



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ OLUP RUTİN
HEMODİYALİZ TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA SERUM
MAGNEZYUM DÜZEYİ İLE KAROTİS İNTİMA MEDİA
KALINLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Rıdvan ÖZDEMİR

İÇ HASTALIKLARI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ali Veysel KARA

ERZİNCAN
2023

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ OLUP RUTİN
HEMODİYALİZ TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA SERUM
MAGNEZYUM DÜZEYİ İLE KAROTİS İNTİMA MEDIA
KALINLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Rıdvan ÖZDEMİR

İÇ HASTALIKLARI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ali Veysel KARA

ERZİNCAN
2023

Etik Beyan

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “son dönem böbrek yetmezliği olup rutin hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda serum magnezyum düzeyi ile karotis intima media kalınlığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından, 29/09/2022 tarihinde, “02/7” numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Rıdvan ÖZDEMİR

Tarih: 16.08.2023

İmza:

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda bana destek olan, bu değerli eğitim sürecimin sonunda tez konumun belirlenmesi ayrıca bu tez sürecinde hem bilimsel hem de manevi desteğini sürekli hissettiren tez danışman hocam Doç. Dr. Ali Veysel KARA olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Bu uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm mesai arkadaşlarıma ayrıca teşekkür ederim.

Üzerimde büyük emeği olan, maddi ve manevi bana her konuda destek olan aileme; tez sürecinde ve hayatımın her anında desteğini, ilgisini, sevgisini esirgemeyen sevgili eşim Dr. Beyza Özerten ÖZDEMİR'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
Etik Beyan	ii
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
TÜRKÇE ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI	4
2.1.1 Tanımı ve Evreleri	4
2.1.2 Epidemiyolojisi	5
2.1.3 Etiyolojisi	6
2.1.4 Patofizyolojisi	6
2.1.5 Glomerüler Filtrasyon Hızının Saptanması	7
2.1.6 Klinik Bulgular	8
2.1.7 Tedavi	9
2.2 HEMODİYALİZ VE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR	16
2.3 MAGNEZYUM	17
2.3.1 Magnezyum Genel Bakış	17
2.3.2 Magnezyum Biyokimya	18
2.3.3 Magnezyum Fizyoloji	18
2.3.4 Magnezyum Hormonal Düzenlenmesi	19
2.3.5 Magnezyum Eksikliği	19
2.3.6 Magnezyumun Hücresel Düzeyde Etkileri	20
2.3.7 Magnezyumun Genel Sistemlere Etkileri	20
2.4 KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ	41
7. KAYNAKLAR	42

ŞİMGELER VE KISALTMALAR

ACh: Asetilkolin

AMİ: Akut Miyokard enfarktüsü

Ca: Kalsiyum

CRP: C-Reaktif Protein

DM: Diabetes Mellitus

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

HD: Hemodiyaliz

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HT: Hipertansiyon

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KDIGO: Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı

KİMK: Karotis İntima Media Kalınlığı

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

Mg: Magnezyum

NMDA: N-Metil D-Aspartat

PD: Periton Diyalizi

PTH: Paratiroid Hormon

RRT: Renal Replasman Tedavisi

SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.KİMK Ölçüm Tekniği	24
Şekil 2. KİMK Ölçümünün Ultrasonografik Görüntüsü	24
Şekil 3. KİMK Ortalama ile Yaş Arasındaki Saçılım Grafiği	32
Şekil 4. KİMK Ortalama ile Hemoglobin Arasındaki Saçılım Grafiği.....	32
Şekil 5. KİMK Ortalama ile Kalsiyum Arasındaki Saçılım Grafiği	33
Şekil 6. KİMK Ortalama ile Magnezyum Arasındaki Saçılım Grafiği	33

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. KDIGO 2012 KBH Kriterleri	4
Tablo 2. KDIGO 2012 Kılavuzuna Göre Kronik Böbrek Hastalığında GFR Evreleri	5
Tablo 3. KDIGO 2012 Kılavuzuna Göre Kronik Böbrek Hastalığında Albuminüri Kategorizasyonu	5
Tablo 4. KBH’de Riski Arttıran Faktörler	6
Tablo 5. KBH’de Ortaya Çıkan Klinik Bulgular	8
Tablo 6. HD’nin Akut Komplikasyonları	15
Tablo 7. HD’nin Kronik Komplikasyonları	15
Tablo 8. KVH'nin Geleneksel ve Geleneksel Olmayan Risk Faktörleri.....	16
Tablo 9. Mg Anabolizma ve Katabolizma Sisteminde Görev Alan Başlıca Hormonlar.....	18
Tablo 10. Olguların Sosyo-Demografik, Klinik Özellikleri ve Laboratuvar Bulguları.....	28
Tablo 11. Magnezyum <2,3 mg/dL ve Magnezyum >2,3 mg/dL Gruplarında Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması	30
Tablo 12. Magnezyum <2,3 mg/dL ve Magnezyum >2,3 mg/dL Gruplarında Laboratuvar Özelliklerin Karşılaştırılması	31
Tablo 13. Nicel Değişkenler ile Sağ KİMK, Sol KİMK ve Ortalama KİMK Değeri Arasındaki İlişkiler.....	34
Tablo 14. Değişkenler ile KİMK Ortalaması Arasındaki Çoklu Lineer Regresyon Analizi.....	35

TÜRKÇE ÖZET

SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ OLUP RUTİN HEMODİYALİZ TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA SERUM MAGNEZYUM DÜZEYİ İLE KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

AMAÇ: Günümüzde renal replasman tedavilerinin başında hemodiyaliz yöntemi gelmektedir. Dünyada en önemli ölüm nedenlerinden olan kardiyovasküler hastalıklar, hemodiyaliz hastalarında da sık görülen ölüm nedenleri arasında sayılmaktadır. Bu çalışmamızda, aterosklerozun ve kardiyovasküler riskin belirleyici bir işareti olan karotis intima media kalınlığı ile kardiyovasküler hastalıklar için kolay değerlendirilebilecek bir gösterge olan magnezyum düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM: Çalışma tanımlayıcıdır. Çalışmamızda hemodiyaliz tedavisi alan 18 yaş üzeri ile 80 yaş altında 88 hastayı değerlendirdik. Bu hastalarımızın karotis intima media kalınlığı doppler ultrasonografi ile sağ karotis, sol karotis ve bu iki değer ortalaması olarak ölçülüp kaydedildi. Çalışmamızdaki hastalarda rutin hemodiyaliz tedavisi öncesi alınan kan değerleri ve magnezyum değerleri kaydedildi.

BULGU: Çalışmamızdaki hastalarımızda magnezyum değerleriyle; sağ karotis intima media kalınlığı arasında düşük düzeyde negatif ($p=0,023$), sol karotis intima media kalınlığı arasında düşük düzeyde negatif ilişki ($p=0,013$) saptadık. Sağ karotis intima media ve sol karotis intima media kalınlık ortalamasının alınıp hesaplanan ortalama karotis intima media kalınlığı ile magnezyum değeri arasında düşük düzeyde negatif bir ilişki ($p=0,010$) saptadık. Yaptığımız çoklu regresyon analizi ile beraber yine Magnezyum düzeyi ile karotis intima media kalınlığı ortalaması arasındaki negatif ilişki ($p=0,004$) devam etmekteydi. Yaşta ise pozitif yönde ($p=0,045$) ilişki saptadık.

SONUÇ: Magnezyum, rutinde bakılması kolay olan biyokimyasal bir parametredir. Çalışmamızda; kardiyovasküler olayları öngörmeye kullanabileceğimiz karotis intima media kalınlığı ile magnezyum seviyesi arasında bir ilişki olduğunu belirledik. Bu ilişki değerlendirilerek magnezyum düzeyi ile kardiyovasküler riskler önceden değerlendirilebilir. Zengin magnezyum içerikli diyetlerle ve yaşam tarzı değişikliğiyle ayrıca buna ek olarak medikal tedavilerle de ateroskleroz ve böylece kardiyovasküler hadiselerde düşüş olabileceği öngörülmektedir. Ancak bu konuda daha geniş ölçekte araştırmalar yapılması gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Kardiyovasküler hastalıklar, hemodiyaliz, serum magnezyum düzeyi, ateroskleroz, karotis intima media kalınlığı

ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM MAGNESIUM LEVEL AND CAROTIS INTIMA MEDIA THICKNESS IN PATIENTS WITH END-STAGE RENAL FAILURE RECEIVING ROUTINE HEMODIALYSIS

OBJECTIVE: Today, hemodialysis is the leading renal replacement therapy. Cardiovascular diseases, which are one of the most important causes of death in the world, are also among the common causes of death in hemodialysis patients. In this study, we aimed to evaluate the relationship between carotid intima media thickness, which is a determinant of atherosclerosis and cardiovascular risk, and magnesium level, which is an easily evaluated indicator for cardiovascular diseases

MATERIALS and METHODS: This is a descriptive study. We evaluated 88 patients over the age of 18 and under the age of 80 who received hemodialysis treatment. The carotid intima-media thickness was measured and recorded as the average of the right carotid and left carotid by Doppler ultrasonography. The blood values and magnesium values taken before routine hemodialysis treatment were recorded in all patients.

RESULTS: We found a low negative correlation between magnesium values and right carotid intima-media thickness ($p=0.023$), and a low-level negative correlation ($p=0.013$) between magnesium values and left carotid intima-media thickness. We found a low level of negative correlation ($p=0.010$) between the mean carotid intima media thickness, calculated by taking the average thickness of the right carotid intima media and left carotid intima media, and the magnesium value. The negative correlation between Magnesium level and mean carotid intima media thickness continued with multiple regression analysis ($p=0.004$). We found a positive relationship ($p=0.045$) with age.

CONCLUSION: Magnesium is a biochemical parameter that is easy to routinely study. In our study, we determined a relationship between carotid intima media thickness and magnesium level, which we can use to predict cardiovascular events. By evaluating this relationship, magnesium level and cardiovascular risks can be predicted beforehand. It is predicted that atherosclerosis and thus a decrease in cardiovascular events may occur with diets rich in magnesium, lifestyle changes, and additional medical treatments. However, further comprehensive studies are needed on this subject.

KEYWORDS: Cardiovascular diseases, hemodialysis, serum magnesium level, atherosclerosis, carotid intima media thickness

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH); 3 ayı geçen süreli böbrek fonksiyonunun azalmasına veya böbrekte var olan yapısal hasar sonucu meydana gelen irreversible hasarlara denilmektedir. Detaylı açıklamak gerekirse; 3 ayı geçen süreli glomerüler filtrasyon hızının (GFR) $<60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ olması ya da GFR'den bağımsız bir şekilde böbreğin fonksiyonel bozuklukları veya görüntüleme aracılığıyla saptanabilen yapısal bozukluklarının bulunmasıdır (1).

KBH tedavi edilmezse ve ilerlemesi durumunda son dönem böbrek hastalığı (SDBH) gelişir. SDBH'de tedavi yöntemi olarak diyaliz veya böbrek nakli kullanılmaktadır. SDBH küresel düzeyde gitgide daha yaygın bir halk sağlığı tehdidi haline gelmektedir ve hastaların büyük kısmı hemodiyaliz (HD) tedavisi almaktadır (2).

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) HD tedavisi alan SDBH olan kişilerde sıklıkla görülmekte olup mortalitenin en önemli sebeplerinin başında gelmektedir. HD alan hastalarda KVH'ye bağlı ölüm riski genel topluma göre 20 kat daha sık görülür bununla birlikte HD alan kişilerin büyük bir kısmında KVH görülmektedir (3).

Karotis intima media kalınlığı (KİMK), damar yapısındaki değişimlerin non-invaziv olarak aterosklerozun iyi bir belirtecidir. Dolayısıyla KİMK, KVH'de takip için önemli bir işaret olarak görülmektedir (4).

Magnezyum (Mg) insanda bulunan en yaygın dördüncü ve potasyumdan sonra en sık ikinci hücre içi katyondur. Birçok metabolik olayı da kapsayan 300'ü aşkın enzimatik reaksiyonda kofaktör olarak temel bir role sahiptir. Yapılan bazı araştırmalarda serum Mg seviyesiyle aterosklerotik hastalıklar arasında ilişki olduğu saptanmıştır (5). Mg eksikliğinin endotel disfonksiyonuna yol açtığı ve artmış kardiyovasküler olay riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Mg düşüklüğünün KBH ilerleyişi için risk faktörü olabileceği düşünülse de kesin bir görüş bulunmamaktadır (6).

Sonuçta yapmış olduğumuz çalışmamızda HD alan kişilerde serum Mg seviyesi ile KİMK arasındaki ilişkiyi araştırmayı ve elde ettiğimiz sonuçlarla literatüre katkı sağlamayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.1.1 Tanımı ve Evreleri

KBH; üç ayı geçen süreli böbrek fonksiyonunun azalmasına veya böbrekte var olan yapısal bozukluklar sonucu meydana gelen irreversible hasarlara denilmektedir. Detaylı açıklamak gerekirse; üç ayı geçen süreli GFR'nin $<60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ olması veya GFR'den bağımsız bir şekilde böbreğin fonksiyonel bozuklukları veya görüntüleme aracılığıyla saptanabilen yapısal bozukluklarının bulunmasıdır. 2012 senesinde Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı (KDIGO) tarafından yayınlanan kılavuzda, KBH tanımı ve evrelemesi güncellenmiştir (7).

Tablo 1. KDIGO 2012 KBH Kriterleri (7)

Kronik Böbrek Hastalığı Kriterleri (aşağıdakilerden biri >3 aydır mevcut)	
Böbrek Hasar Belirteçleri	○ Albüminüri (AER $\geq 30 \text{ mg/24 saat}$; ACR $\geq 30 \text{ mg/gr}$) ○ İdrar sedimentindeki anormallikler ○ Tübüler patolojilere bağlı elektrolit değerlerinin bozulması ve diğer bozukluklar ○ Histolojik bozukluklar ○ Görüntüleme ile saptanan yapısal anormallikler ○ Böbrek nakli öyküsü
GFR' de Azalış	○ GFR $<60 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ (G3a-G5)

AER: Albumin excretion rate (albümin atılım hızı), **ACR:** Albumin-creatinine ratio (albüminin kreatinine oranı)

Renal fonksiyonu sayısal anlamda değerlendirmek amacıyla yaygın olarak GFR kullanılmaktadır. Bununla birlikte GFR değeri, normal değerlerden böbrek hasarına kadar olan patolojik süreçlerin sınıflandırılmasında kullanılmaktadır. KBH'nin temelde böbrek komplikasyonları bulunmakla birlikte nörolojik, kardiyak, enfeksiyöz komplikasyonları da bulunmaktadır (8).

KBH'de en basit komplikasyondan ölüme kadar var olan morbidite ve mortalite ilerleme riskini en iyi gösterebilen belirteçlerden birisi de idrarda albümin seviyesindeki artıştır (9). GFR düzeyi normal olsa bile albüminürisi yüksek olan hastalarda renal ve KVH açısından riskler daha fazla artmış olabilir (10). Albüminüri düzeylerinin tespit edilmesi,

hastalığın erken teşhisine olanak sağlar. Böylece hastalıkları yönetmek ve sağlık hizmetlerini planlı bir şekilde yönetme açısından ve planlanması açısından da katkı sağlayacaktır. KDIGO 2012 kılavuzunun önerisiyle albüminüri üç ayrı sınıflandırmada, GFR ise altı ayrı sınıflandırmada kategorize edilmektedir (11). GFR ve albüminüri seviyeleri birlikte değerlendirilerek, bir hastanın renal fonksiyonunun ve renal komplikasyonlarının gelişebilme olasılığının düşük, orta seviyede artmış, yüksek ya da çok yüksek olmak üzere daha doğru olarak belirlenebilmesini ve böylece hastanın izlem ve yönetiminde daha doğru karar verilebilmesini sağlar (12).

Tablo 2. KDIGO 2012 Kılavuzuna Göre Kronik Böbrek Hastalığında GFR Evreleri (7)

GFR kategorisi	GFR (ml/dk/1.73 m2)	Tanımlama
G1	≥90	Normal ya da yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif ile orta seviyede azalmış
G3b	30-44	Orta ile ağır seviyede azalmış
G4	15-29	Ağır seviyede azalmış
G5	<15	Son evre böbrek yetmezliği

Tablo 3. KDIGO 2012 Kılavuzuna Göre Kronik Böbrek Hastalığında Albuminüri Kategorizasyonu (7)

Kategori	AER (mg/24 saat)	ACR (mg/gr)	Tanımlama
A1	<30	<30	Normal ile hafif yüksek
A2	30-300	30-300	Orta seviye yüksek
A3	>300	>300	İleri seviye yüksek

2.1.2 Epidemiyolojisi

KBH, dünya genelinde ve Türkiye’de sıkça görülen, toplum sağlığını etkileyen yaygın bir sorundur. Gün geçtikçe KBH’nin insidans ve yaygınlığı ülkemizde de giderek artmaktadır.

