

# Son Dönem Böbrek Yetersizliğinde Aterojenite ve Asimetrik Dimetilarjininin Yeri: Prospektif Gözlemsel Bir Çalışma

## Atherogenicity in the End Stage Renal Disease and the Role of Asymetric Dimethylarginine: A Prospective Observational Study

<sup>1</sup>Fatma KESKİN UZUNDERE<sup>a</sup>, <sup>2</sup>Osman UZUNDERE<sup>b</sup>, <sup>3</sup>Sedat ÜSTÜNDAĞ<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Diyarbakır Bismil Devlet Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

<sup>b</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü, Diyarbakır, Türkiye

<sup>c</sup>Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji BD, Edirne, Türkiye

**ÖZET Amaç:** Bu çalışmanın amacı, son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda asimetrik dimetilarjinin (ADMA) düzeyleri ile ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişkinin incelenmesidir. **Gereç ve Yöntemler:** Prospektif, gözlemsel ve kohort bir araştırma olarak planlanan bu çalışmaya 31 hemodiyaliz (HD), 28 periton diyalizi (PD) tedavisi alan ve 25 prediyaliz hastası dâhil edilmiştir. Her üç grubun ADMA, karotis arter intima-media kalınlığı, interlökin-6 (IL-6), intercellüler adezyon molekülü-1 ve vasküler adezyon molekülü-1 düzeyleri ölçüldü. Öncelikle henüz diyaliz tedavisi başlanmamış son dönem kronik böbrek hastalığı olan hasta grubu ile diyaliz tedavisi uygulanan hastalar ADMA düzeyleri ve ADMA ile ateroskleroz göstergeleri arasında ilişki açısından karşılaştırıldı. Sonra HD veya PD tedavisi gören hastalar da ADMA düzeyleri ve ateroskleroz göstergeleri açısından karşılaştırıldı. **Bulgular:** Renal replasman tedavisi almayan prediyaliz grubu hastalarına kıyasla renal replasman tedavisi alan hastalarda karotis arter intima-media kalınlığı ( $p=0,016$ ) ve IL-6 ( $p=0,009$ ) düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. PD uygulanan hastaların ADMA düzeylerinin HD uygulanan hastalara göre  $0,1 \mu\text{mol/L}$  düşük olduğu saptandı, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). ADMA ile karotis arter intima-media kalınlığı ( $r=0,371$ ;  $p=0,001$ ) ve IL-6 düzeyleri ( $r=0,240$ ;  $p=0,035$ ) arasında pozitif yönlü korelasyon olduğu saptandı. Karotis intima media kalınlığı ile IL-6 ( $r=0,321$ ;  $p=0,004$ ) ve serum kreatinin ( $r=0,377$ ;  $p=0,015$ ) düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon olduğu saptandı. **Sonuç:** Bu çalışmada, son dönem böbrek yetersizliği gelişmiş hastalarda ateroskleroz gelişiminde geleneksel ateroskleroz risk faktörlerinin yanı sıra artmış ADMA düzeyi ve inflamasyon artışı gibi yeni risk faktörlerinin etkili olduğu saptanmıştır.

**ABSTRACT Objective:** The aim of this study is to investigate the relationship between asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels and the development of atherosclerosis in patients with end-stage renal disease. **Material and Methods:** This study, which was planned as a prospective, observational and cohort study, included 31 hemodialysis (HD), 28 peritoneal dialysis (PD) and 25 predialysis patients. ADMA, carotid artery intima-media thickness, interleukin-6 (IL-6), intercellular adhesion molecule 1 and vascular cell adhesion molecule 1 levels were measured in all three groups. First of all, the patients with end-stage chronic kidney disease who have not started dialysis treatment and the patients who received dialysis treatment were compared in terms of ADMA levels and the relationship between ADMA levels and atherosclerosis indicators. Then, patients receiving HD or PD were compared in terms of ADMA levels and atherosclerosis indicators. **Results:** Carotid artery intima-media thickness ( $p=0.016$ ) and IL-6 ( $p=0.009$ ) levels were found to be significantly higher in patients who received renal replacement therapy compared to patients in the predialysis group who did not receive renal replacement therapy. ADMA levels of the patients who underwent PD were found to be  $0.1 \mu\text{mol/L}$  lower than the patients who underwent HD, but this difference was not statistically significant ( $p>0.05$ ). A positive correlation was found between ADMA and carotid artery intima-media thickness ( $r=0.371$ ;  $p=0.001$ ) and IL-6 levels ( $r=0.240$ ;  $p=0.035$ ). A positive correlation was found between carotid intima-media thickness and IL-6 ( $r=0.321$ ;  $p=0.004$ ) and serum creatinine values ( $r=0.377$ ;  $p=0.015$ ). **Conclusion:** In this study, it was determined that in addition to traditional atherosclerosis risk factors, new risk factors such as increased ADMA level and increased inflammation were effective in the development of atherosclerosis in patients with end-stage renal disease.

**Anahtar Kelimeler:** Asimetrik dimetilarjinin; ateroskleroz; nitrik oksit; son dönem böbrek hastalığı

**Keywords:** Asymmetric dimethylarginine; atherosclerosis; nitric oxide; end-stage renal disease

Amerika Birleşik Devletleri renal kayıt sistemi 2021 raporuna göre kronik böbrek hastalığı (KBH) prevalansı yaşlılar, diyabet ve kardiyovasküler has-

talığı olan kişiler dâhil olmak üzere birkaç risk grubunda düşmüş olsa da KBH genel prevalansının hâlâ yüksek olduğu ve önemli bir sağlık sorunu olmaya

**Correspondence:** Osman UZUNDERE

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü, Diyarbakır, Türkiye

**E-mail:** osmanuzundere@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine.

**Received:** 03 Oct 2022

**Received in revised form:** 11 Dec 2022

**Accepted:** 14 Dec 2022

**Available online:** 19 Dec 2022

2458-8733 / Copyright © 2023 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

devam ettiği görülmektedir.<sup>1,2</sup> Ülkemizde ise T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği ortak yayınladığı Registry 2020 raporuna göre renal replasman tedavisi (RRT) gerektiren son dönem böbrek yetersizliği hastalarının prevalansının 2020 yılındaki hafif bir azalma dışında kararlı bir artış trendi içinde olduğu belirtilmiştir.<sup>3</sup> KBH’de morbidite ve mortalite artışının en önemli nedeni erken ve hızlı ateroskleroz gelişimine bağlı ortaya çıkan kardiyovasküler hastalıklardır (KVH).<sup>4-6</sup> Diabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon gibi geleneksel hastalıklar hem KBH hem de KVH için ortak risk faktörleri olsa da KBH hastalarındaki yüksek KVH oranlarını açıklamada geleneksel risk faktörleri yetersizdir.<sup>7</sup> Ayrıca yaş, hipertansiyon, DM, dislipidemi ve obezite gibi geleneksel ateroskleroz risk faktörleri varlığının KBH’deki artmış aterojenite ve aterojenik hastalıklara bağlı yüksek morbidite-mortalite hızını tam olarak açıklayamadığı görülmüştür.<sup>8</sup> Hâlen KBH sürecindeki erken ve hızlanmış aterosklerozun nedeni tam olarak açıklanamamıştır.

Endotel vasküler tonus ve yapının korunmasında önemli bir rol almaktadır. Endotel disfonksiyonu, KBH hastalarında KVH’ye yatkınlık oluşturan aterosklerozun patogenezinde önemli bir role sahiptir.<sup>9</sup> En önemli endotel kaynaklı vazoaaktif amin olan nitrik oksit (NO), NO sentaz (NOS) enzimi aracılığı ile L-arjinininden sentezlenmektedir. NO en aktif endotel kaynaklı vazodilatör molekül oluşunun yanında, vasküler düz kas hücre proliferasyonunu inhibe edici etkisi ile vasküler yapının; monosit adezyonu ve platelet adezyon-agregasyonunu inhibe edici etkisi ile de hücreler arası ve hücre-matriks ilişkisinin önemli bir düzenleyicisidir.<sup>10</sup> Bu nedenlerden dolayı NO endojen antiaterojenik molekül olarak tanımlanmaktadır. NOS enziminin yarışmal-endojen bir inhibitörü olan asimetrik dimetilarginin (ADMA), endotelial hücrelerden sentezlenen idrar, plazma ve dokularda bulunan L-arjinin amino asidinin bir guanido analogudur. Serum ADMA düzeyinde artışa yol açan durumlarda NOS inhibe olmakta ve NO sentezi azalmaktadır. NO yapımının azalması ile gelişen endotelial disfonksiyonun ateroskleroz patogenezinin başlangıç aşaması olduğu düşünülmektedir.<sup>11,12</sup> Yüksek kan ADMA düzeylerinin, koroner arter hastalığı olanlarda, yüksek

majör kardiyovasküler komplikasyon ve mortalite oranlarıyla ilişkili olabileceği vurgulanmıştır.<sup>13</sup> Ayrıca KBH hastalarında artan kardiyovasküler morbiditenin böbrek yetersizliğinden sonra gelişen ADMA’daki dramatik artışla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.<sup>12</sup> KBH nedeni ile RRT uygulanan hastalarda ADMA düzeylerinin artmış olduğu, ADMA’nın KBH sürecindeki ateroskleroz ve buna bağlı morbidite-mortalite artışında anahtar rol oynayabileceği öne sürülmüştür.<sup>14</sup> KBH olup 2 farklı RRT modalitesi olan periton diyalizi (PD) ve hemodiyaliz (HD) tedavileri uygulanan hastalarda ADMA düzeyleri ile ateroskleroz ilişkisini araştıran çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır.

Bu nedenle çalışmamızda, glomerüler filtrasyon hızı [glomerular filtration rate (GFR)] 15 mL/dk altına düşüp henüz diyaliz tedavisi başlanmamış son dönem KBH olan hasta grubumuz ile karşılaştırmalı olarak diyaliz tedavisi uygulanan hastalarımızda ADMA düzeylerini ve ADMA düzeyleri ile ateroskleroz göstergeleri arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Ayrıca diyaliz uygulamasına başlanmış olan hasta grubumuzda HD veya PD tedavisi gören hastaların ADMA düzeyleri ve ateroskleroz göstergeleri arasında farklılık olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### ÇALIŞMANIN DİZAYNI VE HASTA SEÇİMİ

Prospektif, gözlemsel ve kohort bir araştırma olarak planlanan bu çalışma Trakya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (tarih: 8 Şubat 2012, no: 2012/63) gerekli izin alındıktan sonra yapılmıştır. Çalışma kapsamına alınan tüm hastalara araştırma hakkında sözlü ve yazılı olarak bilgi verilip, yazılı onamları alındı. Çalışma 2008 Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapıldı.

Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) bulunan olgularda ADMA’nın ateroskleroz gelişimindeki yeri ve RRT’nin bu sürece katkısını araştırmak için kurulan bu çalışmaya yaşları 30-65 yaş arasında, akut hastalığı olmayan ve beden kitle indeksi <35 kg/m<sup>2</sup> olan 84 hasta dâhil edildi. Hastanede yatan ve tedavi

gören, akut böbrek yetersizliği olan ve belirtilen yaş aralığı dışında olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Kliniğimize başvuran SDBH olan hasta grubu genellikle 30 yaş üzeri hastalardan oluştuğu için çalışmamızda yaş için alt sınır olarak 30 yaş kabul ettik. Çalışmaya dâhil edilen hastalar öncelikle 2 gruba ayrıldı. SDBH tanısı almış  $GFR \leq 15$  mL/dk olup henüz RRT'ye başlamamış hastalar 1. grubu; SDBH nedeni ile en az 6 aydır PD veya HD tedavisi görmekte olan hastalar ise 2. hasta grubumuzu oluşturdu. Daha sonra diyaliz tedavisi alan hastalar PD veya HD uygulanmasına göre 2 gruba ayrılıp ayrıca değerlendirildi. Çalışmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı Polikliniğinde, ayaktan takip edilmekte olan 25'i pre-diyaliz evrede, 31'i HD ve 28'i PD tedavisi uygulanan toplam 84 hasta dâhil edildi.

Tüm hasta grupları, çalışmanın yapılacağı gün 12 saatlik açlığı takiben çağrıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, ek hastalık olup olmadığı (DM, hipertansiyon, KVH, geçirilmiş serebrovasküler olay vb.), statin kullanımı, SDBH etiyolojileri, ne kadar süredir KBH oldukları, beden kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı gibi demografik ve klinik verileri kaydedildi.

## BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Bütün hastaların açlık kan numunelerinden tam kan sayımı çalışıldı, kan örnekleri 5.000 devirde 5 dk santrifüje edilip serum örnekleri alındı. Serum örnekleri incelemeler gerçekleştirilene kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'lık derin dondurucuda saklandı. Serumda; açlık kan şekeri (AKŞ), üre, serum kreatinin (sKr), ürik asit, total kolesterol (TK), trigliserid (TG), yüksek yoğunluklu lipoprotein [high density lipoprotein (HDL)], düşük yoğunluklu lipoprotein [low density lipoprotein (LDL)], alkalen fosfataz (ALP), sodyum ( $\text{Na}^+$ ), potasyum ( $\text{K}^+$ ), klor ( $\text{Cl}^-$ ), kalsiyum ( $\text{Ca}^+$ ), fosfor ( $\text{iPO}_4$ ), intakt paratiroid hormon (iPTH), ADMA, vasküler adezyon molekülü-1 [vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1)], interselüler adezyon molekülü-1 [intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)] ve interlökin-6 (IL-6) düzeyleri çalışıldı. Çalışmaya alınan tüm hastalarda ultrasonografi ile karotis intima media kalınlığı (K-İMK) ölçüldü.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı Biyokimya Biriminde Siemens Advia 1800 (Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya) cihazı kullanılarak AKŞ, üre, kreatinin, ürik asit, ALP, TK HDL, TG,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^+$ ,  $\text{iPO}_4$  incelendi. Friedewald yöntemi kullanılarak LDL değerleri hesaplandı.<sup>15</sup> Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı Hematoloji Biriminde Siemens Advia 2120i (Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya) cihazı kullanılarak tam kan sayımı değerleri ölçüldü. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı Nükleer Tıp Biriminde Siemens İmmulite 2000 (Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya) cihazı ile kimyasal immünoassay yöntemi kullanılarak iPTH değerleri belirlendi.

Asimetrik Dimetilarginin, İnterselüler Adezyon Molekülü, Vasküler Adezyon Molekülü ve IL-6 Düzeylerinin Ölçümü Çalışmaya alınan hastalardan 12 saat açlık sonrası saat 08.00-10.00 arasında antekübital venden alınan kan örneklerinden 3 mL'si kuru tüpe alındı. Bütün hasta gruplarından kan örnekleri diyaliz işlemi uygulanmadan önce alındı. Hemen 5.000 devirde 5 dk santrifüj edildi, hemen santrifüj edilemeyenler buz içine konularak 6 saat içinde santrifüj edildi. Serum kısmı ayrılarak polipropilen tüplere konuldu hepsi toplu hâlde çalışılmak üzere  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. Ölçüm yapılacağı zaman uygun şekilde çözdürülerek oda sıcaklığına getirildi. ADMA düzeyi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Laboratuvarında ADMA ELISA kiti ile (Lot no: K 7828 -120403, İmmün Diagnostik, Bensheim, Almanya) Bio-Tek Instruments Microplate EL 309 autoreader (BioTek Instruments, Inc. Vermont, ABD) cihazında mikro ELISA yöntemi kullanılarak ölçüldü. ICAM-1, VCAM-1 ve IL-6 düzeyleri ölçümleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Laboratuvarında CD54/ICAM-1 (Lot no: 0054-46, Gen Probe, Fransa), CD106/VCAM-1 (Lot no: 0106-39, Gen Probe, Fransa) ve Human IL-6 ELISA (Lot no: 1006-59, Gen Probe, Fransa) kitleri ile Bio-Tek Instruments Microplate EL 309 autoreader cihazında mikro ELISA yöntemi kullanılarak yapıldı.

## K-İMK Ölçümü

Subklinik aterosklerozun göstergesi olarak K-İMK ölçüldü. Supin pozisyonda yatırılan hastaların başları

ekstansiyona getirilerek sol ana karotis arter üzerinde (bulbusun 1 cm proksimalinden) 2 ayrı ölçüm yapıldı ve bu 2 ölçümün ortalaması alındı. Aterom plağı görülen yerlerden ölçüm alınmadı. İntima-lümen ara yüzeyi ile media-adventisya ara yüzeyleri arasında görülen 2 ekojenik ara çizgi karotis intima media olarak değerlendirildi. K-İMK ölçümleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalında Esoate MyLab60 Xvision (Esoate. Cenova, İtalya) cihazının B modu kullanılarak ölçüldü.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Örneklem sayısı hesaplanmasında 3 grup (HD, PD ve prediyaliz) arasında büyük ( $d=0,4$ ) etki büyüklüğü (ADMA değeri esas alınarak),  $\alpha=0,05$  yanılma payı, minimum güç (power) %90 ve gruplara dağıtım oranının 1/1 alınarak çift yönlü hipotezi test etmek için her bir grup için  $n=28$ 'er hastanın alınmasının uygun olduğu hesaplandı. Tüm verilerin analizi için SPSS 16 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Kolmogrov-Smirnov testi uygulanarak verilerin normal dağılıma uygunluğu araştırıldı. İki ayrı grubun parametrik verileri arasındaki farklılığın araştırılmasında, veriler normal dağılıma uygunsa Student t-testi, veriler normal dağılıma uygun değilse Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki ayrı grubun kategorik verileri arasındaki farklılığın araştırılması ki-kare testi ile gerçekleştirildi. K-İMK ve ADMA ile diğer parametrik veriler arasındaki çoklu ilişkilerin incelenmesinde; veriler normal dağılıma uygun olduğunda Pearson korelasyon testi, verilerin en az birinin normal dağılıma uygun olmaması veya verilerin en az birinin kategorik olması durumunda Spearman korelasyon testi kullanıldı.  $p<0,05$  olan değerler anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

### SDBH OLUP RRT UYGULANMAYAN (PREDİYALİZ GRUBU) VE UYGULANAN (RRT GRUBU) OLGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI

GFR değerleri  $\leq 15$  mL/dk  $1,73$  m<sup>2</sup> olan ancak henüz diyaliz endikasyonu oluşmadığı için diyaliz tedavisine başlanmamış olan 25, diyaliz tedavisi uygulanan (PD veya HD) 59, toplam 84 SDBH tanılı hasta çalışmaya dâhil edildi. Her iki gruptaki hastaların de-

mografik, klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması **Tablo 1**'de görülmektedir. **Tablo 1** incelendiğinde, demografik veriler açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ( $p>0,05$ ); sadece sistolik kan basıncı değerlerinin prediyaliz grubunda RRT uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu saptandı ( $p=0,014$ ). Biyokimyasal değerler açısından her iki grup karşılaştırıldığında prediyaliz grubunda üre, ürik asit ve GFR değerlerinin RRT grubuna göre daha yüksek ( $p$  değerleri sırasıyla 0,017; 0,001;  $<0,001$ ); sK<sub>Cr</sub>, TG ve ALP düzeylerinin ise daha düşük olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p$  değerleri sırasıyla  $<0,001$ ; 0,005; 0,04). Ayrıca RRT uygulanan hasta grubunun K-İMK ve IL-6 değerlerinin prediyaliz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu saptandı ( $p$  değerleri sırasıyla 0,016; 0,009) (**Şekil 1**). İnflamatuar mediatörler olan sICAM-1 ve sVCAM-1 değerleri RRT uygulanan grupta daha yüksek olarak saptansa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Diğer veriler açısından da her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ) (**Tablo 1**).

