huang, T.-M., Lai, T.-S., Yang, W.-S., Wu, C.-H., Lai, C.-F., Wu, V.-C., Chu, T.-S., Wu, K.-D., National Taiwan University Hospital Study Group on Acute Renal, F., the Taiwan Consortium for Acute Kidney, I., and Renal, D. (2015). Long-term remote organ consequences following acute kidney injury. *Critical care*, 19, 438-438.
136. Wald, R., Bagshaw, S. M. (2014). The timing of renal replacement therapy initiation in acute kidney injury: is earlier truly better?*. *Critical care medicine*, 42(8), 1933-1934.
137. Ali, F. N., Hassinger, A., Price, H., Langman, C. B. (2013). Preoperative plasma FGF23 levels predict acute kidney injury in children: results of a pilot study. *Pediatric Nephrology*, 28(6), 959-962.
138. Christov, M., Waikar, S. S., Pereira, R. C., Havasi, A., Leaf, D. E., Goltzman, D., Pajevic, P. D., Wolf, M., and Jüppner, H. (2013). Plasma FGF23 levels increase rapidly after acute kidney injury. *Kidney International*, 84(4), 776-785.
139. Donate-Correa, J., Muros de Fuentes, M., Mora-Fernández, C., Navarro-González, J. F. (2014). Pathophysiological Implications of Fibroblast Growth Factor-23 and Klotho and Their Potential Role as Clinical Biomarkers. *Clinical Chemistry*, 60(7), 933-940.

140. Leaf, D. E., Christov, M., Jüppner, H., Siew, E., Ikizler, T. A., Bian, A., Chen, G., Sabbisetti, V. S., Bonventre, J. V., Cai, X., Wolf, M., and Waikar, S. S. (2016). Fibroblast growth factor 23 levels are elevated and associated with severe acute kidney injury and death following cardiac surgery. *Kidney International*, 89(4), 939-948.
141. Leaf, D. E., Jacob, K. A., Srivastava, A., Chen, M. E., Christov, M., Jüppner, H., Sabbisetti, V. S., Martin, A., Wolf, M., and Waikar, S. S. (2017). Fibroblast Growth Factor 23 Levels Associate with AKI and Death in Critical Illness. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(6), 1877-1885.
142. Memmos, E., Sarafidis, P., Pateinakis, P., Tsiantoulas, A., Faitatzidou, D., Giamalis, P., Vasilikos, V., and Papagianni, A. (2019). Soluble Klotho is associated with mortality and cardiovascular events in hemodialysis. *BMC nephrology*, 20(1), 217-217.
143. Hu, M. C., Shi, M., Zhang, J., Quiñones, H., Griffith, C., Kuro-o, M., and Moe, O. W. (2011). Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(1), 124-136.
144. Deng, G., Liu, D. (2018). Klotho: A Promising Biomarker Closely Related to Kidney Transplant. *Experimental and clinical transplantation*, 16(3), 253-258.
145. Haruna, Y., Kashihara, N., Satoh, M., Tomita, N., Namikoshi, T., Sasaki, T., Fujimori, T., Xie, P., and Kanwar, Y. S. (2007). Amelioration of progressive renal injury by genetic manipulation of Klotho gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(7), 2331-2336.
146. Mitani, H., Ishizaka, N., Aizawa, T., Ohno, M., Usui, S.-i., Suzuki, T., Amaki, T., Mori, I., Nakamura, Y., Sato, M., Nangaku, M., Hirata, Y., and Nagai, R. (2002). In Vivo klotho Gene Transfer Ameliorates Angiotensin II-Induced Renal Damage. *Hypertension*, 39(4), 838-843.
147. Wang, Y., Sun, Z. (2009). Klotho gene delivery prevents the progression of spontaneous hypertension and renal damage. *Hypertension*, 54(4), 810-817.
148. Yamazaki, Y., Imura, A., Urakawa, I., Shimada, T., Murakami, J., Aono, Y., Hasegawa, H., Yamashita, T., Nakatani, K., Saito, Y., Okamoto, N., Kurumatani, N., Namba, N., Kitaoka, T., Ozono, K., Sakai, T., Hataya, H., Ichikawa, S., Imel, E. A., Econs, M. J., and Nabeshima, Y.-I. (2010). Establishment of sandwich ELISA for soluble alpha-Klotho measurement: Age-dependent change of soluble alpha-Klotho levels in healthy subjects. *Biochemical and biophysical research communications*, 398(3), 513-518.
149. Jean, G., Souberbielle, J. C., Chazot, C. (2017). Vitamin D in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients. *Nutrients*, 9(4), 328.
150. Querings, K., Girndt, M., Geisel, J., Georg, T., Tilgen, W., and Reichrath, J. (2006). 25-hydroxyvitamin D deficiency in renal transplant recipients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(2), 526-529.