Dünya genelinde KBH yaygınlığı %13,4 olup renal replasman tedavisi (RRT) alan kişi sayısı yaklaşık 7 milyonu bulmaktadır. KBH’nin görülme sıklığının artmasının; ilerleyen yaş, yüksek kilo, hiperlipidemi ve diabetes mellitus (DM) yaygınlıklarının artışından etkilendiği düşünülmektedir (13).

Türk Nefroloji Derneği'nin 2021 senesinde yaptığı araştırmaya göre; HD'yi ilk kez alan kişi sayısı 9.517, RRT alan kişi sayısı totalde 84.128'dir. RRT alan hastaların % 71,38'de HD tedavisi kullanılmaktadır. 2021'deki çalışmaya göre HD'ye giren total hasta sayısı 60.051 kişidir. 2021 senesinde Ülkemizdeki RRT'ye ihtiyaç duyulan SDBH'nin nokta prevalansı milyon nüfus başına 993,5 iken, RRT insidansı 149,5 olarak saptanmıştır (14).

2.1.3 Etiyolojisi

KBH'nin gelişmesine sebep olan birden fazla etken olup; bunlar yaşa, cinsiyete, ırka, coğrafyaya bağlı olarak farklılıklar gösterebilmektedir (15).

Tablo 4. KBH'de Riski Arttıran Faktörler

• Irk • İlerleyen yaş • Genetik yatkınlık, ailede böbrek hastalığı öyküsü olması • Tansiyon yüksekliği • DM tip-1,tip-2 • Albüminüri • KVVH • Hiperlipidemi-dislipidemi • Obezite • Hiperürisemi • Böbrek için toksik ajanlar: analjezikler, steroid olmayan antienflamatuarlar, ağır metal maruziyeti, herbal ajanlar • Sigara tüketimi • Hepatit C virüsü enfeksiyonu, AIDS • Kanseler
--

KBH'nin önceden var olan en sık sebebi glomerülofritler iken, glomerülofritlere karşı yapılan etkin korunma ve tedavi sayesinde son zamanlarda yerini hipertansif nefropatlere ve diyabetik nefropatlere bırakmıştır. Tüm toplumlarda DM ve hipertansiyon (HT) KBH'nin en yaygın nedenleridir (14).

2.1.4 Patofizyolojisi

Normal sağlıklı bir insan vücudunda böbreklerde yaklaşık toplamda 2 milyon nefron bulunmaktadır. Vücuttaki yapım ve yıkım olayları sonucunda açığa çıkanları ürün olarak

atılmasını sağlayan bu nefronlardır. Böbrek yapısındaki hasarlar sonucu nefronlarda skleroz meydana gelir. Bu skleroz sonucunda nefronlar fonksiyon kaybetmektedir. Hasara uğramayan nefronların ise iş yükü artmaktadır. Bunun sonucunda sağlam nefronlarda yapısal büyüme ve kanlanma artışı gerçekleşmektedir. Bu olaya hiperperfüzyon denmektedir. Hiperperfüzyon sonucu GFR’de artış gerçekleşir. Bu olay ise hiperfiltrasyondur. Glomerüllerin kanlanmasının artmasıyla glomerül içi basınç artarak damar duvarında hasar ve mikroanevrizmalar oluşur. Endoteldeki hasarlanmayla beraber pıhtılaşma sistemi aktifleşir, glomerül içi trombüs, fibröz ve glomerüloskleroz meydana gelir. Glomerüloskleroz gelişimine büyüme faktörleri, sitokinler, hormonlar, lipitler gibi etmenler sebep olabilmektedir (16).

KBH’de RAS aktive olması sonucunda anjiotensin-2 düzeyleri artar. Anjiotensin-2 aynı zamanda büyüme faktörü olmasından dolayı böbrek yapısındaki glomerüllerin ve endotelial meningeal hücrelerin gelişmesinde aktif rol oynar. Meydana gelen bu gibi olayların sonucunda patolojiden bağımsız olarak yalnız mekanik veya hormonal olaylarda renal yetmezliğin ilerlemesine sebep olabilmektedir (17).

2.1.5 Glomerüler Filtrasyon Hızının Saptanması

KBH evrelerinde GFR’nin seviyesi serum kreatin seviyesinden daha kıymetli bir parametre olarak kabul edilir. Toplumdaki sağlıklı insanlarda 40 yaşından sonra yıllık GFR’de takribi 1 ml/dk/yıl eksilme gerçekleşir. GFR’nin formülü:

$$GFR = \frac{\text{idrar kreatinini} \times 24 \text{ saatlik idrar volümü}}{\text{plazma kreatinini} \times 1400}$$

GFR 24 saat idrar biriktirerek hesaplanır. Fakat insanlar için 24 saatlik idrarı biriktirebilmek zor ve aynı zamanda miktarın ayarlanamamasına bağlı hatalar ortaya çıkabilmektedir. Spironolakton, amilorid gibi ilaçların kullanımı, diyabetik ketoasidoz, alkolik asidoz gibi bazı durumlarda kandaki kreatinin seviyesi ve kreatinin salınımının etkilenmesiyle klirens ölçümü değişmektedir. Cockcroft-Gault formülü; GFR hesaplamak için yaş, cinsiyet, ağırlık ve kan kreatinin değerlerini kullanılan matematiksel yaklaşımdır. Yapılan araştırmalarda 24 saat idrar ölçümüyle idrar kreatin klirensi orantılı bulunmuştur ancak karaciğer yetmezliği, ödem, kas ağırlığında azalma gibi bazı durumlarda doğru bir orantı elde edilmesi güçleşmektedir. GFR değerine ulaşmak daha kolay olmasından ötürü ilaç dozlarının ayarlanmasında diğer yöntemlere kıyasla daha yaygın tercih edilmektedir (18).

The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) çalışmasında GFR değerine daha kesin bir şekilde ulaşabilmek için serum kreatinin konsantrasyonu temel alınarak bir formül geliştirilmiştir.

Cockcroft-Gault formülü:

Kreatinin klerensi= (140-yaş) x Ağırlık(kg) / Plazma kreatinin x 72 (kadınlarda x 0.85)

MDRD formülü:

$GFR=175 \times \text{serum kreatinin}^{-1,154} \times \text{yaş}^{-0,203} \times (\text{kadın ise } 0,742) \times (\text{zenci ise } 1,21)$

Bu 2 formülde GFR normal ya da normale yakın hastalarda itimat edilebilir olduğu kabul edilmektedir (16).

2.1.6 Klinik Bulgular

KBH'si olan kişilerde klinikte görülen şikayetlerin ve bulguların şiddeti ile renal yetmezliğin düzeyi orantılıdır. GFR seviyesi 35-50 ml/dk/1.73m²'nin altında olmadıkça kişilerde şikayetler ortaya çıkmayabilir. KBH'li kişilerde genelde ilk görülen şikayetler gece sık idrara çıkma ve anemiye sekonder gelişen halsizliktir. GFR seviyesi 20-25 ml/dk/1.73m² olan kişilerde üremik semptomlar görünmeye başlar. GFR seviyesi 15ml/dk/1.73m²'nin altına düşmesi SDBH olarak adlandırılır. KBH'li hastalarda böbrek, öncelikle idrarı konsantre etme özelliğini kaybetmeye başladığı için gece idrara çıkma sıklaşır. Yetmezliğin son dönemine kadar elektrolit dengesi korunabilir fakat hipervolemi, hiperkalemi ve hiponatremi gelişebileceği düşünülerek hastalar yakın takip altında olmalıdır (19).

Tablo 5. KBH'de Ortaya Çıkan Klinik Bulgular (16)

Santral Sinir Sistemi	Kardiyovasküler Sistem	Hematolojik Sistem
Uyku bozukluğu	Yüksek tansiyon	Trombositopeni
Anlamsız konuşma	Düşük tansiyon	Anemi
Yorgunluk	Ödem	Kanamaya yatkınlıkta artış
Stupor	Kardiyomiyopati	
Koma	Kardiyak ritim bozukluğu	
Konvülsiyon	Ateroskleroz	
Demans		
Polinöropati		

Tablo 5. KBH’de Ortaya Çıkan Klinik Bulgular (Devamı)

Gastrointestinal Sistem	Dermatolojik Bulgular	Kas-İskelet Sistemi
Mide bulantısı Kusma Gastrointestinal sistem kanaması Peptik ülser Kilo kaybı Hepatit	Ciltte pigment artışı Üremik döküntü Kaşıntı Yara rejenarasyonunda gecikme Nekroz	Osteoporoz Osteomalazi Üremik kemik hastalığı
İmmün Sistem	Pulmoner Sistem	Endokrin Sistem
Kanser riskinde artış Enfeksiyona yatkınlıkta artış Antikor gelişiminde yetersizlik	Üremik akciğer Akciğer ödemi Plevral mayi	Hiperlipidemi Hiperparatiroidi Glukoz intöleransı Libido azalması
Sıvı Elektrolit Dengesi		
Hiponatremi Hiperpotasemi Hipermagnezemi Hipervolemi Hipokalsemi Metabolik asidoz		

2.1.7 Tedavi

KBH tedavisinde ana tedaviyi konservatif tedavi ve RPT oluşturur. Konservatif tedavide (20);

- Renal kapasiteyi en gerçekçi şekilde saptamak
- Renal fonksiyonlardaki kayba sebep olan reversible faktörleri ortadan kaldırmak
- Renal fonksiyon bozukluğundaki ilerleyişi durdurmak
- Üremik komplikasyonları önlemek ve tedavi ederek hastanın yaşam kalitesini artırmak amaçlanmaktadır.

2.1.7.1 KBH'deki Konservatif Tedavi

KBH'de konservatif tedaviyi 3 maddede toplayabiliriz (21).

a) Hastalığı tetikleyen nedenlerin saptanması ve ortadan kaldırılması: Nefrotoksik ajanların (nonsteroid antienflamatuar ilaçlar, ACE inhibitörleri...) kullanılmaması; enfeksiyonlar, postrenal sebepler (üriner sistemdeki taş, tümör, tıkanıklık vb.), renal arter stenozu, anemi, kalp yetmezliği gibi nedenlerin tedavisi hastalığın ilerlemesini önleyerek renal işlevlerin korunmasını amaçlar.

b) KBH ilerleyiş hızını azaltmak için yapılması gerekenler:

1- Sistemik ve glomerül içi kan basıncının azaltılması: KBH'li hastalarda antihipertansif tedavi sayesinde glomerül içi kan basıncını azaltarak nefron kaybı önlenmeye çalışılır.

2- İdrarla atılan albüminin ve proteinin azaltılması: Albüminüri ve proteinüri için ACE inhibitörleri ve ARB ilk etapta seçilmelidir.

3- Hiperfosfatemi tedavisi: KBH'li hastada ilk olarak fosfor alımı azaltılır. Buna rağmen yükseklik devam ederse şelatör kullanılabilir.

4- Diyabete bağlı gelişen renal patolojilerin ilerlemesini önlemek: KBH görülmesinde en sık sebeplerden biri diyabete bağlı nefropatilerdir. Kan şekeri regülasyonu sağlanarak diyabete bağlı komplikasyonlar önlenabilir.

5- Diyet tedavisi: KBH'si olan kişilerde günlük alınan protein miktarının azaltılmasıyla üremik şikayetlerde azalma ve renal hastalığın ilerleyişinde yavaşlama sağlanabilmektedir. Günlük alınması gereken protein miktarı 0,6-0,75 gr/kg olmalıdır. Protein açısından yetersiz beslenmemeye yol açmamak için alınması gereken enerji miktarı da önemlidir. Bu sebeple günde 35 kcal/kg enerji alınması gerekebilmektedir. Bununla birlikte diyetle tuz tüketimi çok önemlidir ve Dünya Sağlık Örgütü'nün önerisi günde tüketilen tuzun 5 gramın üzerinde olmaması yönündedir.

6- Hiperlipidemi tedavisi: KBH'si olan bir hastada tüketimine dikkat etmesine rağmen gerekli kontroller sağlanamıyorsa statin türevi hiperlipidemiye önleyici ilaçlar kullanılabilir.

c) Üremik komplikasyonların tedavisi: Üremi kaynaklı perikardit, ensefalopati gibi klinik durumlar mortal seyredebilir. Bu nedenle üremiye bağlı gelişen bu klinik tablolarda müdahale gerekmektedir.

2.1.7.2 KBH'deki Renal Replasman Tedavisi

a) Böbrek Transplantasyonu

Renal transplantasyon, SDBH'de en hayati ve en kuvvetli tedavi yöntemidir. Diyaliz yapılan KBH olgularına göre renal transplantasyon olgularının yaşam sürelerinin daha uzun olması transplantasyon yöntemini cazip kılmaktadır (22).

Renal transplantasyonun ilk yapıldığı zamanlar yaklaşık 1900 senelerine dayanmaktadır. Başarılı ilk nakil 1954'lü yıllarda bilim dünyasında önemli bir figür olan Joseph Murray tarafından renal yetmezliği olan bir ikiz kardeşe sağlıklı ikiz kardeşinden yapılmıştır (23). Renal transplantasyonda kadavradansa canlı vericinin tercih edilmesi yaşam süresini uzatmada etkilidir (24).

Renal transplantasyon için mutlak kontrendikasyonlar (25):

- Akut malignite (melanom dışı deri kanseri hariç)
- HIV enfeksiyonu
- Kötü kontrollü psikoz
- Kısa yaşam beklentisiyle kronik hastalıklar
- Organ yetmezliği
- Nakle engel anatomik patolojiler

Renal transplantasyon için göreceli kontrendikasyonlar (25):

- Siroz veya ilerlemiş hepatik fibröz
- İleri yaş
- Aktif koroner arter hastalığı veya ilerlemiş kalp yetmezliği
- Sigara içmek
- Morbid obezite
- Uygun nakil sonrası bakımı zora sokan psikososyal veya mali durum

Ülkemizde 2021 yılında totalde 3.375 olguya renal transplantasyon yapılmakla birlikte bu sayı 2020 yılında yapılan olgu sayısına (2.499) göre belirgin şekilde artmıştır. Ancak halen pandemi öncesi düzeyin (3.858) altındadır. Kadavra vericiden nakil oranı %8,8'dir. Geçen yıl %10'a kadar olan düşen kadaverik nakil oranı daha da azalmıştır. Bu oran, genellikle %18-25 bandında seyreden ve zaten düşük olan kadaverik nakil aktivitesinde ciddi bir azalma olduğunu göstermektedir. Bu düşüşün başlıca nedeninin COVID-19 pandemisinin sağlık

sistemi üzerine olan çoklu etkisi olduğu düşünülmüştür. Nakil yapılanlarda enfeksiyon ve kardiyovasküler hadiseler, kliniğin önemli derecede ölümcül seyretmesine sebep olabilmektedir (14).

İnsan lökosit antijeni, transplantasyonda doku antijen uyumuna ve greft doku reddinde belirleyici esas etkindir. İnsan lökosit antijeni uygunluğu arttıkça transplante edilen böbreğin sağlıklı yaşam süresi uzar. Greft dokusunda Rh sistemi bulunmadığından trasnplantasyon için Rh uyumuna bakılmamaktadır (26).

b) Periton Diyalizi

Periton, batın içini ve iç organları saran yarı geçirgen membrandır. Periton üzerinde porlar bulunmaktadır ve işte periton diyalizinde (PD) de diyaliz solüsyonlarının hipertonic olmasıyla osmotik basınç oluşturularak bu porlardan üremik maddeler, fazla sıvı vücuttan ıtrah edilmektedir (27).

PD dünyada 1923 yılında ilk olarak obstrüktif üropatisi olan bayan bir hastaya Ganter tarafınca uygulanmıştır (28). Dr. Nolp'un 1978 yılında arkadaşlarıyla birlikte yaptığı "Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi" araştırmaları tarihe geçmiştir. PD'nin tedavi amacıyla 1983 yılında Rhoads tarafınca uygulanmıştır (29).

Ülkemizde 2021 senesinde toplam 1.269 hastaya ilk RRT olarak PD başlanmıştır. İnsidan hasta sayısında geçen yıla (1.175) göre bir artış vardır. PD uygulanan hasta sayısında 2008 yılındaki zirve noktasından sonra devam eden düşme 10 yıllık bir trend boyunca devam etmiştir. Ancak, son 3 yıldır prevalan hasta sayısında az da olsa bir artış olduğu görülmektedir (14).

PD'nin mutlak kontrendikasyonları; diyafragmatik herni veya mesane ekstrofisi gibi düzeltilemeyen cerrahi durumlar, peritoneal fonksiyon kaybı veya çoklu peritoneal adezyonlardır. PD'nin göreceli kontrendikasyonları ise dört aydan daha kısa süreli abdominal vasküler protez varlığı, yakın zamanda ventriküloperitoneal şantların varlığı, sık divertikülit atakları, enflamatuar veya iskemik bağırsak hastalıkları, morbit obezite (30).

PD'nin önemli avantajlarından bazıları: taşınabilir olması, tedavi hasta veya bakıcı tarafından sağlanabildiği için HD'ye kıyasla daha fazla seyahat özgürlüğü sağlaması, sağlık personeline bağımlılığın daha az olması, sürekli bir terapi olduğu için çözünen maddeleri ve suyu sürekli olarak uzaklaştırmasından dolayı daha az kısıtlayıcı diyet, anemi sıklığının daha

az olması, hepatit bulaş riskinin daha az olması, antikoagülan ilaç kullanım ihtiyacının daha az olması, geriye kalan renal fonksiyonunun daha iyi muhafaza edilmesi (31).

PD'nin dezavantajlarından bazıları: zamanla diyaliz etkinliğinde azalma, özellikle peritonit gibi karın içi enfeksiyonlarında artış, trigliserit yükselmesi, adinamik kemik hastalığı gelişmesinin artması, protein kayıpları ve malnutrisyon gelişmesidir (31).

PD'de periton içine koyulan bir kateter ile diyaliz sıvısı periton boşluğuna iletilmekte ve sonrasında boşaltılmaktadır. PD, sürekli ayaktan periton diyalizi ve aletli periton diyalizi olmak üzere çeşitlere sahiptir (32).

c) Hemodiyaliz

HD, yarı geçirgen zara ve özel diyaliz solüsyonuna sahip olan HD cihazıyla hasta kanı arasında transferin sağlanarak kandaki artık maddelerin ayrıştırılması ve artan volüm yükünün azaltılmasını sağlayan mekanizmaya sahip sistemdir. Özetle bu sistem böbrek işlevlerine benzer görev görerek vücuttaki üre kreatin gibi maddelerin ve vücuda zararlı ürünlerin atılımıyla vücut dengesini sağlamaktadır (33).

Tarihte Willem Kolff'un diyalizör aletini 1943 yılında üretilip 1945 yılında kullanması, Belding Scribner'in 1960 yılında HD için kalıcı damar yolunu bulması ile HD tedavisi açısından gerçekleşen gelişmelerle takriben 70 yıldır milyonlarca SDBH'nin yaşam kalitesi ve sürelerinin artırılması sağlanmıştır (34).

HD dünya genelinde en yaygın kullanılan diyaliz tedavisidir. Diyaliz alan kişilerin çok büyük kısmı HD tedavisi almaktadır (%89'u HD). HD tedavisi evde uygulanabildiği gibi HD alan kişilerin büyük çoğunluğu diyaliz merkezlerinde haftada üç kere üç veya dört saat olmak üzere HD tedavisi almaktadır.

HD ülkemizde de diğer RRT yöntemlerine göre daha yaygın tercih edilendir. Ülkemizde 2021 senesinde HD'ye yeni başlayan hasta sayısında (9.517) geçen yıla (9.081) göre artma olsa da halen pandemiden önceki seviyeye gelinmemiştir (9.630). Prevalan hasta sayısı da (60.051) geçen yıla göre (60.558) azalmıştır. Burada pandeminin olası etkileri söz konusu olabilir. HD tedavisi alan kişilerin yaş ortalaması daha çok 45-64 aralığındadır. Sıklıkla arteriyovenöz fistül (%72,4) kullanılmaktadır. Hastaların HD'ye girişini %88 ile haftada 3 defa HD tedavisi alanlar oluşturmaktadır. HD tedavisi alanlarda ölüm nedeni olarak ilk sırada kardiyovasküler sebepler yer almaktadır. HD tedavisi alan kişilerin %56'sında yüksek

tansiyon görülmekle birlikte yaklaşık yarısında tansiyon regülasyonu sağlanamamaktadır (14).

HD için gerekli olanlar:

- Hemodiyalizatörler: Birden fazla geçirgenlik özelliği olan tüplerden oluşur. Bu tüpler diyaliz çözeltisi ile kanın zıt yönde akışını gerçekleştirir.
- Diyaliz solüsyonu: Kalsiyum (Ca) , sodyum, magnezyum, potasyum, klor içerir.
- Koagülasyonu önlemek: Antikoagülasyon kullanılarak tromboz gelişimi önlenmeye çalışılmaktadır. Ancak kanamaya daha fazla yatkın olanlarda kullanılmayabilir.
- Damar erişim yolu: Fistül, geçici HD katateri, kalıcı HD kateteri veya greftler kullanılmaktadır. HD alan kişinin ek durumlarına veya damar yapısına göre giriş yöntemi belirlenmelidir.

Kronik renal hastalığı olanlarda SDBH'ye ilerlerse GFR değeri 10 ml/dk/1,73 m²'nin altına düştüğü zaman HD tedavisi başlanmaktadır. Semptomu olmayan ve ileri yaştaki hastalar GFR 6 ml/dk/1,73 m²'nin altına düşmedikçe bu kişiler diyaliz tedavisi almadan yakından takip edilebilir. SDBH olan bir hastada diyalize erken ve geç alınmasıyla ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Erken dönemde diyaliz tedavisine başlamanın yaşam standartlarını yükselttiği söylenmiş olsa da güvenilirliği yüksek bazı çalışmalarda da fark olmadığı saptanmıştır (35).

KDIGO 2012 kılavuzu diyalize başlamak için bazı durumlar (36):

- Tedaviye cevap vermeyen serozit
- Elektrolit-asit/baz bozukluğu
- Vücut sıvı durumunun veya tansiyonun regüle edilememesi
- Pruritis
- Bilinç durumunda bozukluk veya diyet önerilerine uyulmasına rağmen böbrek durumunda bozulmaların olması

Bazı hastalarda acil HD ihtiyacı gerekmektedir. Kısaca bu durumlar (16):

- Üremiye sekonder olduğu düşünülen perikardit veya plörit
- Hiperpotasemi (>6,5 mmol/L) ya da potasyum düzeylerinin dramatik şekilde artışı
- Üremiye sekonder geliştiği düşünülen bulantı-kusma
- Pulmoner ödem veya tedaviye rağmen dirençli vücutta sıvı birikmesi

- Üremiye sekonder geliştiği düşünölen ensefalopati, bilinç durum bozuklukları ya da konvülsiyon
- İleri düzeyde metabolik asidoz ($\text{pH} < 7.15$ ya da serum bikarbonat değeri $< 15 \text{ mmol/L}$)
- İleri düzeyde hiperkalsemi ($> 14 \text{ mg/dl}$)
- İlaç veya etil alkolün sebep olduğu intoksikasyonlar

HD hastalar için yaşam süresini ve yaşam standartını arttırmakla birlikte pek çok komplikasyona sebep olabilmektedir. Bunları akut ve kronik olarak 2 gruba ayırabiliriz.

Tablo 6. HD'nin Akut Komplikasyonları (37)

Kanamalar	Hava embolisi	Kan şekeri düşüklüğü
Baş ağrısı	Tansiyon düşüklüğü	Bulantı, kusma
Konvülsiyon	Kardiyak aritmi	Hipoksi
Titreme, ateş	Vücutta yaygın kramplar	Ani kardiyak ölüm
Diyaliz disequilibrium sendromu		

Tablo 7. HD'nin Kronik Komplikasyonları (38)

Gastrointestinal komplikasyonlar	• Gastrit • Gastrointestinal sistem hemorajisi
Kardiyovasküler komplikasyonlar	• Aritmi • İskemik kalp hastalıkları • Endokardit • Perikardit
Protein enerji malnütrisiyonu	
Hematolojik komplikasyonlar	• Anemi • Kanamaya yatkınlık • Enfeksiyona yatkınlık
Nörolojik komplikasyonlar	• Uyku bozuklukları • Yorgunluk • Periferik nöropati • Mononöropatiler • Demans • Wernicke akut ensefalopatisi

Tablo 7. HD'nin Kronik Komplikasyonları (Devamı)

Pulmoner komplikasyonlar	• Pulmoner enfeksiyonlar • Pnömoni
Dermatolojik komplikasyonlar	• Pruritis • Kutanöz kalsifikasyonlar
Kemik patolojileri	• Renal osteodistrofi • Adinamik kemik hastalığı • Osteitis fibrosa
İmmün komplikasyonlar	
Metabolik ve Endokrinolojik komplikasyonlar	• Hipogonadizm • İmpotans • Hiperlipidemi • Diyabeti olanlarda hipoglisemi riski

2.2 HEMODİYALİZ VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

KBH'de ölümlerin en sık nedeni kardiyovasküler patolojilerdir (39). KBH olan kişilerde KVH riski yaklaşık 20 kat artmıştır (3). Normal sağlıklı insanlarda HD alan hastalara göre aynı yaş aralığında yapılmış bir çalışmaya göre KVH'si olan hastalarda ölüm sıklığı yaklaşık 3-5 kat artmıştır (40). KBH'de miyokard infarktüsü, unstabil angina pectoris, stabil angina pectoris, atriyal fibrilasyon, ventriküler aritmiler, periferik arter hastalıkları, trombüs ve embolik olaylar, serebrovasküler olaylar sağlıklı insanlara göre nispeten yükselmiştir (41).

KVH riskindeki yükselme, geleneksel olan ve geleneksel olmayan çok sayıda risk faktörünün yan yana bulunmasıyla ilişkilidir (42).

Tablo 8. KVH'nin Geleneksel ve Geleneksel Olmayan Risk Faktörleri

Geleneksel Risk Faktörleri	Geleneksel Olmayan Risk Faktörleri
İlerlemiş yaş	Anemi
Erkek cinsiyet	Hiperhomosisteinemi
HT	Proteinüri
DM	Elektrolit bozuklukları
Düşük HDL kolesterol seviyesi	Anormal Ca-fosfor metabolizması
Yüksek LDL kolesterol seviyesi	Hücre dışı sıvı yüklenmesi

Tablo 8. KVH'nin Geleneksel ve Geleneksel Olmayan Risk Faktörleri (Devamı)

İmmobilite	Oksidatif stres
Genetik	Uyku patolojileri
Menapoz	Malnütrisyon
Sigara içmek	Bozulmuş endotelin-nitrik oksit dengesi
	İnflamasyon
	Trombojenik durumlar

HD alan SDBH olan kişilerin atardamarlarda endotel yapısının fonksiyon kaybı, KİMK artışı, arteriyel plak oluşumu ve plakların kireçlenmesi gerçekleşebilmektedir. Ayrıca kardiyak patolojiler olarak; sol ventrikül hipertrofisi, myokardiyal fibroz, koroner arterlerde kireçlenme ve kalp kapaklarında kireç oluşumu görülebilir.

KBH'si olan ve HD alan kişilerde KVH gelişmesine zemin hazırlayan en sık sebep endotel disfonksiyonudur. Ayrıca Nitrik Oksit de endotelden salınan bir maddedir ve Nitrik Oksit azaldığı için de endotel yapısı bozulabilmektedir. Bunun sonucunda ateroskleroz gelişmektedir. Kliniğin bu şekilde ilerlemesi sonucunda vücutta oksidatif stres ve inflamasyon düzeyleri artarak devam eder (43).

KBH'li kişide inflamatuvar sitokin düzeyinde yükselme meydana gelir. Ayrıca meydana gelen serbest oksijen radikallerinin döngüsündeki bozukluk ve dengenin antioksidan reaksiyonlardan oksidan reaksiyonlara değişmesiyle lipidlerin peroksidasyonu indüklenerek ateroskleroz ve KVH gelişimine yatkınlık artmaktadır (44).

Bunun yanında Mg düzeyindeki azalma ateroskleroz riskini artırmaktadır (45).

2.3 MAGNEZYUM

2.3.1 Magnezyum Genel Bakış

Mg tarihinde ilk 1808 senesinde Sir Humphrey Davy tarafınca keşfedilmiştir. Mg insan hayatında büyük etkileri olan 11 temel mineral içinde yer almaktadır. Sağlıklı bir erişkinde toplam Mg miktarı 20-28 gr'dır. Erişkinlerin günlük Mg gereksinimi 250-350 mg'dır. Mg vücudumuzda en fazla olan dördüncü pozitif yüklü iyondur ve ayrıca hücre içinde de miktarına göre 2. sırada bulunmaktadır (46).

İnsan vücuttaki toplam 25 gr Mg'unun genel dağılımına baktığımızda en fazla kemikte, ikinci sırada kasta üçüncü sırada ise yumuşak dokuda, yaklaşık %1 oranında eritrosit ve

serumda bulunmaktadır. Serumdaki Mg seviyesi 1.7-2.4 mg/dL olup, büyük kısmı serbest (iyonize), %30'u proteine (çoğunlukla albumine) bağlı ve geri kalanı ise kompleks anyonik çiftler (% 5 Mg sitrat ve Mg fosfat) şeklinde bulunmaktadır (47).

Mg esansiyel elementtir. Bu sebeple Mg besin yoluyla alınmalıdır. Mg, bitki dünyasının demiridir. Mg bitkilerdeki klorofilin bileşenlerinden biridir ve özellikle koyu yeşil sebzelerde, tahıl ürünlerinde, deniz ürünlerinde, birçok kuruyemişte Mg miktarının yüksek olduğu bilinmektedir (48).

Total serum veya plazma Mg'u, total vücut Mg içeriğini yansıtmamaktadır. Tek başına serum Mg düzeyi (%0,3) vücuttaki Mg depo düzeyleri hakkında yeterince fikir vermez. Mg'un yarılanma ömrü 41-181 gündür (49).

2.3.2 Magnezyum Biyokimya

Mg'un atom numarası 12, atom kütlesi 24,30 Da'dır. Mg periyodik tablonun 3. periyodunun ikinci grubuna ait alkali toprak metal olarak sınıflandırılmaktadır. Mg, Ca gibi oksidasyon durumu +2'dir. Mg güçlü reaktivitesi nedeniyle sıklıkla sulu çözeltide serbest katyon Mg⁺² olarak veya minarel olarak klorürler, karbonhidratlar ve hidroksitler dahil olmak üzere çeşitli bileşiklerin parçası olarak bulunur (50).

2.3.3 Magnezyum Fizyoloji

Mg büyük oranda ince bağırsaklardan az olarak da kalın bağırsaklardan absorbe edilir. Mg vücuttaki birçok biyokimyasal süreçte yer aldığından konsantrasyonunun yakından düzenlenmesi gerekir. Mg konsantrasyonu fizyolojik olarak üç ana mekanizma ile düzenlenir: intestinal absorpsiyon, böbrekten reabsorpsiyon/ekskresyon ve vücut Mg deposundan (yani kemikler) değişim. Böbreklerden Mg atılımı, hipermagnezemi sırasında belirgin şekilde artabilir veya Mg eksikliği sırasında neredeyse sıfıra düşebilir. Mg itrahının kontrolünü sağlayan ana mekanizma tübüler reabsorpsiyondur. Primer reabsorpsiyon bölgesi, filtrelenmiş Mg'un yaklaşık %65'inin yeniden emildiği Henle kulbudur (51).

Tablo 9. Mg Anabolizma ve Katabolizma Sisteminde Görev Alan Başlıca Hormonlar

Kalsitonin	Paratiroid hormon (PTH)	Epinefrin
D vitamini	Antidiüretik hormon	Seks hormonları
Glukagon	Aldosteron	İnsülin

PTH ve D vitamini, Mg'un bağırsaktaki emilimini artırır, PTH Mg 'un renal geri emilimini kolaylaştırır ve kemik geri alımını kolaylaştırır, insülin Mg'un hücre alımını artırır ve glukagon böbrek reabsorbsiyonuna yardımcı olur (52).

2.3.4 Magnezyum Hormonal Düzenlenmesi

Kalsitonin ile PTH; Mg'un barsaklardan geri emilimini artırır. İnsülin ve glukagon Mg metabolizmasında karşıt etkiyken, aldosteronun Mg metabolizmasında etkisi düşük düzeylerde. Antidiüretik hormon, seks steroidleri gibi bazı hormonların da Mg metabolizmasının düzenlenmesinde rol alabildiği gösterilmiştir (53). Ayrıca PTH, Mg geri emilimini sağlarken insülin ise Mg'un hücre içine girişini artırır (54).

2.3.5 Magnezyum Eksikliği

Hipomagnezemi; serum Mg seviyesinin 1.7 mg/dL'nin altında olmasıdır. Serviste yatan hastaların yaklaşık %10'luk kısmında Mg düzeylerinde azalma görülmekle birlikte diğer elektrolitlerin düzeylerinde de anormallikler saptanabilmektedir. Mg düşüklüğü olan çoğu kişide potasyum düşüklüğü de eşlik edebilmektedir (55).

Hipomagnezemide ilk sebep Mg alımının az olması ve ikinci olarak bağırsaklardan emiliminin azalması, magneziürinin artması olarak gösterilmektedir. Ayrıca insülin direnci de Mg düzeylerinin düşük olmasında etkindir (56).

Hipomagnezemi nedenleri (57):

- Böbreklerden atılımın fazla olması
- Sindirim sistemi patolojileri: Nazogastrik sondanın uzun süreli kalması
Malabsorbsiyonlar
İshal
Akut hemorajik pankreatit
Geniş barsak rezeksiyonu
Yapısal anomaliler
- Uzun süreli parenteral beslenme
- İlaçlar: Diüretikler
Sisplatin
Amfoterisin b
- Alkol
- Metabolik asidoz: Ketoasidoz
Aşırı açlık
- Hiperkalsemi
- Böbrek patolojileri: Glomerulonefrit
Renal tübüleler asidoz
Kronik pyelonefrit

- Primer hipomagnezemi
- Fosfat eksikliği

2.3.6 Magnezyumun Hücresel Düzeyde Etkileri

Mg, hücrelerdeki membran stabilizasyonu, iyon kanalı regülasyonu ve enzimatik reaksiyonları kapsayan pek çok olayda rol üstlenmektedir. Hücre membranı ve intrasitoplazmik organellerin bir stabilizatörü olarak hareket eder. Ca ATPaz ve Na-K ATPaz'ın fonksiyonunu düzenleyerek hücrenin depolarizasyon ve repolarizasyon fazlarında görev alır. Mg eksikliği, ATPaz pompalarının etkinliğini bozar ve hücre içi ATP ve K azalmasına, Na ve Ca yükselmesine sebep olur (52). Farklı iyon kanallarının düzenleyicisi olarak da görev alır.

Mg, ATP ile ilgili çok fazla sayıda enzimatik reaksiyonun aktivasyonu için gereklidir. Glikolizdeki pek çok enzimin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Heksokinaz, fosfofruktokinaz, aldolaz, fosfogliserat kinaz ve piruvat kinazın aktivitesi için gereklidir. Mg gerektiren diğer enzimler arasında topoizomerazlar, helikazlar, eksonükleazlar, protein kinazlar, siklazlar ve ATPazlar bulunur, yani Mg DNA replikasyonunda, RNA transkripsiyonunda, amino asit sentezinde görev almaktadır. Aynı zamanda RNA ve DNA tersiyer yapılarının temel bir bileşenidir (58).

2.3.7 Magnezyumun Genel Sistemlere Etkileri

2.3.7.1 Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Mg miyokardiyal metabolizmayı, Ca homeostazını, vasküler tonusu, periferik vasküler direnci ve kalp debisini etkileyerek kalp fonksiyonunda kardiyoprotektif önemli bir rol oynar. Antihipertansif, antiaritmik, anti-inflamatuar ve antikoagülan bir ajan olarak işlev görür. Mg etkilerini 3 şekilde ortaya çıkarır: Kalp hücrelerindeki iyon kanallarının aktivitesini düzenler, böylece miyokardın elektriksel özelliklerini etkiler. Hücre içi Ca konsantrasyonu etkileyerek miyokardiyal kontraktiletiyi düzenler, antienflamatuar ve vazodilatatör etki gösterir (59).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda Mg seviyesinin düşük olmasıyla KAH riski ilişkili bulunmuştur (60). Bu etki Mg'un antienflamatuar etkisiyle lipid profilini ve endotel fonksiyonlarını iyileştirmesi ve ROS azaltması ile ilgili olabilir. Ayrıca Mg, trombosit agregasyonunu azaltarak kanın pıhtılaşmasını engeller ve kuvvetli damar gevşetici etkisi vardır (59). Mg'un kardiyak K ve Ca kanallarını düzenleyici etkisi vardır, bu sebeple kardiyak aksiyon potansiyelini etkiler. Buna bağlı olarak, hipomagnezeminin kendi başına, özellikle stres veya alkolizm ile birlikte aritminin bir nedeni olduğu öne sürülmüştür (61). Aritmilerin

çeşidine bağlı olarak, Mg tedavide de kullanılmaktadır. Torsades de pointes tedavisinde yaygın olarak kullanılan Mg'un kılavuzlarda bulunmasa da atriyal fibrilasyon gelişme riski olan hastalar için profilaktik kullanımını öneren çalışmalar mevcuttur (59).

Yapılan çalışmalarda düşük serum Mg seviyelerinin sıklıkla HT bağlantılı olduğunu gösterilmiştir (62). Etki mekanizması, Mg'un doğal bir Ca kanal blokeri gibi davranarak, vasküler düz kas hücreleri içindeki Ca konsantrasyonunu azaltarak vazodilatasyon sağlamasıdır. Ayrıca Mg, endotelial nitrik oksit (NO) salınımını şiddetlendirerek damar gevşemesine katkı sağlar (59).

Düşük serum Mg seviyeleri, akut miyokard infarktüsü (AMİ) riskinin artmasıyla da ilişkilendirilmiştir (63). Mg'un AMİ'yi önlemedeki rolü, kalp ve damar yapısındaki endotelial ve düz kas hücrelerinin gevşemesinden kaynaklanabilir (64). Ayrıca kalp hızı değişkenliği AMİ için bir risk faktörüdür ve Mg aritmiyi önleyebilir. Ancak AMİ tedavisinde mevcut kılavuzlar içinde Mg uygulamasının yeri yoktur (59).

2.3.7.2 Magnezyumun Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Mg'un bronş düz kasına etkileriyle ilgili tarihte ilk araştırmayı 1912 senesinde Trandelenburg yapmıştır. Trandelenburg'un yaptığı araştırmaya göre Mg sığır bronş düz kasında gevşemeye sebep olduğu tespit edilmiştir. Sonraki zamanlarda yapılan bir araştırmada kobay akciğerindeki histamin ile yapılan bronş kasının kasılması etkisi Mg sayesinde gevşeme sağlanarak normal haline döndürülmüştür (65).

Mg'un, solunum fonksiyonu üzerine etkilerinin mekanizması halen tam olarak anlaşılamamış olmasında rağmen; solunum yollarında bronkodilatasyon, mast hücre stabilizasyonu, nörohumoral mediyatör salınımı ve mukosilyer klirens gibi önemli fonksiyonlarda yer aldığı gösterilmiştir (66).

Mg'un solunum fonksiyonlarına etkilerini 3 başlıkta toplayabiliriz:

- Antienflamatuar etki
- Vazodilatör ve bronkodilatör etki
- Asetilkolin (ACh) ve histamin salınımının düzenlenmesi

Mg'un bronkodilatatör etkilerinin, her ikisi de bronkokonstriksiyonu indükleyen ACh ve histamin salınımını inhibe etmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Mg, mast hücre degranülasyonunu inhibe eder, dolayısıyla histamin ve prostaglandin salınımını azaltır (59). Astımlı hastalarda düşük serum Mg seviyeleri bildiren ve atak tedavisinde nebulize ve i.v. Mg

uygulamasının etkilerini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Astımla ilişkili olan ACh ve histamin salınımının düzenlemesi, bu sayede bronkodilatasyona neden olmasının yanında, kas geveşetici ve antienflatamuar etkileri de göz önüne alındığında astım atak profilaksisi ve tedavisinde yer alabileceği düşünülmektedir (67).

2.3.7.3 Magnezyumun Genitoüriner Sistem zerine Etkileri

Mg preeklampsili gebelerin tedavisinde kullanılmaktadır. Bununla birlikte doğumu önleyici etkisi olduğu için erken doğum riski olanlarda kullanılabilmektedir. Renal sistemdeki damarlarda geveşemeye sebep olmaktadır. Mg'un diüretik etkisi olmasına karşın klinikte diüretik amaçlı kullanılmamaktadır (68).

2.3.7.4 Magnezyumun İskelet Kas Sistemi zerine Etkileri

Mg, temelde tesirini sinir-kas kavşağında ortaya çıkarmakla birlikte kasta da düşük düzeylerde Ca'ya zıt etki gösterir. Malign hipertermide az da olsa yararı olabilecekken klinik pratikte çok tercih edilmemektedir (68).

2.3.7.5 Magnezyumun Santral Sinir Sistemi zerindeki Etkileri

Nörolojik açıdan Mg, sinir iletimi ve nöromüsküler kavşakta temel bir role sahiptir. Bunun yanında nöronal hücre yıkımına (eksitotoksisite) yol açabilen aşırı uyarılmaya karşı koruyucudur ve birçok nörolojik bozuklukla ilişkisi gösterilmiştir. Nöronal Mg konsantrasyonları, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör uyarılabilirliğinin düzenlenmesinde büyük öneme sahiptir. NMDA reseptörleri eksitator sinaptik iletim, nöronal plastisite ve eksitotoksisitede görev almaktadır bu sebeple sağlıklı geleişim, öğrenme ve hafızada rol oynamaktadır. Mg, NMDA reseptöründeki Ca kanalını bloke eder ve ancak membran potansiyeli yükseldiğinde blokaj kalkar. Böylece glutamat ilgili reseptör bölgesine bağlanarak eksitator etkisini meydana getirebilir. Glutamat beyindeki başlıca eksitator nörotransmitterdir. Düşük Mg seviyeleri, teorik olarak glutamaterjik sinir iletimini kuvvetlendirebilir, kuvvetlenmesi sonucunda serbest oksijen radikalleri oluşur ve sonuçta hücre ölümünün gerçekleşmesi kolaylaşır. Glutamatın patolojik iletimiyle pek çok nörolojik bozukluk ortaya çıkabilmektedir. Bunlara ek olarak depresyon ve anksiyete tetiklenebilmektedir (59).

Mg, presinaptik sinir terminallerinde bir Ca kanal blokeri görevi görür ve motor son plakta ACh salınımını azaltır, bu da kas lifinin uyarılabilirliğini ve son plak potansiyelinin amplitüdünü azaltır, böylece, birlikte kullanıldıklarında non depolarizan nöromüsküler iletimi engelleyen etmenlerin kuvvetini artırır (69). Myastenia gravis, Eaton-Lambert sendromu ve

miyotonik distrofi dahil olmak üzere nöromusküler bozuklukları olan hastalar, yüksek doz Mg'a maruz kaldıklarında artmış nöromusküler blokaj riski altındadır (70).

2.3.7.6 Magnezyumun antienflamatuar etkileri

Özellikle son yirmi yılda, Mg eksikliğinin hem akut inflammatuar süreçlerde hiperinflamasyona, hem de kronik hastalıklarda düşük dereceli inflamasyona katkıda bulunduğu dair literatürde yayınlar mevcuttur (71).

Mg'un antienflamatuar etkilerini 7 maddede toplayabiliriz (72):

- İnflamasyona yol açan RAAS aktivitesinin inhibisyonu
- Fagositik hücrelerin aktivitesinin inhibisyonu
- İnflamasyonu arttıran hücresel oksidatif stresin azaltılması
- NO, lipoksinler, resolvinler ve koruyucular gibi antienflamatuar araçların artırılması
- Nükleer faktör-kB (NF-kB) sinyalinin aktivasyonunu azaltarak, sitokinlerin ve IL-1 α gibi proinflammatuar genlerin transkripsiyonunun artışının engellenmesi
- Ca kanal blokajı etkisi ile hücre içi anormal Ca akışının azaltılması
- NMDA reseptörlerinin eksitotoksitesinin engellenmesi ve P maddesi salınımının azaltılması

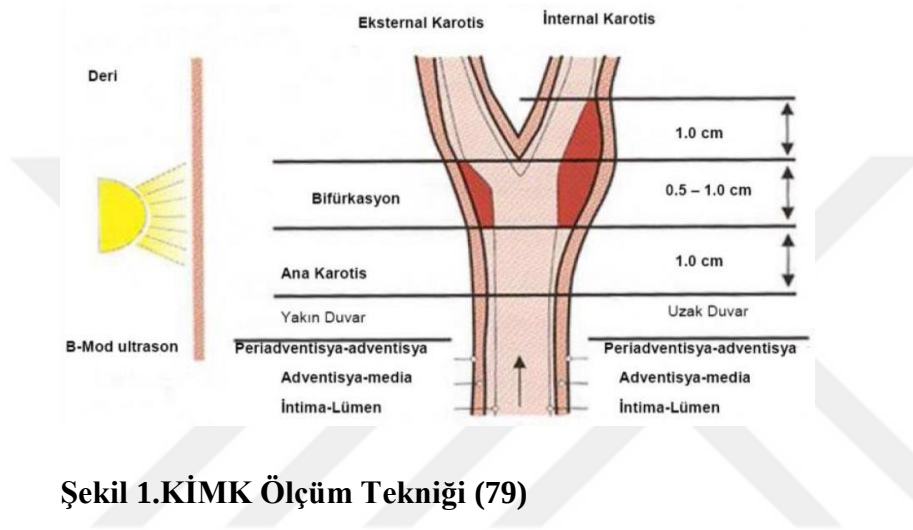
2.4 KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI

Atardamarlar 3 tabakadan oluşur. Bunlar içten dışa doğru intima, media ve adventisyadır. En içteki intima endotel hücrelerinin tekli sıralanmasıyla oluşmuş olup daha hassas yapıdadır ve ateroskleroz bu tabakada gelişmektedir. Media tabakası düz kas, elastik lif ve kollagen lif içermekle birlikte daha düzenli ve daha sağlam yapıya sahiptir. Adventisya tabakası ise daha çok elastik lif ve kollajen lif içermekle birlikte çevresel etkenlere maruziyet sebebiyle farklılaşabilmektedir (73).

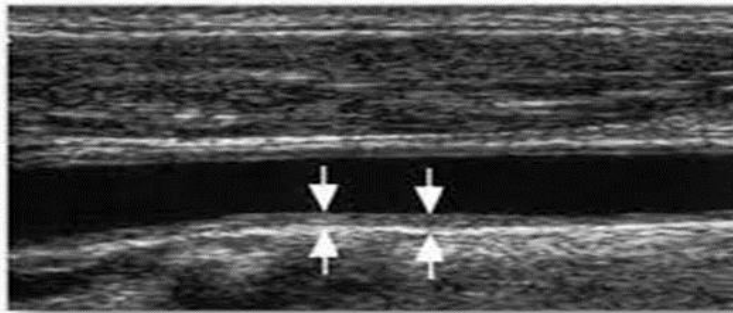
KİMK tarihte ilk defa 1986 yılında Pignoli'nin çalışmalarıyla B-mod ultrason kullanılarak hesap edilmiştir (74). KİMK hesaplanırken intima ve media tabakaları net ayırım yapılamamaktadır. Bu yüzden KİMK, bu iki tabakanın toplamda yüzey alanlarının artmasını göstermektedir (75). İntima-media birleşimi, düz kas ve endotel hücrelerini, yapısal tabakayı ve plak oluşturan yağ tabakasını içermektedir (76).

İntima-media kalınlığının tespiti için tercih edilen en doğru ölçülebilen damar arteria karotistir. Bu damarın ölçülmesinin avantajları; boyutunun fazla olması, cilde uzaklığının az olması, daha stabil olabildiği için ölçümünün kolay olması olarak sayılabilir (77).

KİMK'nin tespitini uluslararası standardize edebilmek için bir Amerikan Ekokardiyografi Derneği çalışması vardır. Tespit için 7 megahertz (MHz) frekansı olan veya daha fazla frekansı olan lineer prob bulunması, hasta sırt üstü yatmışken boynunun diğer tarafa yaklaşık 20° çevrilmesi ve tespitin arteria karotis kommunisin 1 cm'lik dış arka kesiminden olması standart olarak kabul edilmiştir (78).



Şekil 1. KİMK Ölçüm Tekniği (79)



Şekil 2. KİMK Ölçümünün Ultrasonografik Görüntüsü (79)

KİMK ölçümü için dünyada standardize edilmiş bir gruplandırma sınırı yoktur bunun sebebi KİMK değeri; yaş, cinsiyet, lokalizasyon, genetik farklılıklara göre değişebilmektedir. 2018 de yayınlanan Avrupa Kardiyoloji Derneği HT kılavuzunda HT'si olanlarda 0,9 mm'den yüksek ölçümlerin organlar için risk oluşturduğu tespit edilmiştir (80). Yapılmış olan başka bir araştırmada toplumda ortalama KİMK düzeylerinin 0,4-1 mm arasında olduğu ve her yıl 0,01-0,03 mm olmak üzere yükseliş saptanmıştır (81).

Ülkemizde yapılan bir araştırmada KİMK düzeylerini bir tek yaş parametresinin belirlediğini ve genç yaşta KİMK düzeylerinin aterosklerozda belirleyiciliği gözlemlenmiştir (82). Atherosclerosis Risk in Communities tarafınca yapılan araştırmada ise KİMK seviyesinin KAH ile ilişkili olduğu ve bu seviyenin yaş, VKİ, tansiyon, Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL) değerleriyle bağlantılı olduğu saptanmıştır (83).

KVH tüm toplumlarda sıklıkla görülen ölüm nedenlerinden birisidir. Bu sebeple erken teşhisle tedavi amaçlanmalıdır. Kardivasküler hadiselerin en önemli patolojilerinden ateroskleroz yavaş ve sinsi ilerleyerek intima tabakasında kalınlaşmaya sebep olmaktadır. Bu ağıdan bakıldığında KİMK düzeylerinin kolay ve girişim olmadan ölçölmesi, KVH ve inme olaylarının olma ihtimalini azaltması böylelikle mortalite oranlarının düşmesi yönünden büyük bir önem teşkil etmektedir (84).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızın izni Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından “29.09.2022” tarih “02” sayılı oturumunun “02/7” sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Tanımlayıcı olarak planlanmış olan çalışmamıza, 25.10.2022 ve 25.04.2023 tarihleri arasında Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi HD ünitesine tedavi amacıyla başvuran 18 yaş ve üzeri, 80 yaş altı hastalar dahil edilmiştir. Hastaların KİMK değerleri ultrasonografi ile ölçülmüş olup bununla birlikte rutinde görülen bazı biyokimyasal parametrelerin düzeylerine de bakılmıştır. Serum Mg düzeyi ile KİMK arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza 18 yaş altı ve 80 yaş üstü bireyler dâhil edilmemiş olup, aktif inflamasyon ve enfeksiyon bulguları olan, aktif malignitesi ve malignite öyküsü olan, yakın zamanda geçirilmiş AMİ öyküsü olan, aktif Mg tedavisi aldığı tespit edilen hastalar dâhil edilmemiştir.

Hastaların diyaliz aldığı merkezde boyları ve kiloları ölçülmüştür. Vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığının(kilogram), boyun karesine (metrekare) bölünmesiyle bulundu. Hastalara sigara içme öyküsü ve medeni halleri sorularak verileri kayıt altına alındı. Diyalize giriş şekli hastaların bilgilerinin kaydedildiği HD dosyaları taranarak tespit edildi. Dünya literatüründe HD alan kişilerde hipermagnezemi açısından net bir tanımlayıcı değer bulunmamaktadır ancak pek çok çalışmada geçtiği gibi bu çalışmada da Mg seviyesine göre 2.3’ün altında ve üstünde olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Bu iki grup arasında demografik özellikler ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırma yapıldı. Nicel değişkenlerin KİMK kalınlığı ile ilişkisi incelendi. KİMK kalınlığı ile ilişkili bulunan değişkenler için basit ve çoklu lineer regresyon analizleri yapıldı.

3.1 Biyokimyasal Değerlendirme

Hastalarımızın biyokimyasal ölçümleri 25.10.2022 ve 25.04.2023 tarihleri arasında ayın ilk haftasının ortasında diyaliz seansından hemen önce yapılan ölçümlerde değerlendirilmiştir. Bu parametreler hemogram (Lazer optik okuma, XN-2000, Sysmex Corporation, Japonya), serum Mg düzeyi, alanin transaminaz, aspartat transaminaz, albumin, lipid profili (Oksidasyon bazlı teknik, Beckman Coulter AU 2700 plus, Missima, Japonya), C-reaktif protein (CRP) (Nefelometrik yöntem, BN II, Siemens Healthcare, Almanya) olup hastanemiz merkez laboratuvarında çalışılmıştır.

3.2 Karotis Arter Değerlendirilmesi

Karotis arterlerinin ölçümü için renkli doppler ultrasonografi kullanılmış olup, 7.5 MHz prob tercih edilmiştir. Hastalar supin pozisyonunda olup kafa zıt tarafa 20 derece açıyla ölçümler yapılmıştır. Sol ve sağ ortak karotis arterlerin birleşme noktasından ve 1 cm uzaklıktaki plaksız bölge seçilerek bu bölgenin arka duvarından ardışık 3 ölçüm yapılarak ortalaması alınmıştır. Ölçümler aynı kişi tarafınca yapılmıştır. Damar lümeni ve intima arası ve media-adventisya arasındaki bölüm intima-media kalınlığı olarak kabul edilmiştir. Sol karotis ve sağ karotis değerleri ayrı ayrı alınıp ortalamaları hesaplanılarak ölçümler oluşturulmuştur.

3.3 İstatistiksel Değerlendirme

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma ve ortanca(minimum-maximum) şeklinde, kategorik değişkenler için ise sayı(%) olarak verilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, Shapiro Wilks Testi ile değerlendirilmiştir. Grup sayısı iki olduğun zaman gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın ehemmiyeti “t testi” ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi ile araştırılmıştır. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher’s Exact testi ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile incelenmiştir. Karotis intima media kalınlığını bağımsız olarak etkileyen değişkenlerin belirlenmesinde tek değişkenli ve çoklu Lineer Regresyon Analizleri kullanılmıştır. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılarak yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil olan bireylerin sosyodemografik ve klinik özellikleri tablo 10'da verilmiş olup, çalışmamıza 34 kadın (%38,6) ve 54 erkek (%61,4) olmak üzere 88 hasta alındı. Hastalarımızın yaş ortalamaları $61,3 \pm 12,4$ yıldır. Hastalarımızın VKİ ortalamalarının $25,7 \pm 5$ olduğu saptanmıştır. Hastalarımızdan 33 tanesinin (%37,5) sigara kullandığı, 55 tanesinin (%62,5) sigara kullanmadığı saptanmıştır. Hastalarımızın 73'ünün (%83) evli olduğu saptanmıştır. Diyalize giriş yollarına baktığımızda 78 tanesinin fistül (%88,6), 10 tanesinin katater (11,4) yolu ile diyalize girdiği saptanmıştır. Hastalarımızın CRP ortalamalarının $9,2 \pm 9,6$ olduğu saptanmıştır. Hastalarımızın LDL ortalamalarının $93,3 \pm 29$ olduğu saptanmıştır. Hastalarımızın hemoglobin ortalamasının $11,2 \pm 1,3$ olduğu, Mg ortalamasının $2,3 \pm 0,4$ olduğu saptanmıştır. Hastalarımızın sağ KİMK ortalaması $0,93 \pm 0,22$ mm, sol KİMK ortalaması $1,02 \pm 0,27$ mm, sağ KİMK ve sol KİMK değerlerinin ortalamasının da $0,98 \pm 0,22$ mm olduğu saptanmıştır. Olgularımızın diğer özellikleri tablo 10'da belirtilmektedir.

Tablo 10. Olguların Sosyo-Demografik, Klinik Özellikleri ve Laboratuvar Bulguları

Parametre	Ortalama $\pm$ SD/ n (yüzde)	Ortanca (minimum-maksimum)
Yaş (yıl)	$61,3 \pm 12,4$	63 (26-88)
Cinsiyet		
Kadın	34 (38,6)	
Erkek	54 (61,4)	
VKİ (kg/m^2)	$25,7 \pm 5$	25,6 (15,8-45,4)
Medeni Durum		
Evli	73 (83)	
Bekar	15 (17)	
Sigara		
İçiyor	33 (37,5)	
İçmiyor	55 (62,5)	
Diyalize Giriş yolu		
Fistül	78 (88,6)	
Katater	10 (11,4)	
Diabetes Mellitus		
Yok	61 (69,3)	
Var	27 (30,7)	
Hipertansiyon		
Yok	16 (18,2)	
Var	72 (81,8)	

Tablo 10. Olguların Sosyo-Demografik, Klinik Özellikleri ve Laboratuvar Bulguları (Devamı)

Koroner Arter Hastalığı		
Yok	76 (86,4)	
Var	12 (13,6)	
Epo		
Almayan	24 (27,3)	
Alan	64 (72,7)	
Kt/V	1,6±0,2	1,6 (1-2)
Crp (mg/dL)	9,2±9,6	6,2 (1-55)
Potasyum (mmol/L)	4,8±0,5	4,8 (3,6-5,9)
Kalsiyum (mg/dL)	8,6±0,8	8,8 (6,1-10,4)
Albumin (g/L)	3,7±0,4	3,7 (2,2-4,4)
Ferritin (ng/mL)	318,3±257,8	279,5 (2-1453)
Fosfor (mg/dL)	5±1,5	5 (1,9-9,2)
Parathormon (pg/mL)	579,6±491,8	390 (8-2000)
Hemoglobin (g/dL)	11,2±1,3	11,3 (6,7-14,2)
Ürik asit (mg/dL)	6,1±1,2	6 (2,5-10,5)
Magnezyum (mg/dL)	2,3±0,4	2,3 (1,1-3,6)
Total kolesterol (mg/dL)	157,3±42,2	149,5 (65-292)
LDL (mg/dL)	93,3±29	89,5 (35-160)
HDL (mg/dL)	40,2±8,8	39 (24-67)
Trigliserid (mg/dL)	161,6±110,5	144 (38-759)
Sağ KİMK (mm)	0,93±0,22	0,9 (0,5-1,4)
Sol KİMK (mm)	1,02±0,27	1,1 (0,49-1,6)
Ortalama KİMK (mm)	0,98±0,22	1,03 (0,51-1,5)

Hastalarımızı Mg değerine göre 2 gruba ayırdığımızda Mg >2,3 mg/dL olan hastaların ortalama KİMK 0,93±0,22 mm; Mg <2,3 mg/dL olan hastaların ortalama KİMK değeri 1,03±0,22 mm idi. Mg değerlerine göre gruplandırdığımız hastalarımızın verileri tablo 11 ve 12’de görülmektedir.

Mg değeri 2,3 mg/dL değeri altında görülen olguların ortalama KİMK değerinin Mg değeri 2,3 mg/dL üstünde olanlara kıyasla yüksek değerlere sahip olduğu gözlenmiştir.(p=0,045).

Diğer değişkenler yönüyle iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

Tablo 11. Magnezyum <2,3 mg/dL ve Magnezyum >2,3 mg/dL Gruplarında Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

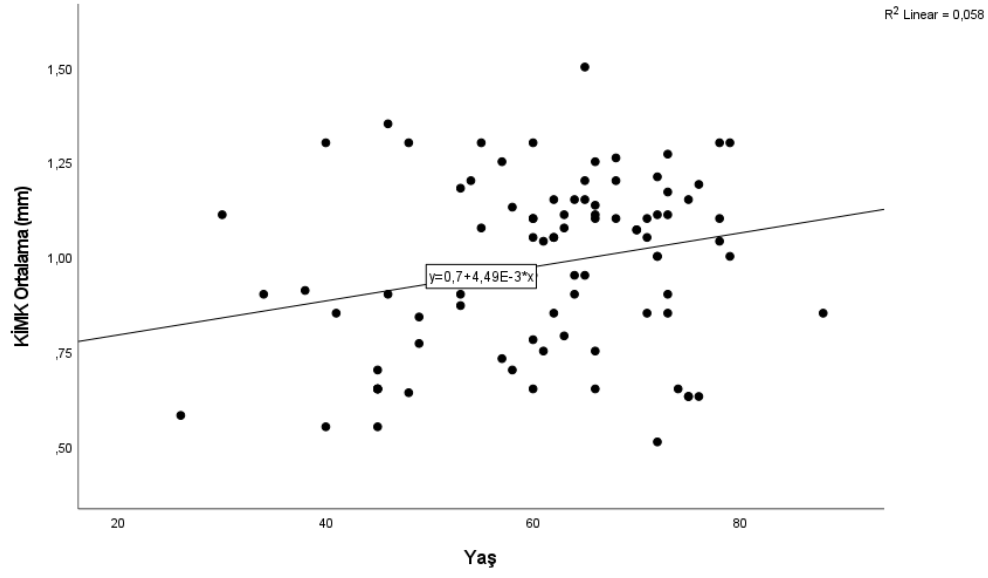
	Grup-1 (Magnezyum <2,3 mg/dl) n=41	Grup-1 (Magnezyum >2,3 mg/dl) n=47	p değeri
Yaş (yıl)*			
Mean ± SD	62,7±12,1	60,2±12,7	0,354
Median (Min - Max)	65(34-88)	62 (26-79)	
Cinsiyet***			
Kadın n(%)	16 (39)	18 (38,3)	0,944
Erkek n(%)	25 (61)	29 (61,7)	
Vücut kitle indeksi (kg/m²)*			
Mean ± SD	24,8±4,4	26,4±5,5	0,129
Median (Min – Max)	25,6 (15,8-35,5)	25,5 (16-45,4)	
Medeni Durum***			
Evli n(%)	31 (75,6)	42 (89,4)	0,087
Bekar n(%)	10 (24,4)	5 (10,6)	
Sigara***			
İçen n(%)	18 (43,9)	15 (31,9)	0,247
İçmeyen n(%)	23 (56,1)	32 (68,1)	
Diabetes mellitus***			
Yok n(%)	32 (78)	29 (61,7)	0,097
Var n(%)	9 (22)	18 (38,3)	
Hipertansiyon***			
Yok n(%)	5 (12,2)	11 (23,4)	0,174
Var n(%)	36 (87,8)	36 (76,6)	
Koroner Arter Hastalığı***			
Yok n(%)	38 (92,7)	38 (80,9)	0,107
Var n(%)	3 (7,3)	9 (19,1)	
Diyalize Giriş Şekli****			
Fistül n(%)	38 (92,7)	40 (85,1)	0,327
Katater n(%)	3 (7,3)	7 (14,9)	
Epo***			
Almayan n(%)	12 (29,3)	12 (25,5)	0,695
Alan n(%)	29 (70,7)	35 (74,5)	
KT/V*			
Mean ± SD	1,6±0,2	1,5±0,2	0,084
Median (Min – Max)	1,7 (1,1-2)	1,5 (1-2)	
KİMK Sağ (mm)**			
Mean ± SD	0,98±0,22	0,88±0,21	0,045
Median (Min – Max)	1 (0,6-1,4)	0,9 (0,5-1,2)	
KİMK Sol (mm)*			
Mean ± SD	1,07±0,26	0,98±0,26	0,092
Median (Min – Max)	1,1 (0,5-1,6)	1 (0,5-1,5)	
KİMK Ortalama (mm)*			
Mean ± SD	1,03±0,22	0,93±0,22	0,045
Median (Min – Max)	1,05 (0,6-1,5)	1 (0,5-1,3)	

* :Student T testi; **: Mann Whitney U Testi ***: Ki kare testi ****: Fisher kesin olasılık testi

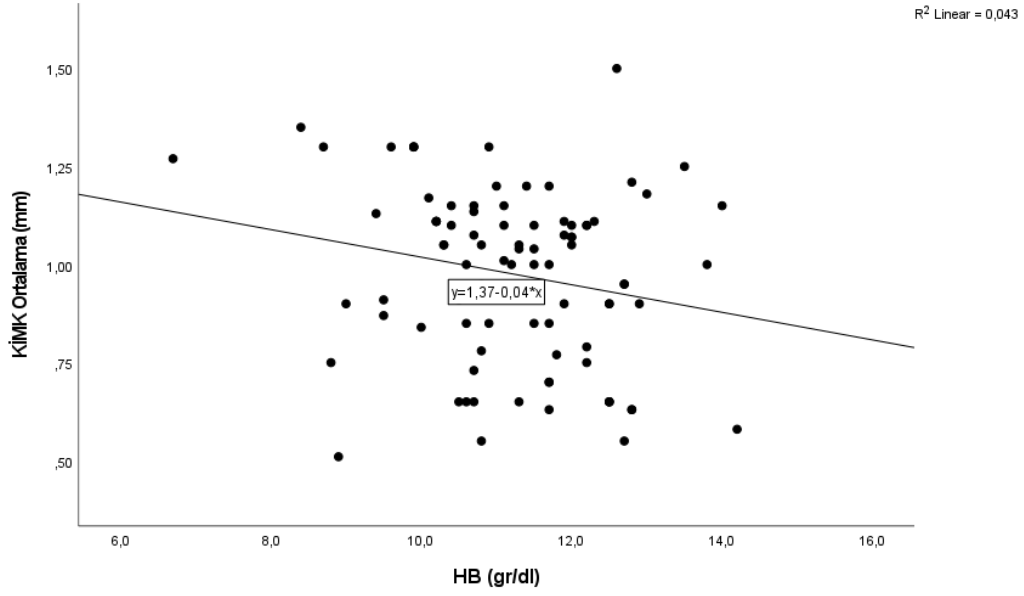
Tablo 12. Magnezyum <2,3 mg/dL ve Magnezyum >2,3 mg/dL Gruplarında Laboratuvar Özelliklerin Karşılaştırılması

	Grup-1 (Magnezyum <2,3 mg/dl) n=41	Grup-1 (Magnezyum >2,3 mg/dl) n=47	p değeri
Hemoglobin (g/dL)*			
Mean ± SD	11±1,4	11,4±1,2	0,128
Median (Min - Max)	11 (6,7-12,8)	11,4 (8,9-14,2)	
Albumin (g/L)**			
Mean ± SD	3,6±0,5	3,7±0,3	0,546
Median (Min - Max)	3,7 (2,2-4,3)	3,7 (3,1-4,4)	
Kalsiyum (mg/dL)*			
Mean ± SD	8,5±0,9	8,8±0,6	0,122
Median (Min - Max)	8,6 (6,1-10,4)	8,8 (7,6-10,2)	
Potasyum (mmol/L)*			
Mean ± SD	4,7±0,6	4,9±0,5	0,118
Median (Min - Max)	4,8 (3,6-5,9)	4,8 (3,8-5,9)	
Fosfor (mg/dL)*			
Mean ± SD	4,7±1,6	5,3±1,3	0,057
Median (Min – Max)	4,8 (1,9-9,2)	5,2 (3,1-8,1)	
Parathormon (pg/mL)**			
Mean ± SD	497±452,5	651,6±517,6	0,051
Median (Min – Max)	315 (16-1834)	509 (8-2000)	
Ürik asit (mg/dL)*			
Mean ± SD	6,2±1,3	6±1	0,412
Median (Min – Max)	6 (2,5-10,5)	6 (4,2-8,5)	
CRP (mg/dL)**			
Mean ± SD	7,8±7,7	10,5±11	0,273
Median (Min – Max)	5,7 (1-42)	7,3 (2-55)	
Ferritin (ng/mL)**			
Mean ± SD	293,6±267,6	339,7±249,8	0,149
Median (Min – Max)	235 (2-1453)	327 (16-1453)	
Total kolesterol (mg/dL)**			
Mean ± SD	160,5±44,1	154,4±40,6	0,487
Median (Min – Max)	155 (92-248)	144 (65-292)	
LDL (mg/dL)*			
Mean ± SD	96,3±32,9	90,6±25,3	0,376
Median (Min – Max)	93 (43-158)	87 (35-160)	
HDL (mg/dL)*			
Mean ± SD	39,3±8,7	41±9	0,401
Median (Min – Max)	38 (25-67)	40 (24-62)	
Trigliserid (mg/dL)**			
Mean ± SD	168,8±117	155,4±105,3	0,235
Median (Min – Max)	156 (38-759)	120 (58-621)	

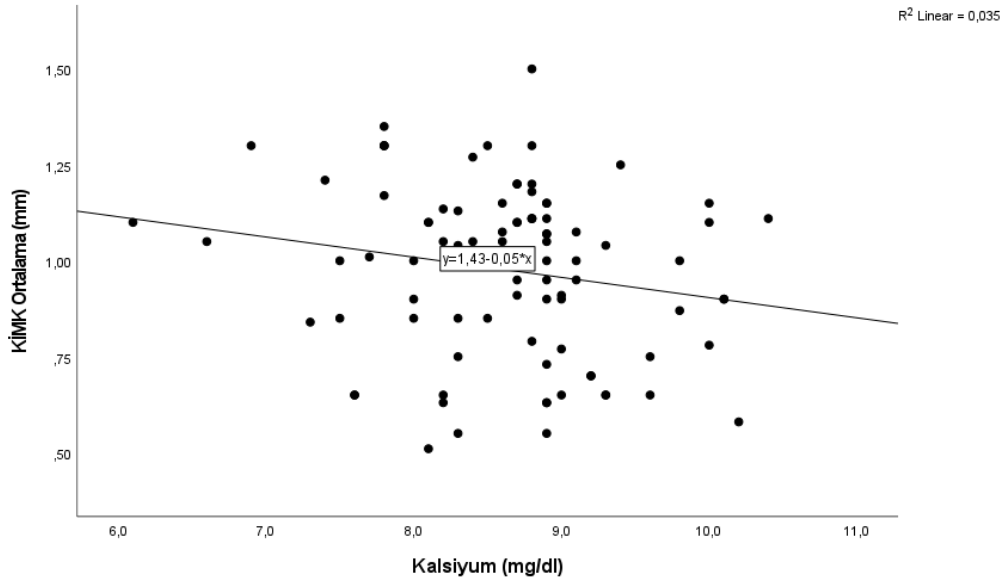
* :Student T testi; **: Mann Whitney U Testi ***: Ki kare testi



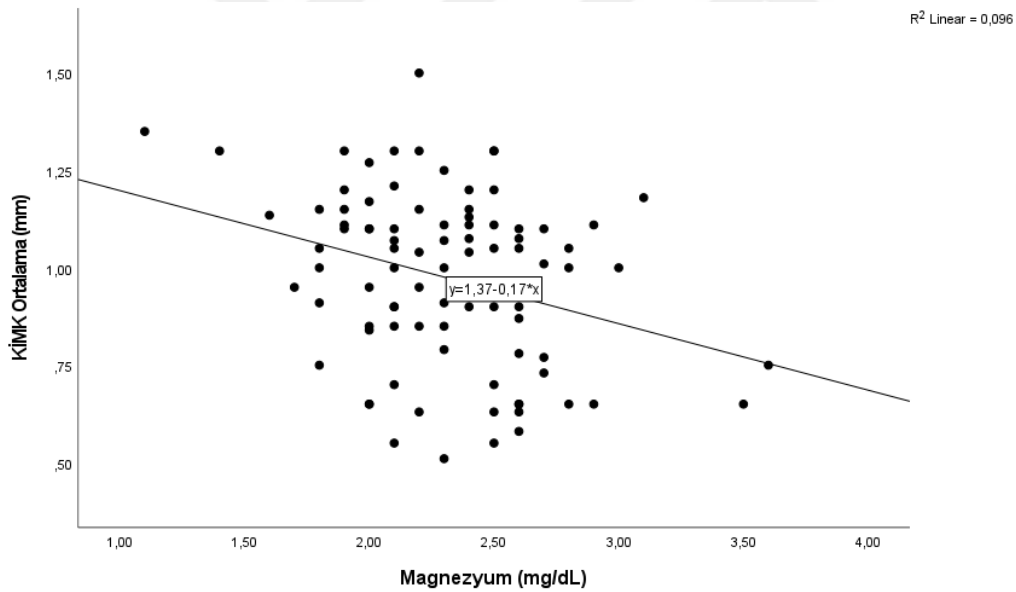
Şekil 3. KİMK Ortalama ile Yaş Arasındaki Saçılım Grafiği



Şekil 4. KİMK Ortalama ile Hemogloblin Arasındaki Saçılım Grafiği



Şekil 5. KİMK Ortalama ile Kalsiyum Arasındaki Saçılım Grafiği



Şekil 6. KİMK Ortalama ile Magnezyum Arasındaki Saçılım Grafiği

Nicel değişkenlerin KİMK ile ilişkisini değerlendirme amacıyla yaptığımız analizde Pearson korelasyon katsayısına göre Mg değerleri ile sağ KİMK, sol KİMK ve ortalama KİMK değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde korelasyonlara rastlanmıştır ($p < 0,05$). Bu sonuçlara göre Mg düzeyi ile sağ KİMK değerleri arasında negatif yönde düşük düzeyde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki görülmüştür ($r = 0,243; p = 0,023$). Mg ile sol KİMK değerleri arasında negatif yönde düşük düzeyde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde

ilişki görülmüştür ($r=0,265;p=0,013$). Mg ile ortalama KİMK değerleri arasında negatif yönde düşük düzeyde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki gözlenmiştir ($r=0,272;p=0,010$).

Tablo 13. Nicel Değişkenler ile Sağ KİMK, Sol KİMK ve Ortalama KİMK Değeri Arasındaki İlişkiler

		SAĞ KİMK	SOL KİMK	ORTALAMA KİMK
Yaş (yıl)	r	0,217	0,144	0,192
	p	0,043	0,182	0,073
VKİ (kg/m ²)	r	0,042	-0,028	0,011
	p	0,698	0,793	0,917
KT/V	r	-0,121	-0,045	-0,079
	p	0,263	0,675	0,465
EPO dozu (ünite/aylık)	r	-0,018	-0,132	-0,090
	p	0,890	0,300	0,482
Hemoglobin (gr/dL)	r	-0,195	-0,174	-0,215
	p	0,069	0,105	0,044
Albümin (gr/L)	r	-0,078	-0,132	-0,110
	p	0,471	0,221	0,307
Kalsiyum (mg/Dl)	r	-0,219	-0,181	-0,221
	p	0,041	0,091	0,039
Potasyum (mmol/L)	r	0,023	0,042	0,042
	p	0,829	0,695	0,699
Fosfor (mg/dL)	r	-0,184	-0,218	-0,206
	p	0,086	0,041	0,054
Parathormon (pg/mL)	r	-0,179	-0,206	-0,233
	p	0,094	0,055	0,029
Ürik asit (mg/dL)	r	-0,021	-0,127	-0,050
	p	0,844	0,239	0,641
CRP (mg/dL)	r	0,188	0,077	0,167
	p	0,079	0,473	0,119
Ferritin (ng/mL)	r	0,014	0,001	0,031
	p	0,898	0,994	0,777
Kolesterol (mg/dL)	r	-0,041	0,062	0,027
	p	0,706	0,565	0,801
LDL (mg/dL)	r	0,022	0,158	0,111
	p	0,838	0,141	0,304
HDL (mg/dL)	r	-0,218	-0,170	-0,213
	p	0,041	0,113	0,047
Trigliserid (mg/dL)	r	-0,030	-0,047	-0,042
	p	0,779	0,666	0,695
Magnezyum (mg/dL)	r	-0,243	-0,265	-0,272
	p	0,023	0,013	0,010

KİMK değerini bağımsız olarak etkileyebilecek değişkenlerin tespiti için univariate ve multivariate lineer regresyon analizleri yapıldı. Bu yapılmış analizin sonuçları Tablo 14’da belirtilmektedir.

Tablo 14. Değişkenler ile KİMK Ortalaması Arasındaki Çoklu Lineer Regresyon Analizi

	Univariate			Multivariate		
	Beta	95%CI	p	Beta	95%CI	p
Yaş	0,004	0,0004-0,08	0,031	0,004	0,00008-0,007	0,045
Cinsiyet (Kadın)*	-0,056	-0,153-0,40	0,250	-0,025	-0,119-0,069	0,6
Hemoglobin	-0,035	-0,071-0,0003	0,052			
Kalsiyum	-0,053	-0,112-0,007	0,081			
Fosfor	-0,032	-0,064-0,0002	0,051			
Magnezyum	-0,171	-0,283- -0,058	0,003	-0,166	-0,277- -0,055	0,004

*: çoklu modelde cinsiyete göre düzeltilmiştir

Bağımsız değişkenlerin, bağımlı değişkende ana etkilerinin araştırıldığı univariate modelde Mg değişkeninin KİMK ortalaması üzerinde anlamlı düzeyde etkisine rastlanmıştır. Buna göre Mg değerindeki bir birimlik artışın KİMK ortalamasında 0,171 birim azalışa neden olacağı tahmin edilmektedir.

Yaş, cinsiyet ve Mg değişkenleri ile KİMK arasında yapılan multivariate model incelendiğinde modelin anlamlılığı tespit edilmiştir ($p=0,004$). Bu sonuçlara göre yaştaki bir birimlik artışın KİMK ortalamasında 0,004 birim artışa, Mg'da bir birim artışın KİMK ortalamasında 0,166 birim azalışa neden olacağı tahmin edilmektedir.

5. TARTIŞMA

Yaklaşık yarım asırdır Mg düzeyi ile KVH arasında ilişki olup olmadığını kanıtlamak için birçok araştırma yapılmaktadır. Mg'un serumda düşük olması durumunda endotel disfonksiyonu, ateroskleroz, vasküler kalsifikasyonla ilişkisi olduğunun saptandığı çalışmalar mevcuttur. Bu da aterosklerotik hastalıklara zemin hazırlamaktadır. Mg'un prooksidan ve antioksidan özellik göstermesinden dolayı aterosklerotik hastalıklarda erken tanı için bir belirteç olarak kullanılabilirliği tartışılmaktadır (85). Arteriyel segmentlerdeki yapısal değişikliklerin girişimsel olmayan bir ölçümü olan KİMK, aterosklerozun iyi tanımlanmış bir göstergesidir (84).

KBH, dünyada ilk sıralarda gelen bir halk sağlığı problemidir. KBH dünyada morbidite ve mortalitenin küresel yükünü kardiyovasküler risk ve SDBH üzerindeki etkisiyle, direk etkilemektedir. KBH 'de kardiyovasküler riski azaltan stratejiler, özellikle ileri evre böbrek hastalığı veya SDBH olan hastaları da içeren çeşitli araştırmalar olsa da daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (13).

Kanbay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 283 KBH hastası, KVH açısından yaklaşık beş yıl takip edilmiştir. Yüksek Mg seviyesinin endotel disfonksiyonunu azalttığı saptanmıştır. Bu çalışmayla Mg'un gelecekte kardiyovasküler sonuçların bağımsız bir belirleyicisi olabileceği savunulmaktadır (86). Peters ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 940 insülin tedavisi almamış tip-2 DM'li hastada serum Mg ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki incelenmiştir. Hipomagnezemi tip-2 DM'yi komplike eden KVH için bağımsız bir risk faktörü olup, özellikle yüksek KVH riski taşıyan hastalarda Mg replasman tedavisinin değeri daha fazla araştırılmalıdır (87).

Mg eksikliği KBH ilerleyişinde rol alabilmektedir. Mg eksikliğine bağlı olarak tübüler hücre ölümü ve fosfat yükünün neden olduğu inflamasyon şiddetlenmektedir. Düşük Mg, fosfat toksisitesine bağlı olarak SDBH riskini artırmaktadır (88). Long ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Mg, renal inflamasyonu oksidatif stresi azaltarak fibrozis ile ilişkili sinyal yollarını ve sitokinleri düzenleyerek renal fibrozisin ilerlemesini önleyebilir böylece KBH'nin gelişimini yavaşlatabileceği öngörülmüştür (89).

SDBH'de HD en önemli tedavi yöntemi olarak kullanılmakla beraber hastaların yaşam süresini ve kalitesini arttırmaktadır. HD tedavisi uygulanan hastalarda en yaygın görülen ölüm sebebi KVH'dir (3).

Bu sebeplerden ötürü yapmış olduğumuz çalışmada önemli bir RRT olan HD hastalarında serum Mg seviyesiyle kardiyovasküler olayların bir öngörücüsü olan KİMK arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

Çalışmamızdaki temel bulgumuz olarak, değerlendirdiğimiz hastaların serum Mg seviyesiyle KİMK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık. Hastalarımızın Mg değerleriyle; sağ KİMK arasında düşük düzeyde negatif, sol KİMK arasında düşük düzeyde negatif ilişki saptadık. Sağ KİMK ve sol KİMK ortalamasının alınıp hesaplanan ortalama KİMK ile Mg değeri arasında düşük düzeyde negatif bir ilişki saptadık. Yaptığımız çoklu regresyon analizi ile beraber yine Mg düzeyi ile KİMK ortalaması arasındaki negatif ilişki devam etmekteydi. Serum Mg düzeyi ile KİMK arasındaki ilişkiyi inceleyen literatürdeki çalışmalara bakacak olursak; Turgut ve arkadaşları yaptığı çalışmada 2 ay boyunca gün aşırı 610 mg Mg sitrat verilen A grubu ve sadece bir fosfat bağlayıcı olan Ca asetat verilen B grubu olarak iki gruba ayrılmıştır. Mg alan hastalarda PTH azalmış. Bilateral KİMK başlangıç değerlerine kıyasla Mg sitrat ile tedavi edilen hastalarda önemli ölçüde iyileşmiştir (sol için $P= 0.001$, sağ için $P= 0.002$) (90). Talari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik HD hastalarına 24 hafta boyunca Mg verilmiştir. KİMK, insülin metabolizması, HbA1c, toplam kolesterol ve LDL-kolesterol, CRP, düzeylerinin ortalama ve maksimum düzeylerini önemli ölçüde iyileştirdiği saptanmıştır (91). Kupetsky ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2 ay boyunca Mg oksit takviyesi (1.85/100 g gıda) içeren veya içermeyen standart kemirgen diyeti ve ardından 2 aylık ek standart kemirgen diyeti ile beslenen 15 aylık *Abcc6*^{-/-} (*ABCC6* genindeki mutasyonların neden olduğu Psödoksantom Elastikum) farelerde KİMK ölçülmüştür. Sonuçta Mg oksit takviyesi alan farelerde KİMK seviyesi azalmıştır (92). Masley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 592 deneğin prospektif kesitsel analizi yapılmış olup ölçümler vücut kompozisyonu, antropometrik ölçümler, zindelik, diyet (3 günlük bir yemek günlüğü ile ölçüldü), laboratuvar sonuçları ve ortalama KİMK'den yapılmıştır. Aerobik kondisyon ve diyetle lif, balık, Mg ve çinko alımı, KİMK skorları ile ters ilişkili saptanmıştır (93). Mortazavi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HD tedavisi alan 54 hastadan oluşuyordu. Bir grup, 6 ay süreyle haftada 3 kez 440 mg Mg oksit ile oral olarak tedavi edilmiş ($n = 29$). Kontrol grubuna ($n = 25$) aynı uygulama protokolü kullanılarak plasebo verilmiş. KİMK her iki grupta da başlangıçta ve 6. ayda ölçülmüş. Altıncı ayda KİMK, Mg oksit oral olarak alan grupta önemli ölçüde azalmıştır (94). Buradan yola çıkılarak toplumdaki beslenme düzeni değişikliklerinin, yaşam tarzı değişikliklerinin, Mg replasmanının KİMK'nin artışının azalmasına ve böylece aterosklerotik hastalık gelişim riskinde azalmaya katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Lazer-Doppler akış ölçer ile iyontoforez, akış aracılı dilatasyon ve KİMK ölçülmüştür. Hastaların ortalama serum Mg seviyeleri, muayene ayı da dahil olmak üzere son 3 ay boyunca ölçülmüş. Yüksek serum Mg seviyesinin, HD yapılan SDBH hastalarında daha iyi endotel fonksiyonu ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (95). Yorifuji ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 129 HD tedavisi alan hastada KİMK arasındaki ilişki incelenmişti. Mg ile KİMK arasında negatif ilişki saptanmıştı (96). Tzanakis ve arkadaşlarının HD hastaları üzerinde yaptığı çalışmada da Mg ile KİMK arasında negatif ilişki saptanmıştır. Bu da KBH olan hastalarda ateroskleroz gelişmesi veya hızlanmasında Mg'un mühim bir koruyucu faktör olduğunu göstermektedir (97). Zaher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 25 HD tedavisi alan çocuk hastada serum Mg ile KİMK arasındaki ilişki incelenmiştir. Serum Mg düzeyiyle KİMK arasında negatif ilişki saptanmıştır (98). Litaratürdeki başka bir çalışmada Liu ve arkadaşları 98 HD hastasında Mg ile KİMK arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Mg ile KİMK arasında negatif ilişki saptanmıştır (99). Duran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 22 HD tedavisi alan hasta ilk HD öncesinde ve sonrasında KİMK ölçülüp 2 yıl boyunca takip edilmiş ve KİMK'de azalma saptanmış. KİMK'deki azalışı efektif HD sonrası Ca, Mg artışı, ürik asit azalışı gibi faktörlerle ilişkili olabileceği düşünülmekte (100). Mostashami ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 128 HD hastasında serum Mg, yaş serum albümin, HT, KVH öyküsü ile KİMK arasındaki ilişki incelenmiştir. KİMK ile yaş arasında pozitif, serum Mg arsasında negatif ilişki saptanmıştır (101). Çalışmamızda bizde benzer şekilde KİMK ile yaş arasında pozitif, serum Mg arsasında negatif ilişki bulduk.

Yapılan bu araştırmalar serum Mg seviyesindeki azalışın karotisteki aterosklerozu, serebrovasküler olayları, kardiyak hadiseleri tetikleyici risk faktörü olarak yorumlamıştır. Zhao ve arkadaşları tarafından 544.581 katılımcı üzerinde 28 yıllık takiple yapılan çalışmada serum Mg düzeyindeki azalışın kardiyovasküler olaylar için riski artırdığı saptanmıştır (102). Fang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 10.131'i KVH bağlı ölen toplamda 449.748 kişiyi içeren meta-analizde diyetle alınan Mg'un KVH mortalitesini azalttığı saptanmıştır (103).

Hashimoto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Japonlarda, genel popülasyonda 728 denekte 24 saatlik kan basıncı ve serum Mg ile karotid arter değişikliği arasındaki ilişkiler araştırılmış. Karotis arter değişikliğinin boyutu, ortalama KİMK ve fokal karotis plak varlığına göre değerlendirilmiş. Düşük serum Mg, karotid arter değişikliği riski ile yakından ve bağımsız şekilde ilişkili olarak saptanmıştı (104).

Cao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Çin'in Guangzhou kentinde 40-75 yaş arasından olan 2.837 denek üzerinde serum Mg, spot idrarda Mg ile KİMK arasındaki ilişkiye bakılmıştır. KİMK ultrasonografi ile ölçülmüş. Serumda ve spot idrarda Mg yüksekliğinin KİMK ile negatif ilişkili olduğu saptanmıştır (105). Çalışmamız bu çalışmayla uyum gösteriyor. Fakat çalışmamızda idrarda Mg seviyesine bakmadık.

CRP, pro-inflamatuar sitokinlerin uyarılması ile akut faz reaktanı olarak karaciğerden sentezlenir. Bununla birlikte inflammatuar olayların indirekt belirtecidir. Yapılan araştırmalarda CRP yüksekliği ile aterosklerotik olaylar arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır. CRP seviyesi yükselmiş insanlarda, CRP seviyesi normal olanlara göre kardiyovasküler ve serebrovasküler hadiselerin sıklığı artmıştır. Yapılan araştırmalarda SDBH olan kişilerde CRP yüksekliğinin, diğer faktörlerden bağımsız olarak ölüm riskini artırdığı saptanmıştır (106). Ji ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada farklı derecelerde obstrüktif uyku apnesi olan 100 hasta üzerinde KİMK değişimi ve bunun inflammatuar belirteçlerle ilişkisi incelenmiştir. Obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda CRP artışının aterosklerozun ilerlemesine neden olduğu ve bu durumunda KVH ve serebrovasküler hastalık riskini artırabileceğini düşündürmüştür (107). Boz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 144 HD hastasında CRP ile KİMK ve femoral intima media kalınlığı arasındaki ilişki incelenmiştir. CRP ile hem KİMK hem de femoral intima media kalınlığı arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Lorenz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 3122 olguyu başlangıç ve 3 yıl sonrasında KİMK ölçümleriyle 3 yıl boyunca takip edip CRP yüksekliği, aterosklerozun başlaması veya ilerlemesi incelenmiş. Başlangıçta CRP karotis aterosklerozu ile ilişkili iken; yaş, cinsiyet, kardiyak risk faktörleri kontrol edilmesiyle artık anlamlı bulunmamıştı ve CRP yüksekliği tek başına KİMK ilerlemesiyle ilişkili olmadığı saptanmış (108). Bizim çalışmamızda ise CRP ile KİMK arasında anlamlı ilişki saptamadık. Bunun sebebi ise çalışmamızdaki hasta sayısı azlığı olabilir.

Kolesterol, KVH için mühim bir risk faktörüdür. Uygun şartlarda LDL kolesterol atardamarların duvarlarına yapışarak atardamarları daraltır ve kanın pıhtılaşmasına neden olur. Pıhtının atar damarı daraltıp bloke etmesi AMİ veya serebrovasküler olaylara sebep olabilir. Qian ve arkadaşlarının yapmış olduğu 1496 serebrovasküler olay öyküsü olan hastayı içeren çalışmalarında LDL ile KİMK arasındaki pozitif ilişki saptanmıştır. Bulguları doğrulamak ve serebrovasküler olay öyküsü olan hastalarda kolesterol düşürücü müdahalelerin etkisini değerlendirebilmek için ileriye yönelik prospektif çalışmaların yapılması gerekliliği savunulmuştur (109). Cambray ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 1754 gönüllün (629 Evre 3; 528 Evre 4-5; 385 diyaliz; 212 KBH'si olmayan) dahil edildiği çalışmada böbrek fonksiyonu azaldıkça Mg seviyeleri artarken, KİMK seviyeleri ters eğilim

göstermiştir. Böbrek fonksiyonu kötüleştikçe, LDL seviyesinde düşme eğilimi saptandı. Trigliserit seviyeleri yüksek ve Mg seviyeleri düşükken, KİMK öngörülen değerleri daha yüksekmiş (110). Zaid ve arkadaşlarının yaptığı 870 olguluk çalışmasında LDL ile KİMK arasında pozitif ilişki tespit edilmiştir (111). Biz çalışmamızda LDL ile KİMK arasında anlamlı ilişki saptamadık. Hastalarda lipit düşürücü tedavi alıp almadıklarının sorgulanmaması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Beşir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2230 denek ile yapılan çalışmada, yaşın başlıca KİMK belirleyicisi olduğu görüşü ileri sürülmüş olup sigara ve diastolik kan basıncının duyarlılıkta belirleyici olduğu savunulmuştur (112). Benzer şekilde Gürsu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş ile KİMK arasında kuvvetli ilişki saptanmıştır (113). Turğut ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 214 olgu ile yapılan çalışmada yaş ile KİMK arasında pozitif ilişki saptanmıştır (114). Kuswardhani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HD tedavisi alan 68 hastada KİMK ile çeşitli parametrelerin ilişkisini incelenmiştir. KVH'si olanlarda KİMK'i daha yüksek bulunurken bu değer erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek saptanmıştır. Yaş, CRP ile KİMK arasında pozitif ilişki saptanmıştır (115).

Su ve arkadaşlarının 2690 denek ile yaptığı çalışmada yapılan çalışmada yaş, cinsiyet ile KİMK arasındaki ilişki incelenmiştir. Yaş arttıkça KİMK artarmış, erkeklerde kadınlara göre KİMK'nin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Fakat kadın popülasyonunun içinde 55 yaş üzeri kadınlarda KİMK artışının daha fazla olduğu saptanmıştır (116). Bu durum menopoza sekonder hormon değişikliğine bağlı olarak değerlendirilebilmektedir. Biz çalışmamızda KİMK ile yaş arasında ilişki bulduk. Ama cinsiyetle ilişki saptamadık.

Yapmış olduğumuz çalışmadaki kısıtlılıklar; çalışmamızın tanımlayıcı olması ve katılımcı sayısının az olması sebebiyle bulguların yorumlanırken sebep-sonuç ilişkisi kurmakta zorluk yaşanması sayılabilir. Bununla beraber HD yapılan hastaların birçok kronik hastalığı olup aldığı tedaviler sorgulanmamıştır. Daha çok hasta grubuyla yapılacak çalışmalar ile Mg ve ateroskleroz ilişkisi gösterilebileceği düşünüldü.

6. SONUÇ

Çalışmamızda HD tedavisi yapılan hastalarda, Mg ve KİMK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık. Ayrıca yaş ile KİMK arasında da anlamlı ilişki tespit ettik. HD ve ateroskleroz arasında anlamlı ilişki olduğu bilinmektedir. KİMK ölçümü aterosklerozun saptanmasında non-invaziv, düşük maliyetli bir yöntemdir. Benzer şekilde Mg da kolay ulaşılabilir, düşük maliyetli laboratuvar tetkikidir. Bütün bunların ışığında, serum Mg düzeyinin HD hastalarında KİMK ile ilişkili olması sebebiyle; dolaylı olarak kardiyovasküler risk belirteci olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu hususta geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğu da açıktır. Bizim çalışmamızın ileride yapılacak bu tür çalışmalar için cesaret verici olacağı ve literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.



7. KAYNAKLAR

1. Levey AS, Coresh J, Bolton K, Culleton B, Harvey KS, Ikizler TA, et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;39(2 SUPPL. 1):i-ii+ S1-S266.
2. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *The Lancet*. 2015;385(9981):1975-82.
3. Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, Ciceri P, Conte F, Galassi A. Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018;33(suppl_3):iii28-iii34.
4. Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T, Pieniazek P, Sokolowski A, Konieczynska M. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart*. 2004;90(11):1286-90.
5. Rodríguez-Ortiz ME, Gómez-Delgado F, Arenas de Larriva AP, Canalejo A, Gómez-Luna P, Herencia C, et al. Serum Magnesium is associated with Carotid Atherosclerosis in patients with high cardiovascular risk (CORDIOPREV Study). *Scientific Reports*. 2019;9(1):8013.
6. Sakaguchi Y, Hamano T, Isaka Y. Magnesium and Progression of Chronic Kidney Disease: Benefits Beyond Cardiovascular Protection? *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2018;25(3):274-80.
7. Kdigo A. Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements*. 2012;2(1):1-138.
8. Iwagami M, Caplin B, Smeeth L, Tomlinson LA, Nitsch D. Chronic kidney disease and cause-specific hospitalisation: a matched cohort study using primary and secondary care patient data. *The British Journal of General Practice : The Journal of the Royal College of General Practitioners*. 2018;68(673):e512-e23.
9. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *Journal of the American Medical Association*. 2015;313(8):837-46.
10. Gansevoort RT, de Jong PE. The case for using albuminuria in staging chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20(3):465-8.
11. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney International*. 2014;85(1):49-61.

12. Levey AS, Tangri N, Stevens LA. Classification of chronic kidney disease: a step forward. *Annals of Internal Medicine*. 2011;154(1):65-7.
13. Lv J-C, Zhang L-X. Prevalence and disease burden of chronic kidney disease. *Renal Fibrosis: Mechanisms and Therapies*. 2019:3-15.
14. Ateş K SN, Koçyiğit İ. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon, Registry 2021,T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu. Published by the Turkish Society of Nephrology. 2022:7-88.
15. Kazancioğlu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. *Kidney International Supplements*. 2013;3(4):368-71.
16. Lerma EV, Nissenson AR. *Current essentials: nephrology and hypertension*: McGraw-Hill; 2012. 529 p.
17. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*, 19e: Mcgraw-hill New York, NY, USA.; 2015. 447 p.
18. Matz R. Cockcroft-Gault equation and estimation of creatinine clearance. *The American Journal of Medicine*. 2002;112(8):684.
19. Shanl G, Richard J. *Textbook. of nephrology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 325.
20. Sever MŞ. Kronik Böbrek Hastalıklarında Son Döneme Progresyon ve Konservatif Tedavi. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*. 2007;2(3):101-6.
21. Tanrıverdi MH. Kronik böbrek yetmezliği. *Konuralp Medical Journal*. 2010;2(2):27-32.
22. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney International*. 2010;77(4):299-311.
23. Tan SY, Merchant J. Joseph Murray (1919–2012): First transplant surgeon. *Singapore Medical Journal*. 2019;60(4):162.
24. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(23):1725-30.
25. Augustine J. Kidney transplant: New opportunities and challenges. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2018;85(2):138-44.
26. Kramer CS, Roelen DL, Heidt S, Claas FH. Defining the immunogenicity and antigenicity of HLA epitopes is crucial for optimal epitope matching in clinical renal transplantation. *HLA*. 2017;90(1):5-16.

27. Dell'Aquila R, Rodighiero MP, Spano' E, Pierluigi Di L, Kohn CO, Cruz D, et al. Advances in the technology of automated, tidal, and continuous flow peritoneal dialysis. *Peritoneal Dialysis International*. 2007;27(2_suppl):130-7.
28. Mehrotra R, Boeschoten E. Current status of peritoneal dialysis. *Nolph and Gokal's Textbook of Peritoneal Dialysis*. 2009:19-37.
29. Popovich RP, Moncrief JW, Nolph KD, Ghods AJ, Twardowski ZJ, Pyle W. Continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Annals of Internal Medicine*. 1978;88(4):449-56.
30. Oliver MJ, Quinn RR. Selecting peritoneal dialysis in the older dialysis population. *Peritoneal Dialysis International*. 2015;35(6):618-21.
31. Andreoli MCC, Totoli C. *Peritoneal Dialysis*. Scielo-Brazil. 2020;66Suppl 1(Suppl 1):s37-s44.
32. Teitelbaum I, Burkart J. Peritoneal dialysis. *American Journal of Kidney Diseases : The Official Journal of the National Kidney Foundation*. 2003;42(5):1082-96.
33. Himmelfarb J, Ikizler TA. Hemodialysis. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(19):1833-45.
34. Gottschalk CW, Fellner SK. History of the science of dialysis. *American Journal of Nephrology*. 1997;17(3-4):289-98.
35. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(7):609-19.
36. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014;63(5):713-35.
37. Ahsen A. Hemodiyalizinin akut komplikasyonları. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2011;12(1):54-60.
38. Çaydam ÖD, Pakyüz SÇ. Hemodiyalizinin kronik komplikasyonları ve bakım. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi*. 2016;11(1):60-72.
39. Shastri S, Sarnak MJ. Cardiovascular disease and CKD: core curriculum 2010. *American Journal of Kidney Diseases*. 2010;56(2):399-417.
40. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *JASN: Journal of the American Society of Nephrology*. 1998;9(12 Suppl):S16-23.
41. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Køber L, Lane DA, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *The New England Journal of Medicine*. 2012;367(7):625-35.

42. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005;20(6):1048-56.
43. Mihai S, Codrici E, Popescu ID, Enciu A-M, Albuiescu L, Necula LG, et al. Inflammation-related mechanisms in chronic kidney disease prediction, progression, and outcome. *Journal of Immunology Research*. 2018;2018.
44. Tetta C, Biasioli S, Schiavon R, Inguaggiato P, David S, Panichi V, et al. An overview of haemodialysis and oxidant stress. *Blood Purification*. 1999;17(2-3):118-26.
45. AL MdF, Rodríguez M. Magnesium - its role in CKD. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2013;33(3):389-99.
46. Elin RJ. Magnesium metabolism in health and disease. *Disease-A-Month*. 1988;34(4):166-218.
47. Görmüş S, Ergene N. Magnezyumun klinik önemi. *Genel Tıp Dergisi*. 2003;12(2):69-75.
48. Lichten I. Dietary intake levels and requirements of Mg and Ca for different segments of the US population. *Magnesium*. 1989;8(3-4):117-23.
49. Morris M. Brain and CSF magnesium concentrations during magnesium deficit in animals and humans: neurological symptoms. *Magnesium Research*. 1992;5(4):303-13.
50. Fiorentini D, Cappadone C, Farruggia G, Prata C. Magnesium: biochemistry, nutrition, detection, and social impact of diseases linked to its deficiency. *Nutrients*. 2021;13(4):1136.
51. Hall JE, Hall ME. *Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book*: Elsevier Health Sciences; 2020. 285 p.
52. Dubé L, Granry J-C. The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine: a review. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2003;50(7):732.
53. Guideri G, Lehr D, Horowitz S. Enhanced incidence of isoproterenol-induced ventricular fibrillation in the magnesium-deficient rat. *Journal of the American College of Nutrition*. 1985;4(2):139-55.
54. Pham P-CT, Pham P-MT, Pham SV, Miller JM, Pham P-TT. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;2(2):366-73.
55. Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. *The Clinical Biochemist Reviews*. 2003;24(2):47.
56. Lares MJ, Monteiro CP, Bicho M. Role of cellular magnesium in health and human disease. *Frontiers in Bioscience-Landmark*. 2004;9(1):262-76.

57. Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Classifying kidney problems: can we avoid framing risks as diseases? *BMJ: British Medical Journal*. 2004;329(7471):912-5.
58. Feng J, Wang H, Jing Z, Wang Y, Cheng Y, Wang W, et al. Role of Magnesium in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biological Trace Element Research*. 2020;196(1):74-85.
59. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiological Reviews*. 2015;95(1):1-46.
60. Abbott RD, Ando F, Masaki KH, Tung K-H, Rodriguez BL, Petrovitch H, et al. Dietary magnesium intake and the future risk of coronary heart disease (the Honolulu Heart Program). *The American Journal of Cardiology*. 2003;92(6):665-9.
61. Nair RR, Nair P. Alteration of myocardial mechanics in marginal magnesium deficiency. *Magnesium Research*. 2002;15(3-4):287-306.
62. Ascherio A, Hennekens C, Willett WC, Sacks F, Rosner B, Manson J, et al. Prospective study of nutritional factors, blood pressure, and hypertension among US women. *Hypertension*. 1996;27(5):1065-72.
63. Singh RB, Pella D, Neki NS, Chandel J, Rastogi S, Mori H, et al. Mechanisms of acute myocardial infarction study (MAMIS). *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2004;58:S111-S5.
64. Teragawa H, Kato M, Yamagata T, Matsuura H, Kajiyama G. Magnesium causes nitric oxide independent coronary artery vasodilation in humans. *Heart*. 2001;86(2):212-6.
65. Gontijo-Amaral C, Ribeiro M, Gontijo L, Condino-Neto A, Ribeiro JD. Oral magnesium supplementation in asthmatic children: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2007;61(1):54-60.
66. Gourgoulis K, Chatziparasidis G, Chatzieftimiou A, Molyvdas P-A. Magnesium as a relaxing factor of airway smooth muscles. *Journal of Aerosol Medicine*. 2001;14(3):301-7.
67. Hashimoto Y, Nishimura Y, Maeda H, Yokoyama M. Assessment of magnesium status in patients with bronchial asthma. *The Journal of Asthma : Official Journal of the Association for the Care of Asthma*. 2000;37(6):489-96.
68. James MF. Clinical use of magnesium infusions in anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*. 1992;74(1):129-36.
69. Do S-H. Magnesium: a versatile drug for anesthesiologists. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2013;65(1):4-8.
70. James M. Magnesium in obstetrics. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2010;24(3):327-37.

71. Nielsen FH. Magnesium deficiency and increased inflammation: current perspectives. *Journal of Inflammation Research*. 2018;25-34.
72. Liu M, Dudley Jr SC. Magnesium, oxidative stress, inflammation, and cardiovascular disease. *Antioxidants*. 2020;9(10):907.
73. Wikstrand J. Methodological considerations of ultrasound measurement of carotid artery intima-media thickness and lumen diameter. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2007;27(6):341-5.
74. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74(6):1399-406.
75. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Völzke H, Tuomainen T-P, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *The Lancet*. 2012;379(9831):2053-62.
76. Hennerici M, Meairs S. Ultrasound imaging of early Atherosclerosis. Touboul PJ, Hennerici M editors. *Intima-Media Thickness. Drugs and Stroke*. 2002;1:83-9.
77. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *The American Journal of Cardiology*. 2002;90(10):L18-L21.
78. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *The American Journal of Cardiology*. 1986;57(6):450-8.
79. B Ö, S. K, 2003;16:532-42. Karotis intima-media kalınlığı. *Klinik Kardioloji*. 2003;16:532-42.
80. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cífková R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):507-32.
81. Tada H, Nakagawa T, Okada H, Nakahashi T, Mori M, Sakata K, et al. Clinical impact of carotid plaque score rather than carotid intima-media thickness on recurrence of atherosclerotic cardiovascular disease events. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2020;27(1):38-46.
82. Besir FH, Yazgan S, Celbek G, Aydin M, Yazgan O, Erkan ME, et al. Normal values correlates' of carotid intima-media thickness and affecting parameters in healthy adults/Saglikli eriskinlerde karotis intima-media kalınlığının normal degerleri ve etkileyen

- parametreler. The Anatolian Journal of Cardiology (Anadolu Kardiyoloji Dergisi). 2012;12(5):427-34.
83. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. American Journal of Epidemiology. 1997;146(6):483-94.
84. Simova I. Intima-media thickness: appropriate evaluation and proper measurement. Journal of Cardiology Practice. 2015;13(21):1-14.
85. Karaman M, Ünal HU, Yılmaz Mİ. Kronik Böbrek Hastalığında Magnezyumun Önemi: Yeni Görüşler The Importance of Magnesium in Chronic Kidney Disease: New Aspects. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi. 2014;23(2):77-84.
86. Kanbay M, Yılmaz MI, Apetrii M, Sağlam M, Yaman H, Unal HU, et al. Relationship between serum magnesium levels and cardiovascular events in chronic kidney disease patients. American Journal of Nephrology. 2012;36(3):228-37.
87. Peters KE, Chubb SA, Davis WA, Davis TM. The relationship between hypomagnesemia, metformin therapy and cardiovascular disease complicating type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. Plos One. 2013;8(9):e74355.
88. Sakaguchi Y. The emerging role of magnesium in CKD. Clinical and Experimental Nephrology. 2022;26(5):379-84.
89. Long M, Zhu X, Wei X, Zhao D, Jiang L, Li C, et al. Magnesium in renal fibrosis. International Urology and Nephrology. 2022;54(8):1881-9.
90. Turgut F, Kanbay M, Metin MR, Uz E, Akcay A, Covic A. Magnesium supplementation helps to improve carotid intima media thickness in patients on hemodialysis. International Urology and Nephrology. 2008;40(4):1075-82.
91. Talari HR, Zakizade M, Soleimani A, Bahmani F, Ghaderi A, Mirhosseini N, et al. Effects of magnesium supplementation on carotid intima-media thickness and metabolic profiles in diabetic haemodialysis patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial - Expression of concern. The British Journal of Nutrition. 2022;127(1):159.
92. Kupetsky EA, Rincon F, Uitto J. Rate of change of carotid intima-media thickness with magnesium administration in Abcc6^{-/-} mice. Clinical and Translational Science. 2013;6(6):485-6.
93. Masley SC, Roetzheim R, Masley LV, McNamara T, Schocken DD. Emerging risk factors as markers for carotid intima media thickness scores. Journal of the American College of Nutrition. 2015;34(2):100-7.

94. Mortazavi M, Moeinzadeh F, Saadatnia M, Shahidi S, McGee JC, Minagar A. Effect of magnesium supplementation on carotid intima-media thickness and flow-mediated dilatation among hemodialysis patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *European Neurology*. 2013;69(5):309-16.
95. Lee S, Ryu JH, Kim SJ, Ryu DR, Kang DH, Choi KB. The Relationship between Magnesium and Endothelial Function in End-Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis. *Yonsei Medical Journal*. 2016;57(6):1446-53.
96. Yorifuji M, Kuragano T, Kawada S, Fukao W, Toyoda K, Nakanishi T. Factors associated with serum magnesium and vascular stiffness in maintenance hemodialysis patients. *Hemodialysis International: International Symposium on Home Hemodialysis*. 2018;22(3):342-50.
97. Tzanakis I, Virvidakis K, Tsomi A, Mantakas E, Girousis N, Karefyllakis N, et al. Intra- and extracellular magnesium levels and atheromatosis in haemodialysis patients. *Magnesium Research*. 2004;17(2):102-8.
98. Zaher MM, Abdel-Salam M, Abdel-Salam R, Sabour R, Morsy AA, Gamal D. Serum magnesium level and vascular stiffness in children with chronic kidney disease on regular hemodialysis. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2016;27(2):233-40.
99. Liu F, Zhang X, Qi H, Wang J, Wang M, Zhang Y, et al. Correlation of serum magnesium with cardiovascular risk factors in maintenance hemodialysis patients--a cross-sectional study. *Magnesium Research*. 2013;26(3):100-8.
100. Duran M, Unal A, Inanc MT, Kaya MG, Kalay N, Ocak A, et al. Changes in carotid intima-media thickness over two years in patients on haemodialysis. *JPMA: The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2012;62(6):575-9.
101. Zafar Mohtashami A, Hadian B, Heidarian M, Khalili P. Carotid Intima-media Thickness in Hemodialysis Patients and Related Biochemical and Clinical Factors. *Iranian Journal of Kidney Diseases*. 2023;1(1):28-36.
102. Zhao L, Hu M, Yang L, Xu H, Song W, Qian Y, et al. Quantitative Association Between Serum/Dietary Magnesium and Cardiovascular Disease/Coronary Heart Disease Risk: A Dose-Response Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2019;74(6):516-27.
103. Fang X, Liang C, Li M, Montgomery S, Fall K, Aaseth J, et al. Dose-response relationship between dietary magnesium intake and cardiovascular mortality: A systematic review and dose-based meta-regression analysis of prospective studies. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2016;38:64-73.

104. Hashimoto T, Hara A, Ohkubo T, Kikuya M, Shintani Y, Metoki H, et al. Serum magnesium, ambulatory blood pressure, and carotid artery alteration: the Ohasama study. *American Journal of Hypertension*. 2010;23(12):1292-8.
105. Cao Y, Wang C, Guan K, Xu Y, Su YX, Chen YM. Association of magnesium in serum and urine with carotid intima-media thickness and serum lipids in middle-aged and elderly Chinese: a community-based cross-sectional study. *European Journal of Nutrition*. 2016;55(1):219-26.
106. Calabrò P, Golia E, Yeh ET. CRP and the risk of atherosclerotic events. *Seminars in Immunopathology*. 2009;31(1):79-94.
107. Ji P, Kou Q, Zhang J. Study on Relationship Between Carotid Intima-Media Thickness and Inflammatory Factors in Obstructive Sleep Apnea. *Nature and Science of Sleep*. 2022;14:2179-87.
108. Lorenz MW, Karbstein P, Markus HS, Sitzer M. High-sensitivity C-reactive protein is not associated with carotid intima-media progression: the carotid atherosclerosis progression study. *Stroke*. 2007;38(6):1774-9.
109. Qian S, You S, Sun Y, Wu Q, Wang X, Tang W, et al. Remnant Cholesterol and Common Carotid Artery Intima-Media Thickness in Patients With Ischemic Stroke. *Circulation Cardiovascular Imaging*. 2021;14(4):e010953.
110. Cambray S, Ibarz M, Bermudez-Lopez M, Marti-Antonio M, Bozic M, Fernandez E, et al. Magnesium Levels Modify the Effect of Lipid Parameters on Carotid Intima Media Thickness. *Nutrients*. 2020;12(9).
111. Zaid M, Miura K, Fujiyoshi A, Abbott RD, Hisamatsu T, Kadota A, et al. Associations of serum LDL particle concentration with carotid intima-media thickness and coronary artery calcification. *Journal of Clinical Lipidology*. 2016;10(5):1195-202.e1.
112. Besir FH, Yazgan O, Ozhan H, Aydin Y, Basar C, Aydin M, et al. Carotid intima media thickness and cardiometabolic risk associates in Turkish adults. *Acta Cardiologica*. 2011;66(6):759-64.
113. Gürsu M, Aydın Z, Uzunn S, Karadağ S, Oğullar S, Kiriş A, et al. Böbrek Yetersizliğinin Farklı Evrelerinde Karotis İntima Media Kalınlıklarının Değerlendirilmesi Evaluation of Carotis Intima Media Thicknesses in Varying Degrees of Renal Failure. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 2012;21(3):228-34.
114. Turğut L, Ergün E, Neşe A, Yılmaz Ö, Turan A, Koşar U. Koroner arter hastalığı ile karotis intima-media kalınlığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2013;14(3):140-6.

115. Kuswardhani RT, Wiradharma KG, Kandarini Y, Widiana GR, Martadiani ED. Factors associated with carotid intima-media thickness in patients on maintenance hemodialysis. *International Journal of General Medicine*. 2019;12:1-6.
116. Su TC, Chien KL, Jeng JS, Chen MF, Hsu HC, Torng PL, et al. Age- and gender-associated determinants of carotid intima-media thickness: a community-based study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2012;19(9):872-80.