Prediyaliz grubu ve RRT uygulanan grup ADMA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, RRT uygulanan grubun ADMA değerlerinin ortalamasının prediyaliz grubuna göre daha yüksek olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ) (**Tablo 1**, **Şekil 1**).

### RRT ALAN SON DÖNEM BÖBREK HASTALARINDA HD VEYA PD TEDAVİSİ UYGULANAN OLGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI

SDBH nedeni ile en az 6 aydır RRT uygulanan hastaların olduğu grupta PD tedavisi uygulanan 28 ve HD tedavisi uygulanan 31 hastanın demografik, klinik ve laboratuvar verileri açısından karşılaştırılması **Tablo 2**'de görülmektedir. **Tablo 2** incelendiğinde, HD uygulanan hastaların beden kitle indeksi ( $p=0,04$ ), sistolik kan basıncı ( $p=0,024$ ), diyastolik kan basıncı ( $p=0,001$ ), sK<sub>Cr</sub> ( $p<0,001$ ) ve serum fosfat ( $p=0,008$ ) düzeylerinin PD uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük; serum potasyum düzeylerinin ( $p=0,012$ ) ise daha yüksek olduğu saptandı.



**TABLO 1:** Son dönem böbrek hastalığı gelişmiş hastalardan PreD grubu ile RRT alan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.

Veriler	PreD (n=25) $\bar{X}\pm SS$	RRT (n=59) $\bar{X}\pm SS$	p değeri
Yaş (yıl)	53,3±1,99	52,33±1,21	>0,05
Cins (K/E)	15/10	26/33	>0,05
Sigara içimi (%)	20	23,7	>0,05
Diabetes mellitus (%)	20	18,6	>0,05
Statin alımı (%)	4	3,2	>0,05
KBH süresi (yıl)	4,78±0,94	6,56±0,68	>0,05
Beden kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	25,5±0,6	24,9±0,5	>0,05
Sistolik kan basıncı (mmHg)	140±5	125±3	<b>0,014</b>
Diastolik kan basıncı (mmHg)	82±3	76±2	>0,05
Açlık kan şekeri (mg/dL)	104±9	98±6	>0,05
Üre (mg/dL)	136±6	118±4	<b>0,017</b>
Serum kreatinin düzeyi (mg/dL)	4,7±0,2	8,9±0,4	<b>&lt;0,001</b>
Ürik asit (mg/dL)	7,1±0,3	5,8±0,2	<b>0,001</b>
TG (mg/dL)	124±12	187±18	<b>0,005</b>
TK (mg/dL)	165±12	174±5	>0,05
HDL (mg/dL)	42±3	39±1	>0,05
LDL (mg/dL)	100±8	102±4	>0,05
Total protein (mg/dL)	6,6±0,2	6,6±0,1	>0,05
Albumin (mg/dL)	3,9±0,1	3,8±0,1	>0,05
ALP (U/L)	81,2±7,0	103,8±6,4	<b>0,04</b>
Serum sodyum (mmol/L)	138±1,0	138±0,4	>0,05
Serum potasyum (mmol/L)	4,80±0,09	4,91±0,09	>0,05
Serum kalsiyum (mg/dL)	8,68±0,14	8,96±0,10	>0,05
Serum fosfat (mg/dL)	4,76±0,19	4,84±0,19	>0,05
GFR (mL/dk/1,73 m <sup>2</sup> )	12,7±0,5	6,2±1,4	<b>&lt;0,001</b>
Parathormon (ng/mL)	326±47	404±56	>0,05
Hemoglobin (g/dL)	10,5±0,3	10,8±0,1	>0,05
Lökosit sayısı (10 <sup>3</sup> /UL)	7,31±1,93	7,52±2,3	>0,05
Trombosit sayısı (10 <sup>3</sup> /UL)	235±113	253±102	>0,05
K-İMK (mm)	0,776±0,036	0,890±0,025	<b>0,016</b>
ADMA (µmol/L)	0,823±0,056	0,930±0,047	>0,05
IL-6 (pg/mL)	5,7±0,8	9,3±0,9	<b>0,009</b>
sICAM-1 (ng/mL)	2797±328	3564±232	>0,05
sVCAM-1 (ng/mL)	2421±174	2511±115	>0,05

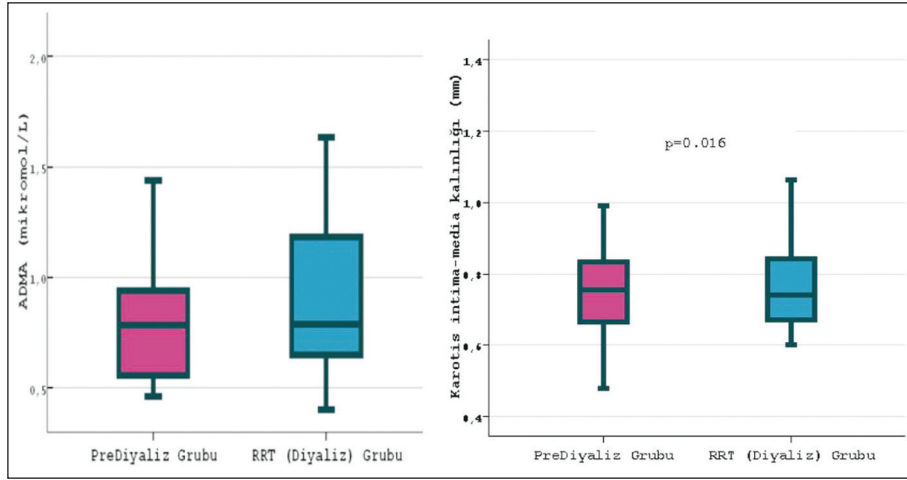
PreD: Prediyaliz; RRT: Renal replasman tedavisi; SS: Standart sapma; KBH: Kronik böbrek hastalığı; TG: Trigliserid; TK: Total kolesterol; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; ALP: Alkalen fosfat; GFR: Glomerül filtrasyon hızı; K-İMK: Karotis intima media kalınlığı; ADMA: Asimetrik dimetilarginin; IL-6: İnterlökin-6 düzeyi; sICAM-1: Serum interselüler adezyon molekülü-1; sVCAM-1: Serum vasküler adezyon molekülü-1.

Her iki grup ADMA düzeyleri ve K-İMK açısından karşılaştırıldığında ise HD uygulanan gruptaki hastaların ADMA düzeylerinin ve K-İMK değerlerinin PD grubuna göre daha yüksek olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ) (Tablo 2, Şekil 2).

Her iki grubun sICAM-1 ve sVCAM-1 değerleri karşılaştırıldığında, HD uygulanan gruptaki hastaların sICAM-1 düzeylerinin ve PD uygulanan grubun ise sVCAM-1 değerlerinin ortalamasının daha yük-

sek olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ) (Tablo 2).

**ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN İLE KAROTİS İNTİMA-MEDIA KALINLIĞI VE IL-6 İLİŞKİSİ**  
SDBH (GFR $\leq$ 15 mL/dk 1,73 m<sup>2</sup>) nedeni ile izlenen ve endikasyon oluşmadığı için diyaliz tedavisi uygulanamayan prediyaliz grubu ile RRT (diyaliz) grubunu oluşturan hastaların verileri birlikte değerlendirilerek plazma ADMA değerleri ile K-İMK



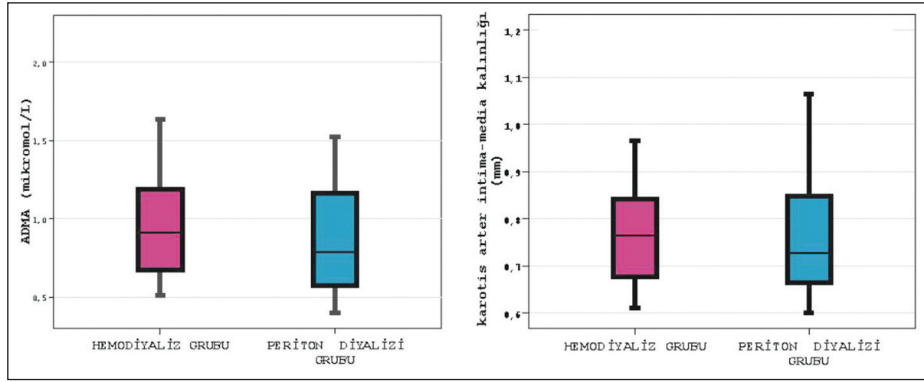
**ŞEKİL 1:** Grupların ortalama ADMA düzeyleri ve karotis intima-media kalınlıklarının karşılaştırılması (p değerleri sırasıyla:  $p>0,05$ ;  $p=0,016$ ).

ADMA: Asimetrik dimetilarginin; PreDiyaliz Grubu: Diyaliz tedavisi uygulanmaya başlanmamış son dönem böbrek hastalığı olgular; RRT: Renal replasman tedavisi; RRT (Diyaliz) Grubu: Hemodiyaliz veya periton diyalizi uygulanan olgular.

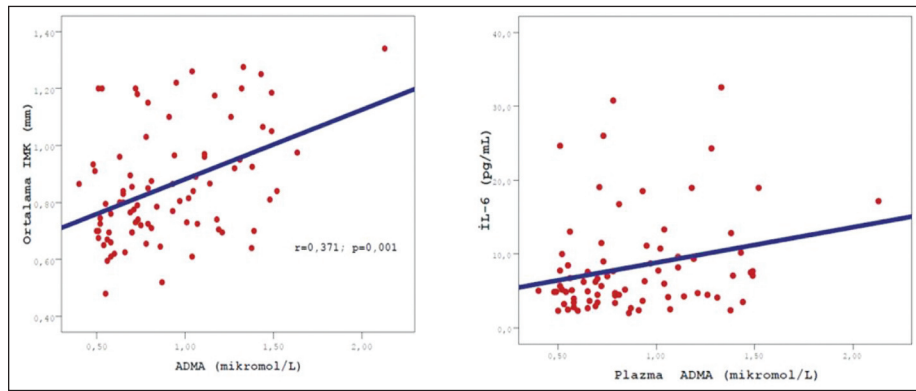
**TABLO 2:** PD veya HD uygulanan son dönem böbrek hastalığı olgularının demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırması.

Veriler	HD (n=31)	PD (n=28)	p değeri
Yaş (yıl)	54,2±1,6	50,1±1,7	>0,05
Cins (K/E)	14/17	12/16	>0,05
Sigara içimi (%)	25,8	21,4	>0,05
Diabetes mellitus (%)	22,6	14,3	>0,05
Statin alımı (%)	6,5	0	>0,05
KBH süresi (yıl)	7,0±1,1	6,0±0,7	>0,05
Beden kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	23,8±0,6	26,0±0,8	<b>0,04</b>
Sistolik kan basıncı (mmHg)	118,5±4,2	132,6±4,4	<b>0,024</b>
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	70,4±1,7	82,6±2,9	<b>0,001</b>
Açlık kan şekeri (mg/dL)	107,0±10,1	88,5±2,9	>0,05
Üre (mg/dL)	124,4±5,9	111,6±4,6	>0,05
Serum kreatinin düzeyi (mg/dL)	7,63±0,38	10,20±0,53	<b>&lt;0,001</b>
Ürik asit (mg/dL)	5,84±0,25	5,83±0,26	>0,05
TG (mg/dL)	199,4±30,0	173,1±16,7	>0,05
TK (mg/dL)	170,0±6,9	179,1±6,8	>0,05
HDL (mg/dL)	41,3±1,9	37,0±1,7	>0,05
LDL (mg/dL)	99,5±4,9	104,1±5,8	>0,05
Total protein (mg/dL)	6,5±0,1	6,5±0,1	>0,05
Albumin (mg/dL)	3,86±0,07	3,68±0,08	>0,05
ALP (U/L)	115,6±9,6	90,9±7,7	0,051
Serum sodyum (mmol/L)	137,4±0,4	137,9±0,6	>0,05
Serum potasyum (mmol/L)	5,14±0,13	4,66±0,13	<b>0,012</b>
Serum kalsiyum (mg/dL)	8,88±0,14	9,06±0,16	>0,05
Serum fosfat (mg/dL)	4,36±0,28	5,37±0,22	<b>0,008</b>
Parathormon (ng/mL)	445,5±90,2	357,7±63,4	>0,05
Hemoglobin (gr/dL)	10,70±0,29	10,95±0,27	>0,05
Lökosit sayısı (10 <sup>3</sup> /UI)	7,33±1,94	7,72±2,62	>0,05
Trombosit sayısı (10 <sup>3</sup> /UI)	262±145	245±142	>0,05
K-İMK (mm)	0,899±0,033	0,881±0,040	>0,05
ADMA (µmol/L)	0,975±0,069	0,881±0,063	>0,05
IL-6 (pg/mL)	8,53±1,07	10,20±1,68	>0,05
sICAM-1 (ng/mL)	3821,4±267,9	3286,9±343,45	>0,05
sVCAM-1 (ng/mL)	2479,3±161,1	2548,1±165,3	>0,05

HD: Hemodiyaliz; PD: Periton diyalizi; KBH: Kronik böbrek hastalığı; TG: Trigliserid; TK: Total kolesterol; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; ALP: Alkalen fosfat; K-İMK: Karotis intima media kalınlığı; ADMA: Asimetrik dimetilarginin; IL-6: İnterlökin-6 düzeyi; sICAM-1: Serum interselüler adezyon molekülü-1; sVCAM-1: Serum vasküler adezyon molekülü-1.