151. Chala, G., Sisay, T., Teshome, Y. (2019). Chronic Kidney Disease And Associated Risk Factors Among Cardiovascular Patients. *International journal of nephrology and renovascular disease*, 12, 205-211.
152. Amsalem, Y., Garty, M., Schwartz, R., Sandach, A., Behar, S., Caspi, A., Gottlieb, S., Ezra, D., Lewis, B. S., and Leor, J. (2008). Prevalence and significance of unrecognized renal insufficiency in patients with heart failure. *European heart journal*, 29(8), 1029-1036.
153. Akanda, M. A. K., Choudhury, K. N., Ali, M. Z., Kabir, M. K., Begum, L. N., and Sayami, L. A. (2013). Serum Creatinine and Blood Urea Nitrogen Levels in Patients with Coronary Artery Disease. *Cardiovascular Journal*, 5(2), 141-145.
154. Rosner, M. H., Bolton, W. K. (2006). Renal function testing. *American Journal of Kidney Diseases*, 47(1), 174-183.
155. Aronson, D., Mittleman, M. A., Burger, A. J. (2004). Elevated blood urea nitrogen level as a predictor of mortality in patients admitted for decompensated heart failure. *The American Journal of Medicine*, 116(7), 466-473.
156. Pundir, C. S., Kumar, P., Jaiwal, R. (2019). Biosensing methods for determination of creatinine: A review. *Biosens Bioelectron*, 126, 707-724.
157. Wiśniewska, M., Serwin, N., Dziedziejko, V., Marchelek-Myśliwiec, M., Dołęgowska, B., Domański, L., Ciechanowski, K., Safranow, K., and Pawlik, A. (2019). Chronic kidney disease is associated with increased levels of renalase in serum and decreased in erythrocytes. *Polish archives of internal medicine*, 129(11), 790-797.
158. Lang, J., Katz, R., Ix, J. H., Gutierrez, O. M., Peralta, C. A., Parikh, C. R., Satterfield, S., Petrovic, S., Devarajan, P., Bennett, M., Fried, L. F., Cummings, S. R., Sarnak, M. J., and Shlipak, M. G. (2018). Association of serum albumin levels with kidney function decline and incident chronic kidney disease in elders. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 33(6), 986-992.
159. Walther, C. P., Gutiérrez, O. M., Cushman, M., Judd, S. E., Lang, J., McClellan, W., Muntner, P., Sarnak, M. J., Shlipak, M. G., Warnock, D. G., Katz, R., and Ix, J. H. (2017). Serum albumin concentration and risk of end-stage renal disease: the REGARDS study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 33(10), 1770-1777.

EKLER

EK-1. Etik kurul raporu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	HEMODİYALİZ HASTALARI VE BÖBREK TRANSPLANT HASTALARINDA SERUM FGF23 VE KLOTHO DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	T.C SAĞLIK BAKANLIĞI ZEKAI TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-19)
	AÇIK ADRESİ:	T.C. Sağlık Bakanlığı Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Talatpaşa Bulvarı Samanpazarı/ANKARA
	TELEFON	0 312 306 56 85
	FAKS	0 312 312 50 69
	E-POSTA	etik_kurul@yahoo.com.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	PROF. DR. HATİCE PAŞAOĞLU Uzman Biyolog AYŞE ŞENELMİŞ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
		Diğer ise belirtiniz: Deneysel Çalışma			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLAR ARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Sema ZERGEROĞLU