**ŞEKİL 2:** Renal replasman tedavi grubunda, hemodiyaliz veya periton diyalizi uygulanan hastaların ortalama ADMA düzeyleri ve karotis intima-media kalınlıklarının karşılaştırılması ( $p>0,05$ ). ADMA: Asimetrik dimetilarginin.



**ŞEKİL 3:** Son dönem böbrek yetersizliğinde ADMA ile K-İMK ve IL-6 ilişkisi (ADMA-K-İMK için  $r=0,371$ ;  $p=0,001$ . ADMA-IL-6 için  $r=0,24$ ;  $p=0,035$ ). ADMA: Asimetrik dimetilarginin; K-İMK: Karotis intima media kalınlığı; IL-6: İnterlökin-6.

( $r=0,371$ ;  $p=0,001$ ) ve IL-6 ( $r=0,240$ ;  $p=0,035$ ) arasında pozitif doğrusal ilişkili olduğu saptandı. ADMA ile K-İMK ve IL-6 arasındaki ilişki Şekil 3'te görülmektedir.

#### KAROTİS ARTER İMK İLE DİĞER VERİLER ARASINDAKİ ÇOKLU İLİŞKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

SDBH ( $GFR \leq 15$  mL/dk  $1,73$  m<sup>2</sup>) nedeni ile izlenen ve endikasyon oluşmadığı için diyaliz tedavisi uygu-

lanamayan prediyaliz grubu ile RRT (diyaliz) grubunu oluşturan hastaların verileri birlikte değerlendirilerek veriler arası çoklu ilişkiler araştırıldığında ortalama K-İMK ile ADMA ( $r=0,371$ ;  $p=0,001$ ), IL-6 ( $r=0,321$ ;  $p=0,004$ ) ve sKr ( $r=0,233$ ;  $p=0,033$ ) düzeyleri ile pozitif; HDL ( $r=-0,236$ ;  $p=0,031$ ) düzeyleri ile negatif doğrusal ilişkili olduğu saptandı (Tablo 3).

#### TARTIŞMA

Bilinen kardiyο-serebrovasküler hastalık öyküsü olmayan SDBH olan hastaların dâhil edildiği bu çalışmada, henüz diyaliz tedavisi gerektirmeyen SDBH olguları ile en az 6 aydır diyaliz tedavisi uygulamakta olan SDBH olguları karşılaştırıldı. Diyaliz tedavisi alan hastalarda K-İMK artışındaki anlamlı yüksellelikle ortaya çıkan daha belirgin ateroskleroz varlığı saptandı. ADMA düzeyleri açısından 2 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa

**TABLO 3:** Karotis arter intima media kalınlığı ile diğer veriler arasındaki çoklu ilişkilerin değerlendirilmesi.

Özellik	r değeri	p değeri
ADMA ( $\mu$ mol/L)	0,371	0,001
IL-6 (pg/mL)	0,321	0,004
HDL (mg/dL)	-0,236	0,031
sKr (mg/dL)	0,233	0,033

ADMA: Asimetrik dimetilarginin; IL-6: İnterlökin 6; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; sKr: Serum kreatinini.

da diyaliz tedavisi gören hastalarda prediyaliz aşamasındaki hastalara göre ADMA düzeylerinin yaklaşık 0,1 µmol/L daha yüksek olduğu saptandı. Ayrıca HD ve PD hastalarında ADMA ve K-İMK değerleri açısından istatistiksel olarak bir farklılık olmamakla birlikte K-İMK ve özellikle ADMA düzeylerinin HD grubunda PD grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı. PD grubuna göre HD grubundaki hastalarda ADMA düzeylerinin yaklaşık 0,1 µmol/L (%10) daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Kardiyovasküler ve böbrek hastalığı olan kişilerde dolaşımdaki ADMA düzeylerinin yüksek olduğu ve yüksek ADMA düzeylerinin majör kardiyovasküler olaylarla ve mortalite ile ilişkili olduğu önceki yayınlarda vurgulanmıştır.<sup>10,11,14,16</sup> Ayrıca yüksek ADMA düzeylerinin bozulmuş endotelial vazodilatasyon ile birlikte NO biyoyararlanımını azaltarak inflamasyon ve oksidatif strese yol açarak böbrek hastalığının ilerlemesini hızlandırdığı belirtilmiştir.<sup>10,12</sup> Shafi ve ark., 1.276 HD hastasını inceledikleri HEMO çalışmasında, yüksek ADMA düzeylerinin bu hasta grubunda kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğunu ayrıca ADMA düzeylerinin HD ile etkili bir şekilde düşürülemediğini vurgulamışlardır.<sup>14</sup> Çalışmamızda benzer sonuçlara ulaştık. ADMA düzeylerinin diyaliz tedavisi gören hastalarımızda prediyaliz aşamasındaki hastalarımıza göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yaklaşık 0,1 µmol/L daha yüksek olduğunu saptadık. Ayrıca, diyaliz tedavisi gören hastalarımızda henüz diyaliz tedavisi görmeyen hastalardan oluşan prediyaliz hasta grubumuza göre IL-6 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptadık. Bununla birlikte istatistiksel olarak anlamlı olmasa da inflamasyonda önemli rol oynayan mediatörlerden olan sICAM-1 ve sVCAM-1 değerleri de RRT uygulanan grupta daha yüksek olarak saptandı. Bu sonuçlar prediyaliz döneminde zaten artmış olan KVH ve buna bağlı mortalite riskinin diyaliz döneminde artarak sürdüğünü ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda, HD ve PD uygulanan hastalar ADMA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ADMA düzeylerinin PD grubunda HD grubundan daha düşük olduğu gözlemlendi. Bu sonuç bize PD tedavisinin ADMA klirensi açısından HD tedavisine üstün olabileceğini

göstermektedir. Bentli ve ark., 30 HD ve 30 PD hastasını dâhil ettikleri çalışmalarında benzer şekilde HD hastalarında ADMA düzeylerinin anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir.<sup>17</sup> Jacobi ve Tsao da yayınladıkları sistematik derlemede aynı şekilde HD hastalarında plazma ADMA düzeylerinin PD hastalarına göre daha yüksek olduğunu ve bunun kısmen daha iyi korunmuş rezidüel böbrek fonksiyonlarına bağlı olduğunu vurgulamışlardır.<sup>18</sup> Bu çalışmaların yanında HD uygulanan olgularda ADMA düzeylerinin PD uygulanan hastalardan düşük olduğunu ortaya koyan çalışmalar da vardır.<sup>19</sup> Bu durum, uygulanan HD'nin etkinliği, kullanılan membranın ADMA klirensi ve özellikle hastaların rezidüel renal fonksiyonlarının ortaya çıkan sonuçları etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Ultrasonografik yöntemle ölçülen K-İMK ateroskleroz varlığı ve yaygınlığını değerlendirmede kullanılan ucuz, kolay uygulanan, tekrarlanabilir ve noninvaziv bir göstergedir.<sup>20-22</sup> K-İMK'nin HD hastalarında aterosklerozun erken bir göstergesi olmakla birlikte sol ventrikül konsantrik hipertrofisi ile ilişkili olduğu ve kardiyovasküler mortaliteyi de öngörebileceği belirtilmiştir.<sup>23</sup> Paul ve ark., 78 kronik böbrek yetersizliği olan hastayı inceledikleri çalışmalarında, KBH olan hastalarda HD'nin ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve diyalize alınan hastaların diyalize alınmamış hastalara göre daha yüksek K-İMK değerlerine sahip olduklarını belirtmişlerdir.<sup>20</sup> Biz de çalışmamızın sonucunda, RRT uygulanan grupta K-İMK değerlerinin prediyaliz grubuna göre daha yüksek olduğunu saptadık. Bu sonuç, diyaliz tedavisinin KBH sürecinde ateroskleroz gelişimini istenilen ölçüde yavaşlatamadığını düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızda K-İMK değerleri açısından HD ve PD gibi farklı diyaliz yöntemi uygulanmasının herhangi bir fark yaratmadığını saptadık. Bu da bize uygulanan diyaliz yönteminin HD ya da PD olmasının ateroskleroz gelişimi açısından herhangi bir farklılık ortaya koymadığını düşündürmektedir.

ADMA düzeyleri ile K-İMK arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar incelendiğinde Riccioni ve ark., yaşlı bireylerde ADMA değerleriyle ateroskleroz ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında, yüksek ADMA düzeyleri ile K-İMK ile değerlendirilen karotid ate-



roskleroz arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir.<sup>24</sup> Benzer şekilde Wang ve ark. ise 2018 yılında yaptıkları sistematik derleme ve metaanalizde, KBH'li hastalarda dolaşımdaki ADMA düzeylerinin aterosklerotik hastalıkların erken bir göstergesi olabilen K-İMK ile pozitif ilişkili olduğunu vurgulamışlardır.<sup>25</sup> Biz de çalışmamızda benzer sonuçlara ulaştık. KBH olan hastalarda ADMA düzeyleriyle K-İMK değerleri arasında pozitif doğrusal bir ilişki olduğunu saptadık. Ayrıca çalışmamızda KBH olanlarda ADMA düzeylerinin IL-6 düzeyleri ile de pozitif doğrusal bir ilişkisi olduğunu saptadık. Ek olarak IL-6 düzeyleri ile K-İMK arasında da pozitif doğrusal bir ilişkinin olması ve diyaliz tedavisi uyguladığımız grupta IL-6 düzeylerinin diyaliz uygulanmayan hastalara göre daha yüksek düzeyde saptanması IL-6 artışı ile kendini gösteren inflamasyon artışının KBH hastalarında gözlenen hızlanmış ateroskleroza önemli bir katkı sağlamış olabileceğini düşündürmektedir.

Son olarak çalışmamızda, K-İMK'nin ADMA dışında IL-6 ve sK<sub>r</sub> düzeyi ile doğrusal ilişki gösterdiğini ayrıca prediyaliz grubu ile karşılaştırıldığı diyaliz tedavisi uygulanan hasta grubumuzda sICAM-1 ve fibrinojenin anlamlılık sınırında, sVCAM-1 düzeyinin ise belirgin bir şekilde artmış olduğunu saptadık. İnflamasyon varlığında ICAM-1 ve VCAM-1 düzeylerinin arttığı ve ateroskleroz gelişimine katkıda bulunduğu, RRT uygulanan hastalarda adezyon moleküllerinin artışının malnütrisyona sıklığında ve KVH riskinde artış ile ilişkili bulunduğu daha önceden vurgulanmıştır.<sup>26,27</sup> ICAM-1 ve VCAM-1 gibi adezyon moleküllerinin çözünür formları (sICAM-1, sVCAM-1) ise endotel aktivasyonunun ve ateroskleroz gelişiminin erken göstergeleri olarak kabul edilmektedir.<sup>27</sup> Bulgularımıza benzer şekilde KBH olan hastalarda VCAM-1 ve ICAM-1 düzeyleri anlamlı olarak yüksek olduğu ayrıca sVCAM-1 ve sICAM-1 düzeylerinin böbrek hastalığı evresi ile pozitif doğrusal ilişkili olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>26</sup> Aterosklerotik hastalığa bağlı kardiyovasküler olay insidansı ve mortalitenin değerlendirildiği 112 HD hastasının incelendiği bir diğer çalışmada ise K-İMK, ICAM-1 ve VCAM-1 ile tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler

morbidite-mortalite arasında anlamlı ilişki olduğu gözlenmiştir.<sup>27</sup> Bu durum hastalarımızda K-İMK artışı ile kendini gösteren hızlanmış ateroskleroz varlığının artmış inflamasyon ile de ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

## SONUÇ

Bu çalışmada, prediyaliz evrede olan veya diyaliz tedavisi uygulanmakta olan son dönem kronik böbrek hastalarında, KBH'nin erken evrelerinden itibaren ortaya çıktığı bilinen ateroskleroz sürecinin diyaliz tedavisi evresinde de devam ettiği, hastalardaki ateroskleroz gelişiminde geleneksel risk faktörlerinin yanı sıra artmış ADMA düzeyleri ve inflamasyon artışı gibi yeni risk faktörlerinin etkili olduğu ve PD tedavisinin ADMA temizleme gücünün HD tedavisine göre daha yüksek olabileceği saptanmıştır. KBH sürecinde gözlenen erken ve hızlı ateroskleroz gelişiminin ve buna bağlı yüksek morbidite-mortalitenin aterosklerozun bağımsız ve değiştirilebilir göstergeleri olan plazma ADMA düzeyleri ve inflamasyon sürecine yönelik koruyucu-düzeltilici müdahalelerin diyaliz tedavisi endikasyonunun oluşmadığı erken dönemde uygulanabilmesi durumunda yavaşlatılabileceğini ve/veya engellenebileceğini düşündürmektedir.

### Finansal Kaynak

Bu araştırma, Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi tarafından (Proje no: 2012/77) desteklenmiştir.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Fatma Kesin Uzundere; **Tasarım:** Fatma Kesin Uzundere, Osman Uzundere; **Denetleme/Danışmanlık:** Sedat Üstündağ; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Fatma Kesin Uzundere, Osman Uzundere; **Analiz ve/veya Yorum:** Fatma Kesin Uzundere, Osman Uzundere, Sedat Üstündağ; **Kaynak Taraması:** Fatma Kesin Uzundere; **Makalenin Yazımı:** Fatma Kesin Uzundere, Osman Uzundere; **Eleştirel İnceleme:** Sedat Üstündağ; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Fatma Kesin Uzundere, Sedat Üstündağ; **Malzemeler:** Fatma Kesin Uzundere.

## KAYNAKLAR

1. USRDS [Internet]. [Cited: Aug 3, 2022]. Annual Data Report. Available from: [\[Link\]](#)
2. De Nicola L, Zoccali C. Chronic kidney disease prevalence in the general population: heterogeneity and concerns. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(3):331-5. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
3. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N, Koçyiğit İ. Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon. Ankara: Miki Matbaacılık; 2021. [\[Link\]](#)
4. Provenzano M, Coppolino G, Faga T, Garofalo C, Serra R, Andreucci M. Epidemiology of cardiovascular risk in chronic kidney disease patients: the real silent killer. *Rev Cardiovasc Med*. 2019;20(4):209-20. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Iwai T, Kataoka Y, Otsuka F, Asaumi Y, Nicholls SJ, Noguchi T, et al. Chronic kidney disease and coronary atherosclerosis: evidences from intravascular imaging. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2019;17(10):707-16. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
6. Wojtaszek E, Oldakowska-Jedynak U, Kwiatkowska M, Glogowski T, Malyszko J. Uremic toxins, oxidative stress, atherosclerosis in chronic kidney disease, and kidney transplantation. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:6651367. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
7. Laffin LJ, Bakris GL. Intersection between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23:117. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
8. Kendrick J, Chonchol MB. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008;4(12):672-81. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
9. Ashokachakkaravarthy K, Rajappa M, Parameswaran S, Satheesh S, Priyadarshini G, Mohan Raj PS, et al. Asymmetric dimethylarginine and angiotensin-like protein-2 are independent predictors of cardiovascular risk in pre-dialysis non-diabetic chronic kidney disease patients. *Int Urol Nephrol*. 2020;52(7):1321-8. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
10. Alpoim PN, Sousa LP, Mota AP, Rios DR, Dusse LM. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in cardiovascular and renal disease. *Clin Chim Acta*. 2015;440:36-9. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
11. Sitar ME. Asymmetric dimethylarginine and its relation as a biomarker in nephrologic diseases. *Biomark Insights*. 2016;11:131-7. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
12. Liu X, Xu X, Shang R, Chen Y. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as an important risk factor for the increased cardiovascular diseases and heart failure in chronic kidney disease. *Nitric Oxide*. 2018;78:113-20. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
13. Ye J, Dai Y, Mao H, Zheng W, Zhang J. Prognostic value of asymmetric dimethylarginine in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Nitric Oxide*. 2021;109-110:50-6. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Shafi T, Hostetter TH, Meyer TW, Hwang S, Hai X, Melamed ML, et al. Serum asymmetric and symmetric dimethylarginine and morbidity and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(1):48-58. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
15. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. Zhou S, Zhu Q, Li X, Chen C, Liu J, Ye Y, et al. Asymmetric dimethylarginine and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:44692. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
17. Bentli R, Taskapan H, Taskapan MC, Dogan A. Serum asymmetric-dimethylarginine, apelin and NT-pro BNP levels in dialysis patients. *Niger J Clin Pract*. 2020;23(11):1542-7. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Jacobi J, Tsao PS. Asymmetrical dimethylarginine in renal disease: limits of variation or variation limits? A systematic review. *Am J Nephrol*. 2008;28(2):224-37. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
19. Uzun H, Konukoglu D, Besler M, Erdenen F, Sezgin C, Muderrisoglu C. The effects of renal replacement therapy on plasma, asymmetric dimethylarginine, nitric oxide and C-reactive protein levels. *Clin Invest Med*. 2008;31(1):E1-7. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
20. Paul J, Dasgupta S, Ghosh MK. Carotid artery intima media thickness as a surrogate marker of atherosclerosis in patient with chronic renal failure on hemodialysis. *N Am J Med Sci*. 2012;4(2):77-80. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
21. Polak JF, O'Leary DH. Carotid intima-media thickness as surrogate for and predictor of CVD. *Glob Heart*. 2016;11(3):295-312.e3. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Liu D, Du C, Shao W, Ma G. Diagnostic role of carotid intima-media thickness for coronary artery disease: a meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2020;2020:9879463. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
23. Ascioglu E, Velioglu A, Arıkan H, Koc M, Tuğlular S, Ozener C. Baseline carotid intima-media thickness is associated with cardiovascular morbidity and mortality in peritoneal dialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2021;25(6):962-9. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Riccioni G, Scotti L, D'Orazio N, Gallina S, Speziale G, Speranza L, et al. ADMA/SDMA in elderly subjects with asymptomatic carotid atherosclerosis: values and site-specific association. *Int J Mol Sci*. 2014;15(4):6391-8. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
25. Wang F, Xiong R, Feng S, Lu X, Li H, Wang S. Association of circulating levels of ADMA with carotid intima-media thickness in patients with ckd: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Blood Press Res*. 2018;43(1):25-33. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Attalah MF, Adel LA, Fahmy DE. Diagnostic and prognostic values of adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and C-reactive protein in Egyptian patients with chronic kidney disease. *Egypt J Immunol*. 2011;18(2):59-66. [\[PubMed\]](#)
27. Papagianni A, Dovas S, Bantis C, Belechri AM, Kalovoulos M, Dimitriadis C, et al. Carotid atherosclerosis and endothelial cell adhesion molecules as predictors of long-term outcome in chronic hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2008;28(2):265-74. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)