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-1. (devam) Etik kurul raporu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		HEMODİYALİZ HASTALARI VE BÖBREK TRANSPLANT HASTALARINDA SERUM FGF23 VE KLOTHO DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	ILAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 12 /2017	Tarih: 17.1.2017	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu Son Versiyonu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Sema ZERGEROĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım	İmza
Av. Murat CANGÜL	Hukuk	Serbest Avukat	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Eyüp HORASANLI	Anesteziyoloji	Keçiören EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Fırat HARDALAÇ	Biomedikal	Gazi Üni. Müh. Fak. Elek. Elektronik	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yük. Müh. Fatih DULKAN	Metalurji Müh.	Sanayi Bakanlığı	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Beyza Doğanay Erdoğan	Biyoistatistik	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Ece GÜL İBRIŞİM	Biyokimya	Zekai Tahir Burak EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Ömer ERDEVE	Neonatoloji	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. H. Zafer GÜNEY	Farmakoloji	Gazi Üni. Tıp Fak	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Tarkan KARAKAN	Gastroenteroloji	Gazi Üni. Tıp Fak	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Elif Güll YAPAR EYİ	Kadın Doğum Hast.	Zekai Tahir Burak EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Sema ZERGEROĞLU	Patoloji	Zekai Tahir Burak EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Sema ZERGEROĞLU

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ŞENELMİŞ, Ayşe
 Uyruğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 22.07.1982, Manisa
 Medeni Durumu : Evli
 e-posta : aysesenelmis@gmail.com



Eğitim derecesi	Okul Program	Mezuniyet Yılı
Doktora	Gazi Üniversitesi/Tıbbi Biyokimya	Devam ediyor
Yüksek Lisans	Selçuk Üniversitesi/Tıbbi Biyokimya	2009
Lisans	Selçuk Üniversitesi/Biyoloji	2006
Ön Lisans	İstanbul Üniversitesi Tıbbi Laboratuvar Bölümü	2003

Yabancı Dili

İngilizce, Danca

Yayınlar

- Ayşe Senelmiş, Özge Tugce Pasaoglu, Ozant Helvacı, Ulver Derici, Hatice Pasaoglu, Serum iFGF-23, sKlotho, and 1,25 (OH)₂ D₃ Vitamin Levels in Kidney Transplant, Biochemistry and Molecular Biology. Vol. 5, No. 2, 2020, pp. 12-17. doi: 10.11648/j.bmb.20200502.11

Kongre ve Sempozyumlar

- Senelmiş, O.T. Pasaoglu, U. Derici, O. Helvacı, H. Pasaoglu, (2018). Relationship between iFGF23, iPTH and Phosphorus in renal transplant patients, 43.FEBS Congress July 7-12 Prag Çek Cumhuriyeti
- O.T. Pasaoglu, A. Senelmiş, U. Derici, Ö. Helvacı, H. Pasaoglu, (2018). Investigation of iFGF23, 1,25dihydroxyvitamin D₃, Phosphorus and Soluble αKlotho Levels in Hemodialysis Patients, 43.FEBS Congress July 7-12 Prag Çek Cumhuriyeti
- Şenelmiş A,Paşaoğlu ÖT, Derici Ü,Helvacı Ö,Paşaoğlu H, (2017). Böbrek Transplant Hastalarında Parathormon ve D vitamini arasındaki ilişki (Sözlü Bildiri) 1.Uluslararası 28.Ulusal Biyokimya Kongresi 19-23 Eylül

4. Pasaoglu, H.; Senelmiş, A.; Pasaoglu, O. Severcan, C , Sen, B , Ekremoglu, M (2016). The effects of acute different doses malathion exposure on insulin level, amylase, lipase activity and oxidant status in rat pancreas , Conference: 41st FEBS Congress on Molecular and Systems Biology for a Better Life Location: Kusadasi, TURKEY Date: SEP 03-08, 2016 Sponsor(s): FEBS JOURNAL Volume: 283 Special Issue: SI Supplement: 1 Pages: 386-386 Meeting Abstract: P09044-017 Published: SEP 2016
5. Hatice PAŞAOĞLU, Ayşe ŞENELMİŞ, Özge Tuğçe PAŞAOĞLU, Çınar SEVERCAN, Bayram ŞEN, Murat EKREMOĞLU (2016). The Effect Of Acute Different Doses Malathion Exposure On Insulin Level, Amylase, Lipase Activity And Oxidant Status In Rat pancreas FEBS JOURNAL 283, 386-386
6. Hatice KARAOĞLAN, Ayşe ŞENELMİŞ, Aysel KIYICI, Ayşe ÖZCAN, Müfide ÖNCEL(2009) New Cardiovascular Risk Factors in Metabolic Syndrome, 23-26 April

Kurslar

- 3. Ulusal HPLC ve Mass Spektrometri Çalıştayı ve Sempozyumu, 20-23 Mayıs 2008, GATA, Ankara
- Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu, Ekim 2015, Gazi Üniversitesi, Ankara

Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler

2014-

Türk Biyokimya Derneği



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR