



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BÖBREK NAKİLLİ HASTALARDA GELENEKSEL VE GELENEKSEL
OLMAYAN KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİNİN FETUIN-A
İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nizameddin KOCA

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2011



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BÖBREK NAKİLLİ HASTALARDA GELENEKSEL VE GELENEKSEL
OLMAYAN KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİNİN FETUIN-A
İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nizameddin KOCA

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2011



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BÖBREK NAKİLLİ HASTALARDA GELENEKSEL VE GELENEKSEL
OLMAYAN KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİNİN FETUIN-A İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Nizameddin KOCA

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Prof. Dr. Alparslan ERSOY

BURSA – 2011

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Gereç Ve Yöntem	14
Bulgular	18
Tartışma Ve Sonuç	27
Kaynaklar	35
Teşekkür	41
Özgeçmiş	42

ÖZET

Börek nakli (BN) alıcılarında ölüme en çok kardiyovasküler (KV) hastalıklar sebep olmaktadır. BN sonrasında görülen KV hastalıkların patofizyolojisinde vasküler kalsifikasyon (VK) önemli yer tutmaktadır. VK'a giden endotel disfonksiyonu ile başlayan süreçte inflamasyon belirteçleri ile ilişkili geleneksel olmayan risk faktörlerinin önemli rolü olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda BN sonrası KV mortaliteye neden olan geleneksel ve geleneksel olmayan risk faktörlerini, VK'un belirleyicilerinden biri olan serum fetuin-A düzeyi ile KV risk faktörleri arasındaki korelasyonu transplant ve sağlıklı popülasyonda karşılaştırdık. Ayrıca BN alıcılarında normal ve düşük fetuin-A düzeylerinin diğer risk faktörlerini nasıl etkilediğini inceledik.

Çalışmaya 62 BN alıcısı ve 27 sağlıklı erişkin dâhil edildi. Katılımcılardan anamnestik bilgiler alındı. Tam bir fizik muayene ve antropometrik ölçümler yapıldı. Laboratuvar tetkikleri için kan alınarak serumları ayrıldıktan sonra uygun saklama koşullarında saklandı. BN alıcılarına ayrıca ekokardiyografik inceleme, arteriyel sertlik (AS) ve kemik mineral dansitesi ölçümleri yapıldı.

Transplant grubunun yaş ortalaması 37.8 ± 1.39 yıl, sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması 37.7 ± 1.9 yıl idi. Grupların cinsiyet dağılımı, yaş ortalaması, sigara kullanımı, ailede hipertansiyon (HT), diyabet (DM), koroner arter hastalığı (KAH) ve obezite varlığı benzerdi. Transplant grubunda sağlıklı kontrollere göre HT, DM'lu kişi sayısı daha fazla, sistolik ve diyastolik kan basıncı (SKB ve DKB) ölçümleri daha yüksekti. Bel/ kalça oranı daha fazla olmasına rağmen vücut kitle indeksleri (BMI) benzerdi. Transplant grubunun böbrek fonksiyonları normal laboratuvar sınırında olmasına rağmen sağlıklı kontrollere göre daha bozuktu. Trigliserid düzeyi anlamlı yüksek olan BN alıcılarında diğer lipid parametreleri sağlıklı gruba benzerdi. Serum fetuin-A ve hsCRP düzeyi transplantedelerde kontrol grubundan anlamlı yüksekti.

Fetuin-A düzeyi normal olan BN alıcılarının yaş ortalaması 37.9 ± 1.8 yıl, düşük olanların yaş ortalaması 37.7 ± 2.1 yıl idi. Grupların cinsiyet dağılımları, yaş ortalamaları, SKB, DKB ölçümleri, bel/ kalça oranları, diyaliz

ve nakil süreleri, donör özellikleri, sigara kullanan, HT, DM, KAH olan ve aile hikayesi olan birey sayıları benzerdi. Grupların kullandıkları immünsupresif, antihipertansif kombinasyonları, kalsiyum metabolizmasına etkili ilaçlar ve statin kullanım oranları benzerdi. Böbrek fonksiyonları, lipid ve kalsiyum metabolizması tetkikleri arasında fark yoktu. PTH düzeyleri, fetuin-A düzeyi normal olan grupta anlamlı yüksekti. İnflamasyon ve oksidatif stress belirteçlerinin serum düzeyleri farklı değildi. Büyük ve küçük damar elastikiyet indeksleri ve sol ventrikül hipertrofisi oranları benzerdi.

Transplant grubunda serum fetuin-A düzeyi ile kreatinin düzeyi arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($p<0.05$, $r=0.312$). Sağlıklı kontrollerde serum fetuin-A düzeyi yaş ($p<0.05$, $r=0.393$), açlık kan şekeri ($p<0.05$, $r=0.4$) ve HDL düzeyi ile ($p<0.01$, $r=0.549$) ilişkili bulundu.

BN ile değişen ve devam eden KV risk faktörlerini değerlendirdiğimiz, patofizyolojideki yeri nedeni ile serum fetuin-A düzeyi ile ilişkisini irdelediğimiz bu çalışmamızda BN sonrasında birçok KV risk faktörünün düzeldiğini ancak sublinik inflamasyon belirteçlerinin hâlâ sağlıklı popülasyondan yüksek düzeylerde olduğunu gözlemledik. Serum fetuin-A düzeyi ile inflamasyon ve oksidatif stres belirteçleri ve AS parametreleri arasında bir ilişki olmadığını saptadık. KV hastalık fizyopatolojisinde önemli yeri olan geleneksel olmayan risk faktörlerinin geniş hasta ve sağlıklı kontroller arasında karşılaştırılması altta yatan iltihabi sürecin anlaşılmasını sağlayarak BN sonrası sağ kalım süresinin artışına katkıda bulunabilir.

Anahtar kelimeler: Böbrek nakli, kardiyovasküler risk faktörleri, fetuin-A, inflamasyon, vasküler kalsifikasyon.

SUMMARY

The Evaluation of the Relationship between Fetuin-A and Traditional and Non-Traditional Cardiovascular Risk Factors in Kidney Transplantation Recipients

Cardiovascular (CV) diseases are the most common cause of death in kidney transplantation (KT) recipient. Vascular calcification (VC) occupies an important place in pathophysiology of CV diseases after KT. Non-traditional risk factors that associated with inflammatory markers have an important role in VC which starts with endothelial dysfunction. In our study, we compared traditional and non-traditional CV risk factors that cause CV mortality and correlation of serum fetuin-A levels which is one of the decisive of VC with CV risk factors between KT recipients and healthy volunteers. Additionally, we examined the effect of normal and low serum fetuin-A levels on other risk factors in KT recipients.

Sixty-two KT recipient and 27 healthy volunteers were included in the study. Anamnestic information retrieved from all participants. A complete physical examination and anthropometric measurements were obtained. Blood samples were stored in appropriate condition after centrifuged. Echocardiography, bone mineral density (BMD) and arterial stiffness (AS) measurements were performed to KT recipients.

Mean age in transplant and healthy volunteers were 37.8 ± 1.39 and 37.7 ± 1.9 years, respectively. Sex distribution, mean age, smoking history, family history of hypertension (HT), diabetes (DM), coronary artery disease (CAD) and obesity were similar. Number of hypertensive and diabetic patient was much more and systolic and diastolic blood pressures (SBP, DBP) were higher in transplant group. Although, waist/hip ratio was higher in transplanted group, body mass indexes (BMI) were similar. Although, kidney functions were within normal range in KT recipients it was still higher than healthy volunteers. Except triglyceride levels which are higher in KT group

lipid parameters were similar. Serum fetuin-A and hsCRP levels were significantly high in KT group.

KT recipients mean age for low and normal fetuin-A levels were 37.9 ± 1.8 and 37.7 ± 2.1 years, respectively. Sex distribution, mean age, SBP, DBP measurements, waist/ hip ratio, dialysis and transplantation durations, donor features, smoking, HT, DM, CAD history and family histories were similar. Immunosuppressive, antihypertensive combinations, statin and calcimimetic drug usage of the groups were similar. No differences were noted in kidney function, lipid and calcium metabolism studies between the groups. Parathormone levels were high in normal fetuin group. Serum inflammation and oxidative stress marker levels, large and small vascular elasticity indexes and left ventricular hypertrophy rates were similar.

There was a positive correlation between serum fetuin-A and creatinine levels ($p < 0.05$, $r = 0.312$). In healthy volunteers, there was a relationship between serum fetuin-A levels and age ($p < 0.05$, $r = 0.393$), fasting blood glucose ($p < 0.05$, $r = 0.4$) and HDL levels ($p < 0.01$, $r = 0.549$).

We evaluated the effect of KT on CV risk factors and relationship of serum fetuin-A levels with CV risk factors by its place in pathophysiology in this study and we observed that although many CV risk factors improved after KT subclinical inflammation markers were still higher than healthy volunteers. We found no relationship between serum fetuin-A levels and inflammatory, oxidative stress markers and AS parameters. Comparison of non-traditional risk factors that have an important place on CV illness pathophysiology in large transplanted and healthy volunteer population may contribute to increased survival after KT by understanding underlying inflammatory process.

Key words: Kidney transplantation, cardiovascular risk factors, fetuin-A, inflammation, vascular calcification.

GİRİŞ

Kronik Böbrek Yetmezliği

Altta yatan sebep ne olursa olsun en az 3 ay süreyle glomerül filtrasyon hızının (GFH) $<60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ 'nin altına inmesi ve/veya objektif böbrek hasarı varlığında kronik böbrek yetmezliğinden (KBY) söz edilebilir. DOQI (dialysis outcome quality index) sınıflamasına göre GFH'nin $15 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ 'den az olması son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olarak sınıflandırılır ve renal replasman tedavilerinin (RRT) uygulanması için sınır olarak kabul edilir (Tablo-1) (1). Türkiye'de 2007 yılında Erek ve ark. (2) yaptıkları prevalans çalışmasında RRT gerektiren SDBY prevalansını 709 kişi/milyon nüfus (pmp) olarak saptamıştır. RRT yöntemlerinden hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) ve böbrek naklinin (BN) sırasıyla %75.7, %10.2 ve %14 oranlarında uygulandığını bildirmişlerdir.

Tablo-1: NKF-K/DOQI sınıflandırmasına göre KBH evreleri.

Evre	GFR	Tanım
1	≥ 90	Normal yada yüksek GFH'li böbrek hasarı
2	60-89	Hafif azalmış GFH'li böbrek hasarı
3	30-59	Orta azalmış GFH'li böbrek hasarı
4	15-29	Ağır azalmış GFH'li böbrek hasarı
5	<15 veya diyaliz	SDBY

GFH: glomerül filtrasyon hızı, SDBY: son dönem böbrek yetmezliği

KBY'nin nedenleri ülkeden ülkeye, ırk ve cinsiyete bağlı olarak değişmekte olup ülkemizde en sık nedenler diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve kronik glomerülo nefritlerdir (Tablo-2).

Tablo-2: Amerika ve Türkiye'deki SDBY nedenleri.

Etyoloji	Amerika (%)	Türkiye (%)
Diyabetik Nefropati	37.4 - 43	25.3
Hipertansiyon	26.9	17.2
Primer glomerülonefrit	11.0	13.4
Kistik ve Herediter	3.5	3.9
Nefrolityazis/ obstrüktif	1.2	5.8
Kronik interstisyel nefrit	3.3	4.1
Diğer durumlar	12.3	6.8
Nedeni bilinmeyenler	4.4	23.6

RRT alan hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni KV hastalıklar olup, tüm ölümlerin yaklaşık %50'sinden sorumludur. Erişkin SDBY hastalarında KV hastalık mortalitesi genel popülasyona kıyasla 20 ile 30 kat daha yüksektir (3). HD ve PD hastalarında koroner arter hastalığı (KAH) prevalansı %40'ların üzerindedir (4). KBH evrelerine göre KV risk oranları Tablo-3'de belirtilmiştir (5).

Tablo-3: Kronik böbrek yetmezliği evrelerine göre kardiyovasküler risk.

KBH Evresi	KV risk (kat)
1	Proteinüri derecesine bağlı
2	1.5
3	2 ila 4
4	4 ila 10
5	10 ila 50
SDBY	20 ila 1000

SDBY: son dönem böbrek yetmezliği

Ateroskleroz ve çoğu KV risk faktörü sessiz bir gelişim gösterir. Bu risk faktörlerinin erken tanınması ve yüksek riskli bireylerin belirlenmesi KV mortalitenin azalmasına katkıda bulunabilir. KBY'nde KV risk açısından geleneksel [ileri yaş, erkek cinsiyet, düşük HDL kolesterol, DM, sigara, ırk, aile öyküsü, sol ventrikül hipertrofisi (LVH), diyaliz süresi, HT, artmış LDL

kolesterol, menapoz, fiziksel inaktivite] ve geleneksel olmayan [albüminüri, homosisteinemi, lipoprotein A ve apolipoprotein A izoformları, lipoprotein artıkları, anemi, anormal kalsiyum (Ca)/ fosfor (P) metabolizması, ekstraselüler sıvı volüm fazlalığı, elektrolit dengesizlikleri, oksidatif stres, inflamasyon -C-reaktif protein-, malnütrisyon, trombojenik faktörler, uyku bozuklukları, nitrik oksit (NO) / endotelin dengesinde değişim) risk faktörleri tanımlanmıştır (6).

KV komplikasyonlara sebep olduğu düşünülen, zaman zaman birbirleri ile ilişki içerisinde olan mekanizmalardan bazılarına aşağıda yer verilmiştir:

Hipertansiyon

KBY hastalarında KV hastalık açısından tek başına güçlü bir risk faktörüdür. Sodyum retansiyonu ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistem (RAAS) aktivasyonunun KBY hastalarında artmış kan basıncından sorumlu mekanizma olduğu kabul edilmektedir (7). KBY'li hastalarda katekolamin düzeyleri ve sempatik sinir sistemi aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (8). HT KBY hastalarında LVH'ni uyararak dokunun oksijen ihtiyacını artırırken koroner perfüzyonun bozulmasına neden olur (9). Bu nedenle diyaliz hastalarında LVH de HT gibi kardiyak mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür. RRT alan olgularda LVH'nin görülme sıklığının %75 civarında olduğu gözlenmiştir (10). Başka bir çalışmada evre 3-4 KBH'lı hastalarda bazal LVH görülme sıklığı %67 oranında saptanırken izlemde bu oranın %89'a çıktığı gösterilmiştir (11). BN sonrasında arteriyel sertlikte (AS) belirgin iyileşme izlenirken remodeling ile karakterli LVH üzerine olumlu etkisi saptanamamıştır (12).

Endotel ve Nitrik Oksit

Vasküler hemostazın ana belirleyicisi olan endotel endokrin, otokrin, parakrin özellikleri olan, arteriyel tonus, fibrinoliz, hücre büyümesi ve

inflamasyon üzerine etkileri ile dinamik bir organdır (13). Böbrek yetmezliğinin erken evrelerinden itibaren hemodinamik ve biyokimyasal parametrelerdeki bozulmaya bağlı olarak endotel disfonksiyonu, gözlenmeye başlar. Endotel disfonksiyonu kısmen geri dönüşümlüdür ve aterosklerotik süreçlerin en temel başlangıç basamağını oluşturur.

Endotel bağımlı vazodilatasyonun esas mediatörü nitrik oksit (NO) endotel yerleşimli nitrik oksit sentaz (eNOS) enziminin etkisi ile arjinden üretilerek damar düz kas hücrelerinde guanilat siklaz aktivasyonu ile gevşemeye sebep olur (14). NO endotel kaynaklı olan vazokonstriktörlerin (anjiyotensin-II, endotelin) etkilerine karşı koyar, trombosit adezyon ve agregasyonunu, lökosit adezyon ve infiltrasyonunu ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu engeller. Endotel disfonksiyonu en belirgin olarak NO üretiminde azalma nedeniyle vazodilatasyonda azalma ile karakterizedir. Disfonksiyone endotel proinflamatuvar, proliferatif ve prokoagulan ortam yaratmaktadır (15). Aterosklerotik geri dönüşümsüz yapısal değişiklikler gelişmemişken bile gözlenebildiğinden aterojenezin öncül basamağı olarak kabul edilir (16).

Asimetrik dimetil arjinin (ADMA) NO sentazın kompetitif inhibitörüdür. Potansiyel olarak bütün hücrelerde üretilmesine karşın sıklıkla kalp, endotel ve düz kas hücrelerinde sentezlenir (17). Aterosklerozun en kuvvetli belirteci olarak kabul edilmektedir (18). Plazma ADMA konsantrasyonundaki artışın ateroskleroz ve endotel disfonksiyonunun yanısıra SDBY hastalarında KV komplikasyon ve mortalite riskini de öngörebileceği belirtilmektedir (19). GFH ile ters orantılı olan ADMA'nın SDBY'ne gidiş ve mortalite açısından bağımsız risk faktörü olduğu da raporlanmıştır (20).

Dislipidemi, Inflamasyon ve Oksidatif Stres

KBH görülen dislipidemi de böbrek yetmezliğindeki inflamasyon sürecine katılır. Böbrek yetmezliğinde görülen lipid değişiklikleri ve bunların

renal disfonksiyon ve inflamasyon süreci ile ilişkisi tablo-4'te sunulmuştur (21).

Tablo-4: Böbrek yetmezliği ve inflamasyonun lipoprotein ve endotelial yapı/fonksiyon üzerine etkisi.

Lipoprotein	Etkileri
HDL	<p><u><i>Böbrek yetmezliğinin etkileri:</i></u> Azalmış Apo A-I sentezi, azalmış LCAT aktivitesi, artmış Apo C-III, artmış trigliseritler, azalmış olgun HDL seviyeleri</p> <p><u><i>Inflamasyonun etkileri:</i></u> Apo A-I'in serum amiloid A ile replase edilmesi, azalmış olgun HDL seviyeleri; azalmış paroksinaz ve AHH aktivitesi, endotelin sitokinlere karşı koruma kabiliyetinde azalma, okside LDL'yi düşürme kabiliyetinin azalması</p>
Kalıntılar	<p><u><i>Böbrek yetmezliğinin etkileri:</i></u> Artmış apo C-III, azalmış klirens; vazokonstrüksiyonu indüklemesi için damar duvarı ile etkileşim</p>
LDL	<p><u><i>Böbrek yetmezliğinin etkileri:</i></u> Düşük yoğunluklu aterosjenik LDL'nin birikimi, anjiotensin II yükselmesi ve AT1 reseptör upregülasyonu ile sonuçlanır</p> <p>Renin-angiotensin sistem aktivasyonu, süperoksit üretimini arttıran NAD(P)H oksidaz, ksantine oksidaz vb. stimülasyonu, IL-6 ve diğer sitokinlerin ve PAI-1 gen ekspresyonunu arttırması ve artmış süperoksit nitrik oksit biyoyararlanımını bozarak endotelial disfonksiyona, vasküler remodelinge ve hipertansiyona sebep olur</p>

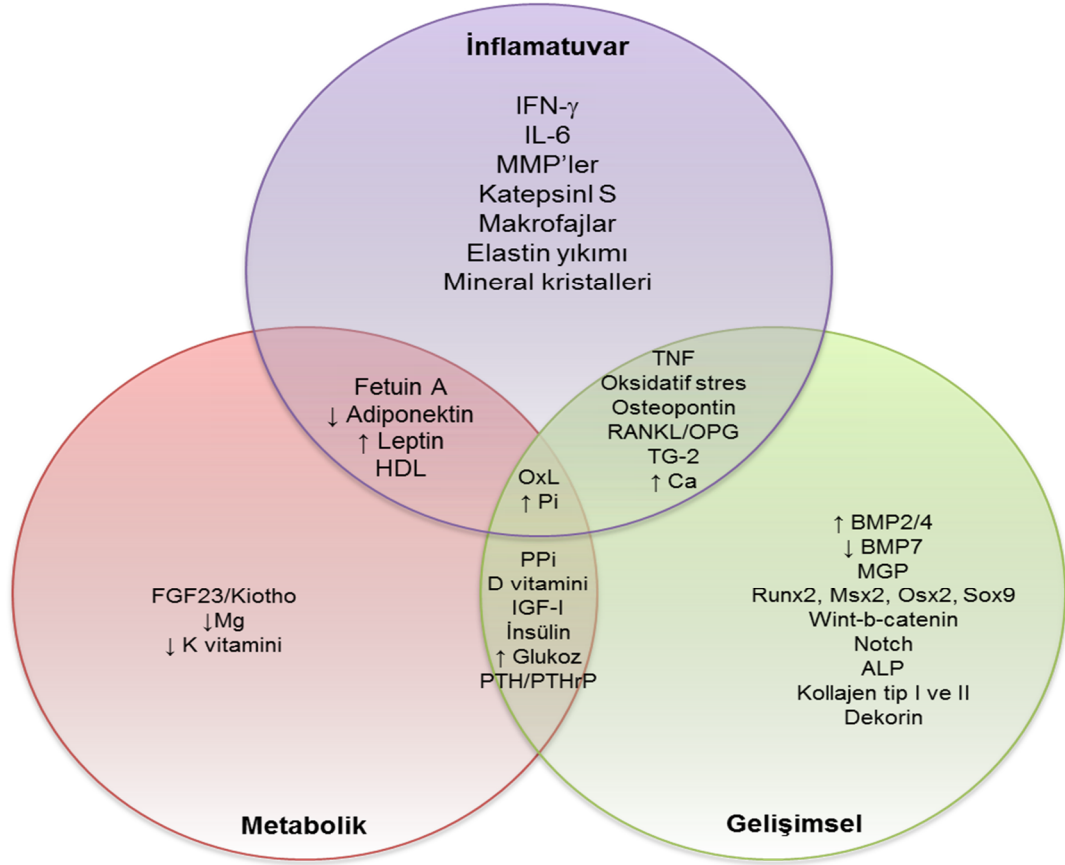
HDL: high-density lipoprotein; Apo: apolipoprotein; LACT: lecithin cholesterol ester transferase; AHH: aryl hydrocarbon hydrolase; LDL: low-density lipoprotein; AT: angiotensinogen; PAI-1: plasminogen activator inhibitor 1

Vasküler Kalsifikasyon

AS arteriyel elastikiyet kaybı sonucu oluşur (22). AS'in; endotel disfonksiyonu, matriks metalloproteinazlarının salınımı, medial kalsifikasyon

ve proteoglikan yapısında değişme gibi çeşitli mekanizmalarla geliştiği ileri sürölmektedir (23). AS artışının ana belirleyicileri kan basıncı ve yaşıdır.

KBH'nda valvöler hastalıklar daha sık görülür ve ateroskleroz hızlanmıştır (24). KBY hastalarında (GFH: 33 mL/dk) sağlıklı kontrollere göre daha yüksek oranda (%40 vs. %13) koroner arter kalsifikasyonu olduğu raporlanmıştır (25). DM ve yaş artışı ile birlikte daha çok medial kalsifikasyon gözlenirken aterosklerozda intimal kalsifikasyon göröldüğü, SDBY'li hastalarda her iki kalsifikasyon türünün birlikte görölebileceği bildirilmiştir (26-28). Vasküler kalsifikasyon (VK) ile ateroskleroz benzer mekanizmalar ile oluşmaktadır (29, 30).



Şekil-1: Vasküler kalsifikasyonu düzenleyen mekanizmalar.

Yapılan çalışmalarda fetuin-A düşüklüğü, IL-6 ve CRP yüksekliği durumunda AS'in hızlandığı gösterilmiştir (31).

Şekil 2' de VK için 4 farklı mekanizma gösterilmiştir:

Birinci yol: VK inhibitörlerinin kaybı söz konusudur. Bilinen VK inhibitörleri matriks Gla protein (MGP), osteoprotegerin (OPG), fetuin-A (α -2-Heremans-Schmid glycoprotein, AHSN) ve pirofosfattır. İnhibitör eksikliği spontan olarak VK'a ve mortalite artışına yol açar (32, 33).

MGP: Ca, P iyonları ve hidroksiapatit kristalleri için artmış afiniteye sahip gücre dışı matriks proteindir. Kalsifiye arterlerde normal damar media tabakasının düz kas hücreleri tarafından eksprese edildiğinden daha az oranda eksprese edildiği saptanmıştır. Miyokard infarktüsü riski ile MGP gen polimorfizmi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (34).

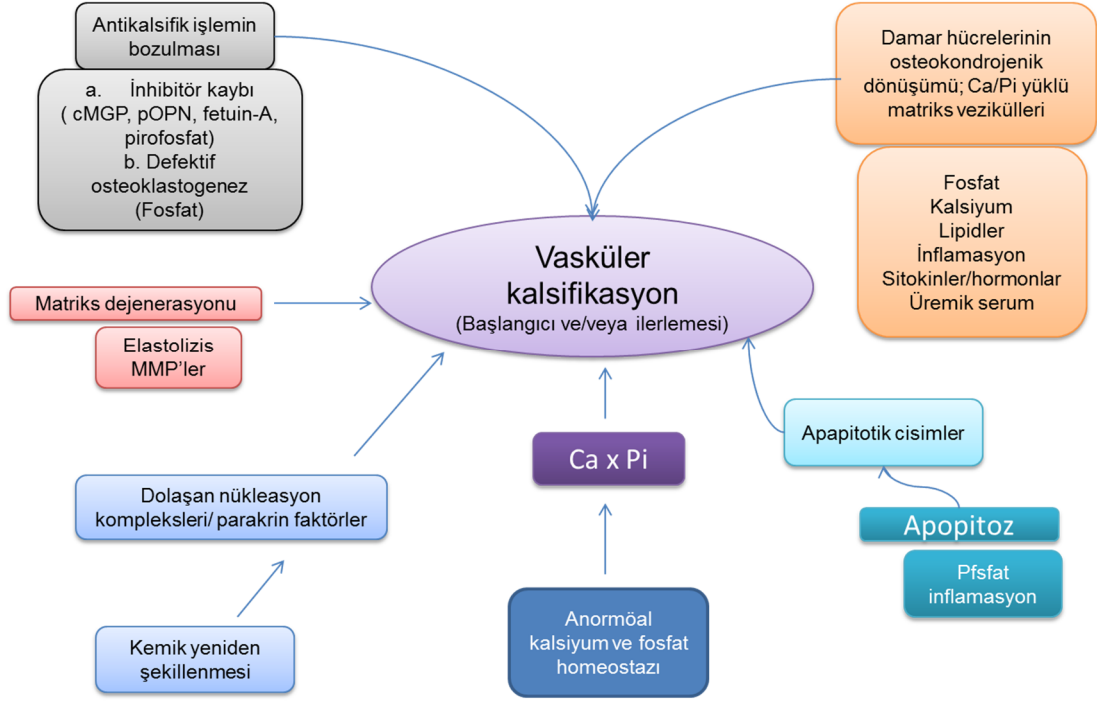
OPG: KV sistem, akciğer, böbrek ve immun sistem aracılığı ile üretilir (35). OPG eksikliği olan sıçan modellerinde ciddi osteoporoz, medial arter kalsifikasyonun geliştiği ve sorumlu genin onarılması ile bu tabloların tamamıyla engellendiği gösterilmiştir (36). Yapılan çalışmalarda serum OPG düzeyinin koroner arter hastalığı (KAH) ile ilişkili olduğu ve aterosklerozun ilerlemesi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösterilmiştir (37, 38).

Fetuin-A: Plazmadaki apatit kristallerinin yapımını ve damar duvarına çökmesini engelleyerek VK önleyen bir glikoproteindir. Vasküler kalsifikasyon için yüksek risk grubunda bulunan böbrek yetersizliği olan bireylerde fetuin-A düzeyinin çok düşük olduğu, HD hastalarında fetuin-A düzeylerindeki azalmanın KV hastalığıdaki artış ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (39, 40).

İkinci yol: Kalsifiye olan vasküler lezyonlarda osteopontin, osteokalsin, kemik morfogenetik protein-2 (BMP-2) gibi kemik yapımını uyarıcı moleküllerin varlığında kemik ve kartilaj formasyonu gelişebilir (41, 42). Vasküler media hücrelerinde invitro farklı koşullar altında kemik ve kartilaj benzeri fenotipik değişiklikler ve kalsifikasyon gelişebildiği gösterilmiştir (43, 44).

Üçüncü yol: Postmenopozal osteoporotik kadınlarda kemik döngüsü sırasında dolaşıma salınan nükleasyonel komplekslerinin VK ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (45).

Dördüncü yol: Hücre ölümü gibi nekroz ve apoptoz debrislerinin yaygın olduğu durumlarda artan Ca ve P apatit nükleasyon ve kristal gelişimine katkıda bulunarak VK gelişimine neden olur.



Şekil-2: Vasküler kalsifikasyon mekanizmaları

Hiperfosfatemi ve üremik serumdaki diğer faktörler (LDL, TNF-a, kalsitriol, kolagen I, TGF-1 α , 25-hidroksikolesterol ve ileri glikozilasyon son ürünleri –AGE-) vasküler düz kas hücrelerinin osteogenik transformasyonunu stimüle ederek üremik VK gelişimine katkıda bulunurlar. Vasküler duvardaki hücre ölümü Ca ve P'a karşı hücre permeabilitesini artırarak VK'ü başlatabilir ve distrofik kalsifikasyon oluşmasını kolaylaştırabilirler (46).

Kronik hacim yüklenmesi, HT nedeni ile RAAS'nin aşırı aktivasyonu sonucu oluşan kronik vasküler hasar; damar düz kas hücre proliferasyonuna, medial hiperplaziye, artmış damar duvar gerilimine ve osteoblast benzeri hücrelerin damar duvarında birikerek VK gelişmesine neden olabilir (47).

Arteriyel Sertlik

Kardiyak kasılma ile tüm vücut arter duvarlarında oluşan basınç dalgası arterlerin yapısı ve kalbe uzaklıklarına bağlı olarak vücudun çeşitli bölgelerindeki arterlere farklı hız, genlik ve formlarda ulaşır. Bu dalganın yayılım hızı AS'in bir ölçütü olan nabız dalga hızıdır (PWV). Hız ne kadar yüksek ise sertlik o kadar fazla ve arteriyel genişleyebilme kabiliyeti (distensibilite) o kadar zayıftır. Distensibilite belirli çapta oluşan basınç değişikliğine cevap olarak gelişen rölatif çap / hacim değişikliği olarak tanımlanabilir. Elastisite distensibilitenin kantitatif ölçümüdür. Sertlik ise distensibilite kavramına anlamca zıt non-spesifik bir kavramdır. Diyalizin distensibilite üzerine olumlu etkisi gösterilememiş olup arter fonksiyonunun zaman içerisinde kötüleşmesi yapısal vasküler değişikliklerin kalıcı olabileceğini düşündürmüştür.

Nabız basıncı sol ventrikül ejeksiyonu ile oluşup arter duvarının elastik ve geometrik özelliklerine ve kanın yoğunluğuna bağlı bir hız ile arteriyel sisteme dağılır. AS değerlendirmede altın standart PWV ölçümüdür (22). PWV, arteriyel sistemde belli mesafeler arasında nabız dalgasının ilerleme hızıdır ve kalp hızı, yaş, cinsiyet ve kan basıncından etkilenir (48). PWV'nin major belirleyicileri arteriyel duvarın kalınlığı ve lümen çapı değişiklikleridir. Yapılan bir metaanalizde KV hastalık riski açısından değerlendirilen 20–90 yaşlar arasındaki katılımcılardan düşük risk grubunda PWV ortalama 8.86 m/sn (% 95 güven aralığı –CI-), orta risk grubunda 10.64 m/sn (% 95 CI) ve yüksek risk grubunda 14,9 m/sn (% 95 CI) olarak saptanmıştır (49). AS'in diğer bir ölçütü basınç ve akım dalgalarının eş zamanlı kaydı ile belirlenen empedanstır. AS'in ölçümü ve değerlendirilmesi için değişik cihazlarda PWV, nabız basıncı, empedans ve distensibilite dışında çok sayıda parametreler kullanılmaktadır. Ancak klinik kullanımda hiçbir parametrenin bir diğerine üstünlük sağladığı gösterilememiştir.

Kapasitif kompliyans (büyük arter elastisite indeksi, BAEI - C1) ve salınımsal kompliyans (küçük arter elastisite indeksi, KAEI - C2) basınç zaman eğrisinin diyastolik parçasının kontür analizlerinden elde edilmekte ve

arteriyel basınç dalgasının diyastolik özelliklerini yansıtmaktadırlar. C1'de azalmanın yani büyük arterlerdeki sertliğin artmasının SDBY'li hastalarda KV olayların ve mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (50). C1'de azalmanın KBY hastalarında KAH şiddeti ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Büyük arterlerde gelişen sertliğin arteriyel duvarda meydana gelen mekanik stres değişiklikleri ile ateroskleroza zemin oluşturduğu gösterilmiştir. AS ve elastisite ölçümleri farklı periferik arterlere uygulanan non-invaziv yarı otomatik aplanasyon tonometri yöntemleri ile daha duyarlı olarak yapılabilmektedir. Non-invaziv metodlar ile elde edilen parametreler erken KAH'ın varlığının ve yaygınlığının bağımsız göstergeleri olarak kullanılabilir.

KBY'nde VK, kronik volüm yükü, inflamasyon, endotel disfonksiyonu, oksidatif stres ve daha birçok nedene bağlı olarak AS'te artış görülebilir (51). KBY'li hastalarda AS, KV hastalığının kliniği ortaya çıkmadan oluşmaktadır (52). SDBY'li hastalar böbrek hastalığı olmayan grup ile karşılaştırıldığında makrovasküler komplikasyon prevalansının daha yüksek olduğu ve daha erken dönemde ortaya çıktığı saptanmıştır (53).

AS günümüzde KV bir risk faktörü olarak belirlendikten sonra, tedavi açısından da hedef bir parametre olmuştur (50).

Başarılı bir BN sonrası biyokimyasal, hematolojik parametrelerin iyileşmesi ve hacim kontrolü sağlanmasıyla KV risk faktörleri azaltılsa da KV mortalite nakil sonrası normal popülasyona göre hala yüksek seyretmektedir (54). Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında nakil sonrası mortalite ilk 2 yıl içinde 14 kat, takip eden yıllarda ise 4 kat daha yüksek olarak izlenmektedir (55). Nakil sonrası ilk iki yıl enfeksiyonlar, izleyen yıllarda ise KV nedenler en sık gözlenen mortalite nedenleridir. Bunun patogeneğinde hastaların BN olana kadar kazandıkları LVH, myokardiyal fibrozis, ciddi koroner ve diğer VK'lar, azalmış vasküler elastikiyet gibi geri dönüşümsüz patolojilere sahip olması yer alabilir. Ayrıca, başarılı bir nakil sonrasında DM varlığı, immunosüpresif ilaç kullanım gereksinimi, HT, sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonu, suboptimal graft fonksiyonu gibi faktörler de nakil sonrasında artmış KV komplikasyon riskine katkıda bulunmaktadır (56).

KBY hastalarında karotis intima media kalınlığı ve AS erken ateroskleroz ile ilişkilidir. Transplantasyon sonrası HT ile ilişkili olarak intima media kalınlığının normal gruba göre fazla olduğu da bilinmektedir. LVH üremik hastalarda mortalite açısından risk faktörüdür. Antihipertansif tedaviler ile arteriyel sistemin viskoelastik özelliklerinde ve septal hipertrofide iyileşme olduğu bilinmektedir.

BN sonrasında da PWV'nin normale dönebildiğini gösteren çalışmaların olması farklı metabolik parametrelerin de prognoz üzerine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Üremi oksidatif stres-antioksidatif sistem balansında bozulmaya, endotelial disfonksiyona ve inflamasyona da yol açmaktadır. Bu parametreler BN sonrası kısmen düzelmektedir. Ancak kullanılan immünosupresif ilaçlar, HT sıklığında artış gibi faktörler hâlâ etkili olabilmektedir. Kortikosteroid ve kalsinörin inhibitörlerinin (CNI) kullanımı BN alıcılarında osteopeni ve osteoporoz gelişimi ve devamı ile ilişkilidir.

Kemik mineral metabolizmasındaki anormalliklerin üremik popülasyonda yoğun bir şekilde görülen KV hastalıklara katkıda bulunduğu ve artmış KV risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Üremik popülasyonda olduğu gibi BN alıcılarında da kişisel risk değerlendirilmesinde VK, AS ve kemik mineral yoğunluğu ölçümü daha erken ve etkin tanı ve önleyici tedavi imkânı sunabilmesi açısından önemlidir.

KBY artmış KV morbidite ve mortalite nedenidir. SDBY, AS ve bunun KV morbidite ve mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir. VK'lar sebebi ile oluşan rahatsızlıklar genel popülasyonda ve özellikle KBY'li hasta popülasyonunda prognozu belirler. Üremik hastalarda vasküler komplikasyonlar ateromatöz plaklara bağlı veya önemli aterosklerotik hastalık olmadan da gelişebilir. Ateroskleroz koroner ve periferik arter hastalığına zemin hazırlayan orta çaplı arterlerde tıkaçıcı olaylara neden olur. Bu hastalarda sık görülen HT da tıkaçıcı lezyon gelişimine katkıda bulunur. Bu değişiklikler negatif feed-back etki ile sol ventrikül ard yük artışı ve koroner perfüzyon bozulmasına, sonuç olarak LVH ve kardiyak iskemiye neden olur. LVH üremik hastalarda mortalite açısından önemli bir risk faktörüdür. Diyalizin arteriyel genişleyebilme kabiliyeti (distensibilite) üzerine olumlu etkisi

gösterilememiştir. Arter fonksiyonunun zaman içerisinde kötüleşmesi yapısal vasküler değişikliklerin kalıcı olabileceğini düşündürmektedir. Antihipertansif tedavi ile arteriyel sistemin viskoelastik özelliklerinde ve septal hipertrofide iyileşme olduğu bilinmektedir.

Kardiyak kasılma ile tüm vücut arter duvarlarında oluşan basınç dalgası arterlerin yapısı ve kalbe uzaklıklarına bağlı olarak vücudun çeşitli bölgelerindeki arterlere farklı hız, genlik ve formlarda ulaşır. Bu dalganın yayılım hızı AS'in bir ölçütü olan PWV'dir. Hız ne kadar yüksek ise sertlik o kadar fazla ve distensibilite o kadar zayıftır.

AS ve elastisite ölçümleri farklı periferik arterlere uygulanan non-invaziv yarı otomatik aplanasyon tonometri yöntemleri ile daha duyarlı olarak yapılabilmektedir. Non-invaziv metodlar ile elde edilen parametreler erken koroner arter hastalığının varlığının ve yaygınlığının bağımsız göstergeleri olarak kullanılabilir.

Transplantasyon sonrasında PWV'nin normale dönebildiğini gösteren çalışmaların olması farklı metabolik parametrelerin de prognoz üzerine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Üremi oksidatif stres-antioksidatif sistem balansında bozulmaya, endotelyal disfonksiyona ve inflamasyona da yol açmaktadır. Bu bozukluklar transplantasyon sonrası kısmen düzelmektedir. Ancak kullanılan immunosupresif ilaçlar, HT sıklığında artış gibi faktörler hâlâ etkili olabilmektedir.

Kemik mineral metabolizmasındaki anormalliklerin üremik popülasyonda yoğun bir şekilde görülen KV hastalıklara katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Osteoporoz artmış KV risk ile ilişkilidir. Kemik doku dışında özellikle KV sistem kalsifikasyonunda sistemik kalsifikasyon inhibitörü ve inflamasyonla ilişkili kalsiyum düzenleyici glikoprotein olan fetuin-A'nın rolü çeşitli çalışmalarda kanıtlanmıştır. Kortikosteroid ve CNI'nin kullanımı renal transplant alıcılarında osteopeni ve osteoporoz gelişimi ve devamı ile ilişkilidir. Üremik popülasyonda olduğu gibi transplant alıcılarında da kişisel risk değerlendirilmesinde VK, AS ve kemik mineral yoğunluğu ölçümü daha erken ve etkin tanı ve önleyici tedavi imkânı sunabilir.

Bu çalışmada renal transplant alıcılarında ve sağlıklı gönüllülerde AS'i etkileyen geleneksel [aile öyküsü, yaş, cinsiyet, ırk, DM, HT, sigara, dislipidemi, LVH, diyaliz süresi, menapoz] ve geleneksel olmayan [albüminüri, homosisteinemi, Lpa ve apo A izoformları, lipoprotein artıkları, anemi, anormal Ca/P metabolizması, ekstraselüler sıvı volüm fazlalığı, elektrolit dengesizlikleri, oksidatif stres, inflamasyon, malnütrisyon, trombojenik faktörler, uyku bozuklukları, NO / endotelin dengesinde değişim] risk faktörlerinin karşılaştırılması, fetuin-A düzeyleri normal veya düşük olan BN alıcılarında risk faktörlerinin ve subklinik organ hasarı varlığının (LVH, kreatinin klerensi, proteinüri) fetuin-A ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Transplantasyon polikliniğinde takipli 62 BN alıcısı ve 27 sağlıklı gönüllü aşağıdaki kabul edilme ve dışlanma kriterleri doğrultusunda Uludağ Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09.06.2009 tarihli, 2009-11/77 karar numaralı onayı ile çalışmaya dâhil edildi.

Çalışmaya kabul edilme kriterleri

- 1- 18 yaş üzeri ve 65 yaş altı olmak,
- 2- Bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan gönüllü hastalar,

Çalışmadan hariç tutulma kriterleri

- 1- 18 yaş altı ve 65 yaş üstü olmak,
- 2- Hemoglobin (Hb) düzeyi 8.5 gr/dL'nin altında olmak,
- 3- Bilinen KV hastalık öyküsü olması (KAH, periferik damar hastalığı öyküsü, geçirilmiş miyokard enfarktüsü öyküsü)
- 4- Akut veya kronik karaciğer hastalığı ve inflamatuvar başka bir hastalığı olmak,
- 5- Yeni nakil ameliyatı olmuş olmak,
- 6- Nakil ameliyatı dışında son 4 ay içinde hastaneye yatış öyküsü olmak.

Sağlıklı ve Transplant grubunda değerlendirme için aşağıdaki parametrelere bakıldı. Bakılan bu parametreler Transplant ve sağlıklı gruplar arasında karşılaştırıldı.

- Demografik özellikler (yaş ve cinsiyet, kendisinde ve ailesinde DM, HT, KAH, obezite varlığı, sigara kullanımı),
- Antropometrik ölçümler (bel ve kalça çevresi), beden kitle indeksi (BMI), sistolik ve diyastolik kan basıncı (SKB, DKB) ölçümü,

Hastalardan bir gecelik açlığı takiben venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri uygun tüplere konularak 5000 devirde 5 dakika santrifüje edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlardan Uludağ Üniversitesi merkez biyokimya laboratuvarlarında;

- Hemogram, inflamasyon belirteçleri [sedimentasyon (ESH), yüksek sensitiviteli C-reaktif protein (hsCRP)]
- Böbrek fonksiyon testleri [üre, kreatinin (Cre), ürik asit]
- Biyokimyasal tetkikler [sodyum (Na), potasyum (K), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT)],
- Kalsiyum metabolizması tetkikleri [kalsiyum (Ca), fosfor (P), fetuin-A],
- Lipid profili [total kolesterol (T-kol), yüksek ve düşük dansiteli lipoprotein (HDL, LDL), trigliserid, apolipoprotein A1 ve B (Apo A1, Apo B), lipoprotein A (Lpa)], ve açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyleri çalışıldı.

Bu parametrelere ilaveten Transplant grubunda;

- Demografik özellikler (primer hastalık, uygulanan diyaliz tipi ve süresi, nakil süresi, donör bilgileri),
- Arteriyel sertlik tetkikleri [büyük (C1) ve küçük (C2) damar elastikiyet indeksleri, total vasküler impedans ölçümü] ve ekokardiyografik değerlendirme,
- Böbrek fonksiyon testleri [kreatinin klirensi (CrCl), 24 saatlik idrarda protein miktarı]
- İnflamasyon belirteçleri [interlökin 6 ve 8 (IL-6, IL-8), tümör nekroze edici faktör alfa (TNF- α), fibronektin ve dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF- β 1)],
- Kalsiyum metabolizması tetkikleri [Parathormon (PTH), kemik mineral dansitesi (DEXA) ölçümü,
- Anti-oksidan ve oksidatif stress belirteçleri [sırasıyla süperoksit dismutaz (SOD) ve malondialdehit (MDA)] çalışıldı.

Transplant gurubunun ekokardiyografik (General Electrics, Vivid 3 echocardiography, Milwaukee, WI, USA) değerlendirmesi ve ölçümleri aynı hekim tarafından yapıldı.

Kemik mineral dansitometrisi DEXA yöntemi ile (Hologic QDR-2000, Waltham, MA, USA) ile femur ve lomber bölgesinde çalışıldı.

AS için bütün ölçümler radial arter üzerinden gerçekleştirildi. Stroke volüm, kardiyak output, sistemik vasküler direnç empedansı, büyük ve küçük damar elastikiyet indeksleri PulseWave Sensor HDI (Hypertension Diagnostics, Eagan, MN) ile yapıldı.

Fetuin-A analizi yapılana kadar kan örnekleri -80 °C de saklandı ve -8 °C'de muhafaza edilen enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (BioVender Laboratori Medicina a.s. Çek Cumhuriyeti) kullanılarak çalışıldı.

Serum lipid profilinin incelenmesi için Abbott marka kitler kullanılarak Aeroset cihazında ölçüm yapıldı. Total kolesterol ve trigliserid düzeyleri enzimatik hidroliz yöntemi ile, HDL-kolesterol düzeyleri ise enzimatik eliminasyon yöntemi ile ölçüldü. LDL-kolesterol düzeyleri Friedewald formülü $[LDL-K (mg/dL) = Total\ kolesterol - (HDL-K + trigliserid/5)]$ ile hesaplandı.

Serum glukoz, kreatinin, üre ve ürik asit düzeyleri Abbott marka kitler kullanılarak Aeroset cihazında enzimatik yöntemle ölçüldü.

Serum hsCRP düzeyleri, Immulite 2500 marka kitlerle Immulite 2500 cihazında solid faz kemilüminesans immün ölçüm yöntemi ile ölçüldü.

Apo B düzeyleri Dade Behring marka kit kullanılarak BN ProSpec cihazında immünonefelometrik yöntemle ölçüldü. Lpa ve apo A1 Abbott marka kitler ile Architect c16000 cihazında immünotürbidimetrik metod ile ölçüldü.

Kan sayımı CELL-DYN 3700 (Abbott, USA), PTH düzeyleri (Immulite 2000 Analyser Dpc) kullanılarak tayin edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizleri SPSS 13.0 (Chicago, IL.) programında yapılmıştır. Çalışmada sürekli değişkenler ortalama, standart hata, medyan,

minimum ve maksimum değerleriyle, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde değerleri ile birlikte verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiş olup test sonucuna göre normal dağılıma uygunluğun gözleendiği durumlarda gruplar arasındaki karşılaştırmalarda bağımsız çift örneklem t testi, değişkenlerin normal dağılıma uygunluk göstermediği durumlarda ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Fisher'in kesin ki-kare testi ve Yates düzeltilmeli ki-kare testi kullanılmıştır. Çalışmada $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 62 BN alıcısı (Transplant) ve 27 sağlıklı gönüllüye (Sağlıklı) ait demografik veriler karşılaştırıldığında grupların cinsiyet dağılımı, yaş ortalaması, sigara kullanım ve obezite oranları, HT, DM, KAH ve obezite aile öyküsü olan birey sayıları benzerdi ($p>0.05$). Sağlıklı gruptaki katılımcılarda HT, DM ve KAH yokken Transplant grubunda sırasıyla 44, 12 ve 1 kişide tespit edildi (Tablo-5).

Transplant grubunda 23 kişinin primer hastalığı bilinmiyordu. Diyabetik, hipertansif nefropati, glomerülonefrit, vezikoüreteral reflü, polikistik böbrek hastalığı ve nefrolityazis sırasıyla 2, 11, 8, 6, 5 ve 3 hastada KBY nedeni olarak saptanırken 4 hastada diğer nadir nedenlere bağlı KBY geliştiği gözlemlendi. BN öncesi aldıkları RRT açısından değerlendirildiğinde 42 hastanın HD, 8 hastanın PD, 7 hastanın bir dönem PD sonrasında HD ile tedavi edildikleri 5 hastanın da preemtif BN olduğu belirlendi. Transplant grubunda diyaliz süresi 44.1 ± 5.2 ay, nakil süreleri 36.9 ± 4.8 ay olarak saptandı. İmmünsupresif olarak takrolimus, siklosporin, mikofenolat, azathioprin, everolimus ve sirolimus kullanan transplant sayıları sırasıyla 43, 16, 51, 4, 6 ve 2 kişiydi. Sağlıklı grupta antihipertansif, antidiyabetik, statin ve kalsiyum metabolizması üzerine etkili ilaç kullanan katılımcı yoktu. Transplant grubunda kullanılan 14 hastada tekli antihipertansif kullanılırken 30 hastada kombinasyon tedavisi kullanımı mevcuttu. Antihipertansif olarak kullanılan kalsiyum kanal blokeri, beta bloker, RAAS blokeri ve alfa bloker sırasıyla 35, 22, 16 ve 8 hastada tercih edilmişti. Diyabetik olan transplant hastalarından 10'u insülin kullanıyorken 4'ü oral antidiyabetik ilaç ile izleniyordu. Transplant grubunda 10 hastanın statin kullandığı tespit edildi. Transplant grubunda 4 hasta sadece Ca replasmanı alıyorken, 5 hasta bifosfonat, 13 hasta ise D vitamini tedavisi alıyordu.

Tablo-5: Transplant ve sağlıklı gurubun demografik verilerinin karşılaştırması.

	Transplant (n: 62)	Sağlıklı (n: 27)
Cinsiyet (E/K)	29/33	10/17
Yaş (yıl)	37.8 ± 1.39	37.7 ± 1.93
HT (n, %)	44 (%70)	0 (%0)*
DM (n, %)	12 (%19)	0 (%0)
KAH (n, %)	1 (%1)	0 (%0)
Obezite (n, %)	7 (%11)	1 (%3)
Sigara (n, %)	6 (%9)	5 (%18)
Ailede HT (n, %)	17 (%27)	12 (%44)
Ailede DM (n, %)	12 (%19)	6 (%22)
Ailede KAH (n, %)	13 (%20)	9 (%33)
Ailede obezite (n, %)	15 (%24)	5 (%18)

*: p<0.001, E: erkek, K: kadın, HT: hipertansiyon, DM: diyabetes mellitus, KAH: koroner arter hastalığı

Transplant ve sağlıklı gruptaki katılımcıların hesaplanan BMI ve ölçülen kalça çevresi ortalamaları benzerdi (p>0.05). Transplant grubunda SKB ve DKB değerleri sağlıklı gruba göre anlamlı yüksekti. Transplant'lardaki bel çevresi ve bel/ kalça oranlarının sağlıklı gruptan anlamlı farklı olduğu gözlemlendi (Tablo-6).

Tablo-6: Grupların antropometrik ölçüm verilerinin karşılaştırması.

	Transplant (n: 62)	Sağlıklı (n: 27)
BMI (kg/m ²)	25.7 ± 0.56	25.3 ± 0.7
SKB (mmHg)	134.7 ± 2.16	118.3 ± 3.8*
DKB (mmHg)	79.8 ± 1.48	74.2 ± 2.11**
Bel çevresi (cm)	94 ± 1.55	86.0 ± 2.38*
Kalça çevresi (cm)	103 ± 1.36	101.0 ± 1.84
Bel / kalça oranı	0.9 ± 0.009	0.85 ± 0.02**

*: p<0.01, **: p<0.05, BMI: vücut kitle indeksi, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı

Transplant grubunda Hb düzeyleri anlamlı düşüktü. Transplant alıcılarında hsCRP düzeyleri 6.72 ± 1.93 mg/dL iken sağlıklı kontrollerde 1.22 ± 0.14 mg/dL ($p=0.001$) idi. Transplant ve sağlıklı grubun serum üre düzeyleri sırasıyla 44.2 ± 2.25 vs. 25.32 ± 1.11 mg/dL, ürik asit düzeyleri 6.13 ± 0.21 vs. 4.18 ± 0.19 mg/dL ve kreatinin düzeyleri 1.41 ± 0.07 vs. 0.84 ± 0.02 mg/dL, ölçüldü. Bu düzeyler Transplant grubunda anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$). Grupların Ca, P ve CaxP çarpımı arasında fark yoktu ($p>0.05$). Fetuin-A düzeyleri sağlıklı grupta daha düşük saptandı ($p<0.001$). Grupların T-kol, HDL, LDL, Apo A1, Apo B, Lpa ve AKŞ düzeyleri benzer saptandı ($p>0.05$). Transplant grubunda trigliserid düzeyleri daha yüksek saptandı (Tablo-7).

Tablo-7: Grupların hemogram ve inflamasyon verilerinin karşılaştırması.

	Transplant (n: 62)	Sağlıklı (n: 27)
Hb (g/dL)	12.83 ± 0.26	$13.45 \pm 0.46^*$
hsCRP (mg/L)	6.72 ± 1.93	$1.22 \pm 0.14^{**}$
AKŞ (mg/dL)	92.69 ± 2.89	88.56 ± 2.03
Üre (mg/dL)	44.2 ± 2.25	$24.66 \pm 1.63^{***}$
Ürik asit (mg/dL)	6.13 ± 0.21	$3.88 \pm 0.23^{***}$
Kreatinin (mg/dL)	1.41 ± 0.07	$0.83 \pm 0.02^{***}$
Kalsiyum (mg/dL)	9.41 ± 0.08	9.5 ± 0.08
Fosfor (mg/dL)	3.19 ± 0.08	3.16 ± 0.07
Ca x P	29.91 ± 0.72	30.1 ± 0.75
Fetuin-A (μ g/mL)	516.91 ± 25.49	$282.9 \pm 11.1^{***}$
T-kol (mg/dL)	201 ± 5.86	183.18 ± 9.23
HDL (mg/dL)	52.47 ± 2.95	50.7 ± 2.47
LDL (mg/dL)	118.69 ± 4.46	111.0 ± 7.49
Trigliserid (mg/dL)	154.79 ± 9.44	$107.74 \pm 10.46^{**}$
Apo A1 (mg/dL)	187.83 ± 3.88	197.27 ± 6.89
Apo B (mg/dL)	97.4 ± 4.04	89.76 ± 4.81
Lpa (mg/dL)	21.25 ± 3.51	18.64 ± 5.33

*: $p<0.05$, **: $p<0.01$, ***: $p<0.001$, Hb: hemoglobin, ESH: sedimentasyon, hsCRP: yüksek sensitiviteli C-reaktif protein, AKŞ: açlık kan şekeri, T-kol: total kolesterol, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, Lpa: lipoprotein A, Apo A1: Apolipoprotein A1, Apo B: apolipoprotein B

Transplant Grubunda Fetuin-A Düzeylerine Göre Analizin Sonuçları

Çalışmaya katılan BN alıcıları fetuin-A kitinde belirtilen referans aralıkları (500 – 1000 µg/mL) dikkate alınarak fetuin-A düzeyleri normal ve düşük olanlar gruplandırıldı. Transplant grubunda bakılan parametreler bu gruplar arasında karşılaştırıldı. Grupların cinsiyet dağılımı, yaş ortalaması, donör yaş ortalaması, nakil öncesi diyaliz süreleri, donör tipi, nakil süreleri, sigara kullanım oranları HT, DM, KAH öyküsü ve aile öyküsü olan katılımcı sayıları benzerdi. Obezite aile öyküsü her iki grupta benzer iken fetuin-A düzeyleri düşük olan gruptaki obez birey sayısı (6, %20) normal olanlardan (1, %3) anlamlı derecede fazlaydı (Tablo-8).

Tablo-8: Grupların demografik verilerinin karşılaştırması.

	Normal (n: 32)	Düşük (n: 30)
Cinsiyet (E/K)	13/19	16/14
Yaş (yıl)	37.96 ± 1.82	37.73 ± 2.17
Diyaliz süresi (ay)	44.59 ± 7.11	43.6 ± 7.79
Donör tipi (C/K)	19/13	18/12
Donör yaşı (yıl)	47.28 ± 2.8	41.97 ± 2.7
Nakil süresi (ay)	32.91 ± 6.52	41.23 ± 7.35
HT (n, %)	24 (%75)	20 (%66)
DM (n, %)	7 (%21)	5 (%16)
KAH (n, %)	0 (%0)	1 (%3)
Obezite (n, %)	1 (%3)	6 (%20)*
Sigara (n, %)	2 (%6)	4 (%13)
Ailede HT (n, %)	10 (%31)	7 (%23)
Ailede DM (n, %)	7 (%21)	5 (%16)
Ailede KAH (n, %)	8 (%25)	5 (%16)
Ailede obezite (n, %)	6 (%18)	9 (%30)

*: p<0.05, E: erkek, K: kadın, HT: hipertansiyon, DM: diyabetes mellitus, KAH: koroner arter hastalığı, C: canlı, K: Kadavra

Grupların immünosupresif ve antihipertansif ilaç ve statin kullanımı açısından yapılan karşılaştırmasında gruplar arasında anlamlı farklılık mevcut değildi. Ancak fetuin-A düzeyi düşük olan grupta daha fazla β bloker kullanımı dikkat çekti. Kalsiyum metabolizmasına etkili ilaç kullanımı açısından değerlendirildiğinde grupların Ca (9 vs. 7 kişi), D vitamini (6 vs. 8 kişi) ve bifosfonat (4 vs. 1 kişi) kullanım oranları arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo-9). Fetuin-A düzeyi düşük ve normal olan diyabetik transplantların insülin (3 vs. 5 kişi) ve oral antidiyabetik (2 vs. 2 kişi) kullanımları benzerdi.

Tablo-9: Grupların ilaç kullanımlarının karşılaştırması.

	Normal (n: 32)	Düşük (n: 30)
Takrolimus (n, %)	21 (% 65)	22 (% 73)
Siklosporin A (n, %)	8 (% 25)	8 (% 26)
Mikofenolat (n, %)	26 (% 81)	25 (% 83)
Azathioprin (n, %)	2 (% 6)	2 (% 6)
Everolimus (n, %)	5 (% 15)	1 (% 3)
Sirolimus (n, %)	2 (% 6)	0 (% 0)
CCB (n, %)	19 (% 59)	16 (% 53)
β bloker (n, %)	15 (% 46)	7 (% 23)
RAAS blokeri (n, %)	9 (% 28)	7 (% 23)
α bloker (n, %)	1 (% 3)	7(% 23)*
Statin (n, %)	6 (% 18)	4 (% 13)
Kalsiyum (n, %)	9 (% 28)	7 (% 23)
D Vitamini (n, %)	6 (% 18)	7 (% 23)
Bifosfonat (n, %)	4 (% 12)	1 (% 3)

*: p<0.05, CCB: kalsiyum kanal blokeri, RAAS: renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi

Hemogram ve böbrek fonksiyon testleri karşılaştırılan grupların Hb, üre, ürik asit, kreatinin, CrCl ve proteinüri verilerinin benzer olduğu gözlemlendi (p>0.05, Tablo-10).

Tablo-10: Grupların böbrek fonksiyon verilerinin karşılaştırması.

	Normal (n: 32)	Düşük (n: 30)
Hb (g/dL)	12.74 ± 0.36	12.93 ± 0.39
Üre (mg/dL)	46.45 ± 3.47	41.8 ± 2.82
Ürik asit (mg/dL)	6.02 ± 0.29	6.25 ± 0.30
Kreatinin (mg/dL)	1.52 ± 0.11	1.29 ± 0.08
CrCl (ml/dk)	54.54 ± 5.06	59.55 ± 6.4
Proteinüri (gr/gün)	0.65 ± 0.22	0.87 ± 0.35

Hb: hemoglobin, CrCl: kreatinin klirensi (24 saatlik idrarda)

Grupların T-kol, HDL, LDL, trigliserid, Apo A1, Apo B, LpA ve AKŞ düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$, Tablo-11).

Tablo-11: Grupların lipid metabolizması verilerinin karşılaştırması.

	Normal (n: 32)	Düşük (n: 30)
AKŞ (mg/dL)	97.19 ± 5	87.9 ± 2.54
T-kol (mg/dL)	199.09 ± 8.51	203.03 ± 8.16
HDL (mg/dL)	52.65 ± 2.64	52.28 ± 5.46
LDL (mg/dL)	115.43 ± 6.52	122.16 ± 6.11
Trigliserid (mg/dL)	154.03 ± 14.39	155.6 ± 12.31
Apo A1 (mg/dL)	188.07 ± 5.79	187.59 ± 5.29
Apo B (mg/dL)	99.52 ± 8.13	95.74 ± 3.57
Lpa (mg/dL)	22.85 ± 5.04	19.65 ± 4.95

AKŞ: açlık kan şekeri, T-kol: total kolesterol, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, Lpa: lipoprotein A, Apo A1: Apolipoprotein A1, Apo B: apolipoprotein B

Kalsiyum metabolizması parametreleri karşılaştırılan grupların Ca, P, CaxP düzeyleri ve normal/patolojik DEXA oranları benzerdi ($p>0.05$). Fetuin-A düzeyi normal olan grubun PTH ölçümleri düşük olan gruba göre anlamlı yüksekti ($p<0.05$, Tablo-12).

Tablo-12: Grupların kalsiyum metabolizması verilerinin karşılaştırması.

	Normal (n: 32)	Düşük (n: 30)
Kalsiyum (mg/dL)	9.42 ± 0.12	9.41 ± 0.10
Fosfor (mg/dL)	3.20 ± 0.12	3.18 ± 0.12
Ca x P	30.03 ± 1.00	29.79 ± 1.06
Fetuin-A (µg/mL)	666,72 ± 24.8	357.1 ± 20.46
PTH (pg/mL)	167.19 ± 26.15	95.21 ± 9.97*
DEXA (normal/patolojik)	15/16	15/14

*: p<0.05, Ca x P: kalsiyum x fosfor, PTH: parathormon, DEXA: kemik mineral dansitesi

Gruplar arasında yapılan BMI, bel, kalça çevresi ve bel/kalça oranı ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Arteriyel sertlik parametreleri karşılaştırıldığında SKB, DKB, LVH olanların oranı, büyük ve küçük damar elastikiyet indeksleri ve total vasküler impedans ölçümlerinin normal ve düşük gruplarında benzer olduğu gözlemlendi (p>0.05, Tablo-13).

Tablo-13: Gruplarının ölçüm verilerinin karşılaştırması.

	Normal (n: 32)	Düşük (n: 30)
BMI (kg/m ²)	25.3 ± 0.64	26.31 ± 0.95
Bel çevresi (cm)	93.21 ± 1.81	95 ± 2.58
Kalça çevresi (cm)	101.56 ± 1.68	105.75 ± 2.13
Bel/ Kalça oranı	0.91 ± 0.01	0.89 ± 0.01
SKB (mmHg)	136.22 ± 3.21	133.17 ± 2.0
DKB (mmHg)	81.38 ± 1.98	78.27 ± 2.23
LVH olanlar (n, %)	28 (87)	22 (73)
C1 (ml/mm Hg x 10)	12.75 ± 1.05	13.57 ± 0.94
C2 (ml/mm Hg x 10)	4.3 ± 0.28	4.9 ± 0.37
Total vasküler impedans	145.86 ± 9.56	136.71 ± 8.39

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, LVH: sol ventrikül hipertrofisi, C1: Büyük damar elastikiyet indeksi, C2: küçük damar elastikiyet indeksi

Her iki grupta inflamasyon (hsCRP, fibronectin, TNF- α , IL-6, IL-8) ve oksidatif stres (SOD, MDA) parametreleri arasında fark gözlenmedi ($p>0.05$, Tablo-14).

Tablo-14: Grupların inflamasyon parametrelerinin karşılaştırması.

	Normal (n: 32)	Düşük (n: 30)
hsCRP (mg/L)	7.86 \pm 3.64	5.63 \pm 1.5
Fibronectin (μ g/mL)	112.2 \pm 4.53	115.35 \pm 5.07
TNF- α (ng/mL)	0.13 \pm 0.02	0.11 \pm 0.02
IL-6 (ng/mL)	4.42 \pm 1.82	3.06 \pm 1.01
IL-8 (ng/mL)	9.1 \pm 2.28	8.33 \pm 1.71
TGF- β 1 (pg/mL)	8321 \pm 1660	7834 \pm 1242
SOD (U/mL)	1085 \pm 79	1137 \pm 61
MDA (nmol/mL)	1.19 \pm 0.13	1.19 \pm 0.10

hsCRP: yüksek sensitiviteli C-reaktif protein, TNF- α : tümör nekroze edici faktör, IL-6: interlökin 6, IL-8: interlökin 8, SOD: superoksit dismutaz, MDA: malondialdehit, TGF- β 1: dönüştürücü büyüme faktörü

Transplant grubunda fetuin-A düzeyinin kreatinin düzeyi ile korele olduğu ($p<0.05$, $r=0.312$) saptanırken, sağlıklı kontrollerde fetuin-A düzeyi yaş ($p<0.05$, $r= 0.393$), AKŞ ($p<0.05$, $r=0.4$) ve HDL düzeyi ile ($p<0.01$, $r=0.549$) korele bulundu (Tablo-15). Transplant grubunda bakılan; inflamasyon (hsCRP, fibronectin, TNF- α , IL-6, IL-8, TGF- β 1) ve oksidatif stres belirteçleri (SOD, MDA), arteriyel sertlik (C1, C2, Total vasküler impedans) ve kemik mineralizasyon parametreleri (Ca, P, Ca x P, PTH, DEXA total lomber skoru, DEXA total kalça skoru) ile fetuin-A düzeyi arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Tablo-15: Fetuin-A düzeyi ile Transplant ve sağlıklı grupta bakılan verilerin ile korelasyon analizi.

Veriler	Sağlıklı (n: 27)	Transplant (n:62)
Yaş	p<0.05, r= 0.393	AD
BMI	AD	AD
SKB	AD	AD
DKB	AD	AD
Diyaliz süresi	-	AD
Nakil süresi	-	AD
Donör yaşı	-	AD
Bel çevresi	AD	AD
Kalça çevresi	AD	AD
El bilek kalınlığı	AD	AD
C1	-	AD
C2	-	AD
Total vasküler impedans	-	AD
hsCRP	AD	AD
Fibronektin	-	AD
TNF- α	-	AD
IL-6	-	AD
IL-8	-	AD
TGF- β 1	-	AD
SOD	-	AD
MDA	-	AD
Hemoglobin	AD	AD
AKŞ	p<0.05, r=0.4	AD
Üre	AD	AD
Ürik asit	AD	AD
Kreatinin	AD	p<0.05, r=0.312
Kalsiyum	AD	AD
Fosfor	AD	AD
Ca x P	AD	AD
Parathormon	-	AD
DEXA total lomber skor	-	AD
DEXA total kalça skoru	-	AD
Total kolesterol	AD	AD
HDL	p<0.01, r=0.549	AD
LDL	AD	AD
Trigliserid	AD	AD
Apo A1	AD	AD
Apo B	AD	AD
Lipoprotein A	AD	AD

BMI: vücut kitle indeksi, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, C1: Büyük damar elastikiyet indeksi, C2: küçük damar elastikiyet indeksi, hsCRP: yüksek sensitiviteli C-reaktif protein, TNF- α : tümör nekroze edici faktör, IL-6: interlökin 6, IL-8: interlökin 8, SOD: superoksit dismutaz, MDA: malondialdehit, TGF- β 1: dönüştürücü büyüme faktörü, AKŞ: açlık kan şekeri, DEXA: kemik mineral dansitesi, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, Lpa: lipoprotein A, Apo A1: Apolipoprotein A1, Apo B: apolipoprotein B

TARTIŞMA VE SONUÇ

Başarılı bir BN sonrası biyokimyasal, hematolojik parametrelerin iyileşmesi ve hacim kontrolü sağlanmasıyla KV risk faktörleri olumlu yönde etkilense de KV mortalite normal popülasyona göre hâlâ yüksek seyretmektedir (54). Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında nakil sonrası mortalite ilk 2 yıl içinde (en sık enfeksiyon) 14 kat, takip eden yıllarda ise (en sık KV nedenler) 4 kat daha yüksek olarak izlenmektedir (55). BN hastalarında kardiyak hastalıklar; ventriküler yapı ve işlev değişikliği (asemptomatik LVH veya konjestif kalp yetmezliği) ya da iskemik değişiklikler (KAH) nedeniyle olmaktadır (57). KBY hastaları ventriküler yeniden yapılanmayı hızlandıran anemi, HT ve hacim yükü gibi özgün risk faktörlerine sahiptirler. Bu nedenle sol ventriküler bozukluklar genellikle bariz iskemik kalp hastalığı tablosu klinikte görülmeden önce izlenebilmektedir (58). KBY hastası olan gençlerde iskemik kalp hastalığının klinik bulguları görülmeden de ani kardiyak arrest, aritmi veya başka nedenlere bağlı ölümler görülebilmektedir. Geleneksel risk faktörleri ile ilişkili aterosklerozdan ziyade bu grupta inflamasyon belirteçleri ile ilişkili VK'un görülmesi dikkat çekicidir (59). Çalışmamızda ortalama 44.1 ± 5.2 ay diyaliz tedavisi sonrası BN olan 62 hastamızın BN'nden ortalama 36.9 ± 4.8 ay sonrasında yaş ve cinsiyet benzer sağlıklı kontroller ile geleneksel ve geleneksel olmayan KV risk faktörlerini karşılaştırarak BN sonrası normal popülasyondan yüksek seyreden KV mortalitenin nedenlerini irdeledik.

KBY hastalarında erkek cinsiyet, ileri yaş, DM, HT, sigara öyküsü, ırk, aile öyküsü, düşük HDL kolesterol, yüksek LDL kolesterol, diyaliz süresi ve LVH geleneksel risk faktörleri olarak sayılmaktadır (6). Otuz yaşından önce HD tedavisine başlayan genç hastalarda yapılan bir kohort çalışmasında KAH riskinin diyaliz süresi uzadıkça arttığı gösterilmiştir (67). Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında çalışmamızdaki transplant grubunda HT, DM, diyaliz öyküsü varlığı ve bel/kalça oranı yüksekliği BN sonrası devam eden geleneksel risk faktörleri olarak göze çarpmaktadır. Ancak ailevi

risk faktörleri sağlıklı kontrollerle benzer olan transplant hastalarında BN sonrasında trigliserid ve Apo-B dışındaki lipid profillerinin normale döndüğü, trigliserid ve Apo-B düzeylerinin anlamlı yüksek seyrettiği gözlenmiştir. Bu bağlamda BN sonrası alıcılarda dislipidemi hâlâ KV hastalık için bir risk faktörü olmaya devam etmektedir.

VK ve AS, KV hastalık riskinin bağımsız belirleyicileridir (58). KBY hastalarında diyaliz öncesi dönemden başlayarak damar duvarında Ca'un birikmeye başladığını ve diyalize başlandıktan sonra bu sürecin hızlandığı gösterilmiştir (60). Üremik hastalarda aterosklerotik plağın yapısı belirgin kalsifikasyon ve artmış intima medya kalınlık artışı ile karakterizedir (28). SDBY'li hastalarda VK, KV mortalite ile yüksek oranda ilişkilidir (61). VK'da arter duvarında kemikteki benzer biyoapatit formunda Ca-P depolanması tanımlanmıştır (62). Sumida ve ark. (63) VK'ü CaxP ürünüyle ilişkili bulmuşlardır. Transplant grubundaki hastalarımızın renal parametrelerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırdığımızda üre, ürik asit, kreatinin değerlerinin anlamlı yüksek, CaxP çarpanının benzer olduğunu saptadık. Bu bulgudan yola çıkarak transplant grubunda her ne kadar normal sınırlar içerisinde de olsa, normalin üst sınırına yakın böbrek fonksiyonu değerlerinde bile VK mekanizmalarının işlemeye devam ettiği ileri sürülebilir.

İmmün sistemin KBH'nın erken evrelerinde (evre 3) bile aktif olduğunu gösteren bir takım kanıtlar mevcuttur (64). Erişkin HD hastalarında yapılan bir çalışma VK'un CRP ve fibrinojende artma, fetuin-A ve albumin düzeylerinde azalma gibi inflamatuvar parametrelerde anormalliklerle ilişkili olduğunu göstermiştir (65). Yapılan bir çalışmada HD hastalarında düşük fetuin-A düzeylerinin KV mortalite prediktif değerinin hsCRP'den daha yüksek olduğu belirtilmiştir (66). Çağlar ve ark. (67) BN sonrası 3. ay hsCRP düzeylerinin BN öncesine göre anlamlı düşük olduğunu ancak sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek olduğunu raporlamışlardır. Aynı çalışmada BN sonrası 1 ve 3. ayda baktıkları fetuin-A düzeylerinde anlamlı yükselme olmakla birlikte kontrol grubundan düşük olduğu raporlanmıştır. Biz de BN'den ortalama 3 yıl sonra baktığımız hsCRP ve fetuin-A düzeylerinin transplant grubunda daha yüksek olduğunu gözlemledik. Transplant

grubunda hastaların yaklaşık yarısında fetuin-A düzeylerinin kitle belirtilen normal aralıklarda ölçüldü. Bu durum çalışmamızdaki hasta popülasyonlarımız arasındaki farklılıklar ve BN sonrası sürenin daha uzun olmasıyla ilişkili olabilir.

Karaciğerde sentezlenen, inflamasyonda serum düzeyi azalan negatif bir akut faz reaktanı olan fetuin-A, VK'un potent inhibitörü bir glikoproteindir (40, 68). Sistemik dolaşımında ve damar duvarında Ca-PO₄ apatit çöküntüsü oluşmasını engeller (40). HD hastalarında serum fetuin-A düzeyinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük olduğu gözlenmiş ve bu düşüklüğün HD hastalarında artmış KV mortalitenin bir nedeni olabileceği ileri sürülmüştür (40). Prediyaliz ve HD hastalarında yapılan bir çalışmada serum fetuin-A düzeyinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı düşük olduğu saptanmış ve bu durum üremik ortamdaki kronik inflamasyonla ilişkilendirilmiştir (69). Başka bir çalışmada sağlıklı kontrollere göre fetuin-A düzeylerinin diyaliz süresi ile ilişkisiz olarak anlamlı düşük olduğu ortaya konmuştur (40). Çalışmamızda da Transplant grubunda fetuin-A düzeyi ile diyaliz ve nakil süreleri arasında bir korelasyon olmadığını saptadık. Fetuin-A'nın genetik olarak ayrıştırıldığı farelerde yoğun bir şekilde kemik dışı kalsifikasyonlar gözlenmiştir (70). HD hastalarında Ca ve P'un birlikte çökmesinin ancak ortama saflaştırılmış fetuin-A eklenmesi ile engellenebildiği raporlanmıştır (40). SDBY hastalarında düşük fetuin-A seviyeleri ile koroner kalsifikasyon (71), karotid plak prevalansı (66) ve valvüler kalsifikasyon (72) arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Fetuin-A'nın damar düz kas hücrelerinde apoptozu engellediği, damar düz kasında hücre içi veziküllerde depolanarak Ca-P nükleasyonunu önlediği ve canlı hücrelerin komşuluklarındaki apoptotik yapılara bağlanmasını artırıp temizlenmesini hızlandırarak hücre dışı matriksde Ca-P birleşmesini engellediği gösterilmiştir (73). Fetuin-A'nın ayrıca serumda Ca ve P'u stabilize edip çökmesini engellediği bildirilmiştir (74). Fetuin-A eksikliğinin SDBY hastalarında yükselen Ca ve P düzeyleri karşısında osteoblast apoptozisini artırarak kemik yapısı üzerinde olumsuz bir etkiye neden olabileceği raporlanmıştır (75). Fetuin-A'nın ayrıca TGF-β ve kemik

morfogenetik protein aktivitesini baskılayarak osteogenezini inhibe edebildiği gözlenmiştir (76). Coen ve ark. (77) histomorfometrik değerlendirme bazında fetuin-A düzeylerinin kemik oluşum ve yıkım parametreleriyle ilişki içinde olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda Transplant grubunda fetuin-A düzeyi ile inflamasyon (hsCRP, fibronektin, TNF- α , IL-6, IL-8, TGF- β 1) ve oksidatif stres (SOD, MDA) belirteçleri arasında herhangi bir ilişki gözlemlenmedi.

Çalışmamızda ayrıca fetuin-A düzeylerinin normal veya düşük olduğu BN hastalarındaki KV risk faktörlerini de karşılaştırdık. Fetuin-A düzeyleri düşük olan hasta grubundaki obez sayısının anlamlı yüksek olduğunu, bunun dışındaki geleneksel KV risk faktörlerinin (cinsiyet, yaş, diyaliz süresi, HT, DM, dislipidemi, KAH, bel/kalça oranı, aile hikayesi, sigara kullanımı) benzer olduğunu gözlemledik. Obeziteyi fetuin-A düzeyi ile ilişkilendirmek için daha geniş katılımlı hasta gruplarının dâhil olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

BN'nin endotel fonksiyonları üzerindeki etkileri hususunda bazı fikir ayrılıkları mevcuttur. BN sonrasında bozulmuş endotel fonksiyonundan bahseden yayınlar mevcuttur (56, 78). BGN sonrası endotel disfonksiyonunda en çok suçlanan CNI kullanımıdır (78). Çalışmamızda grupların kullandıkları immunsupresif ajan (takrolimus, siklosporin A, mikofenolat, azathiopurin, everolimus, sirolimus) dağılımı benzerdi.

BN alıcıları ile yapılan randomize, çift-kör, plasebo kontrollü ALERT çalışmasında, 5.1 yıllık takipte fluvastatin verilen olgularda LDL kolesterol düzeyinde %32'lik azalma sağlanmıştır. Fluvastatin tedavisi ile kardiyak ölüm ve miyokardiyal enfarkt riskinin %35 azaldığı görülmüştür (17). Çalışmamızda statin kullanan hasta sayılarımız benzerdi ve hastaların lipid profilleri (T-kol, HDL, LDL, trigliserid, Apo A1, Apo B ve Lpa) arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Epidemiyolojik çalışmalarda yüksek serum Ca, P ve PTH düzeylerinin KV mortalitedeki artışa eşlik ettiği gösterilmiştir (79, 80). İn vitro olarak damar düz kas hücrelerinin yüksek Ca, P veya her ikisine birden maruziyeti halinde, kalsifiye oldukları saptanmıştır (81, 82). Diyaliz hastalarında kemik mineral yoğunluğu ile karotid arter intima-mediya kalınlığı arasında güçlü bir negatif korelasyon saptanmıştır (83). Başka bir çalışmada

bilgisayarlı tomografi ile saptanan kemik mineral yoğunluğundaki azalma ile koroner arter kalsifikasyonundaki artış arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (84). VK ilerleme hızınının incelendiği bir çalışmada VK ve PTH arasında ilişki bulunamamıştır (85). Sumida ve ark. (63) karotislerde izlenen plakların erkek cinsiyet, DM varlığı, PTH ve VK'la anlamlı derecede korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. VK'u ise CaxP çarpımıyla ilişkili bulmuşlardır. Çalışmamızda gruplar arasında Ca, P düzeyleri ve CaxP çarpımı arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca gruptaki kemik mineral dansitesi düşük olan hasta sayıları da benzerdi. Ancak fetuin-A düzeyleri normal olan hasta grubunda PTH düzeyleri anlamlı yüksek bulundu. Fetuin-A düzeyi ile kemik mineralizasyon parametreleri (Ca, P, CaxP, PTH, DEXA total lomber skoru, DEXA total kalça skoru) arasında herhangi bir korelasyon gözlenmedi.

AS ile orantılı olarak artan PWV; basit, tekrarlanabilir, direkt bir yöntem olması nedeni ile AS'in değerlendirilmesinde en sık başvurulan yöntemdir. AS, KBY hastalarında yaş ve kan basıncı gibi PWV'yi arttıran diğer faktörlerden bağımsız olarak mortaliteyi etkilemektedir (58). Hipertansif hastada PWV yüksekliği (>13 m/s) ateroskleroz olmasa bile KV ölümü belirleyen bağımsız potent faktördür. PWV'de 1 m/sn artış total mortalitede 1.39 kat artışa neden olmaktadır (86). BN sonrası PWV'da azalma olduğu gösterilmiştir (58). BN alıcılarında yaş, SKB, DM ve kilo alımı ile PWV arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (23). Aoki ve ark. (87) ise SKB arttıkça PWV'nin de arttığını raporlamışlardır. Çalışmamızda fetuin-A düzeyi ile SKB, DKB, büyük ve küçük damar elastikiyet indeksleri ve total vasküler impedansları arasında bir ilişki saptanmadı.

LVH fonksiyon bozukluğu fizyolojik olarak yaş ile beraber miyokardın pasif elastik özelliklerinin değişmesi nedeniyle ortaya çıkmaktadır. KAH'nda sol ventrikül diyastolik fonksiyonları çoğunlukla bozulmuştur. BN alıcılarında LVH prevalansının 2 yıllık takip sonrasında %78'den %44'e ($p<0.03$) gerilediği gösterilmiştir (88). Çalışmamızda fetuin-A düzeyleri normal ve düşük olan BN alıcılarında LVH açısından yapılan ekokardiyografik değerlendirmede anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi.

İnflamasyon gelişimi sitokinler (IL-1, IL-6, TNF- α , TGF- β), plazma enzim sistemleri (komplemanlar, koagulasyon yolağı, kinin, fibrinolitik sistem), prostaglandinler, lökotrienler ve vazoaaktif medyatörler (histamin, serotonin) yoluyla kontrol edilir. KBH'nın, hızlanmış ateroskleroz, VK, insülin direnci, kas katabolizması artışı, iştah kaybı ve renal osteodistrofi gibi komplikasyonlarının inflamatuvar parametreler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (89). Fetuin-A'nın fagositoz sonrasında makrofajların inflamatuvar yanıtını inhibe ettiği bildirilmiştir (90). Normal ve düşük fetuin-A düzeylerinin KV risk faktörleri üzerine etkisini araştırdığımız çalışmamızda grupların inflamatuvar sitokin (hsCRP, fibronektin, TNF- α , IL-6 ve IL-8) ve oksidatif stres belirteç (SOD, MDA) düzeylerinin benzer olduğunu gördük.

Sonuç olarak;

Çalışmamızda BN sonrasında sağlıklı popülasyona göre daha yüksek oranda KV mortalite görülmesinin nedenlerini geleneksel ve geleneksel olmayan KV risk faktörlerine göre sağlıklı ve transplant popülasyonunda karşılaştırarak BN sonrası devam eden risk faktörlerini irdledik. KV mortalitenin fizyopatolojisinde önemli bir yere sahip olan VK'un ana belirleyicilerinden biri olan serum fetuin-A düzeyi ile KV risk faktörleri arasındaki korelasyonu transplant ve sağlıklı kontrollerde araştırdık. BN alıcılarında normal ve düşük fetuin-A düzeylerinin diğer risk faktörlerini nasıl etkilediğini ortaya koymaya çalıştık.

Transplant ve sağlıklı gruplar karşılaştırıldığında;

- Çalışmaya katılan transplant grubunun yaş ortalaması 37.8 ± 1.39 yıl, sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması 37.7 ± 1.9 yıl idi.
- Gruplar arasında cinsiyet dağılımı, yaş ortalaması, BMI, sigara kullanımı, ailede HT, DM, KAH ve obezite varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı.
- Transplant grubunda sağlıklı kontrollere göre HT, DM daha fazla mevcuttu ve SKB ve DKB ölçümleri daha yüksek, bel/ kalça oranı daha fazlaydı.

- Transplant grubunun böbrek fonksiyonları normal laboratuvar sınırında olmasına rağmen sağlıklı kontrollere göre daha bozuktur. Trigliserid düzeyi anlamlı yüksek olan BN alıcılarında diğer lipid parametreleri sağlıklı grupla benzerdi.
- Serum fetuin-A ve hsCRP düzeyi transplantlarda kontrol grubundan anlamlı yüksekti.

Fetuin-A düzeyi normal ve düşük olan BN alıcıları karşılaştırıldığında;

- Fetuin-A düzeyi normal olanların yaş ortalaması 37.9 ± 1.8 yıl, düşük olanların yaş ortalaması 37.7 ± 2.1 yıl idi.
- Gruplar arasında cinsiyet dağılımı, yaş ortalaması, SKB, DKB ölçümleri, bel/ kalça oranları, diyaliz ve nakil süreleri, donör özellikleri, sigara kullanımı, HT, DM, KAH varlığı ve aile öyküsü açısından anlamlı fark yoktu.
- Grupların kullandıkları immünosupresif, antihipertansif kombinasyonları, kalsiyum metabolizmasına etkili ilaçlar ve statin kullanım oranları benzerdi.
- Grupların böbrek fonksiyonları, lipid ve kalsiyum metabolizması tetkikleri arasında fark yoktu. PTH düzeyi fetuin-A düzeyi normal olan grupta anlamlı yüksekti.
- Grupların inflamasyon ve oksidatif stress belirteçlerinin serum düzeyleri farklı değildi.
- Büyük ve küçük damar elastikiyet indeksleri ve LVH oranları benzerdi.

Sağlıklılarda ve BN alıcılarında fetuin-A ile diğer parametrelerin ilişkisi değerlendirildiğinde;

- Transplant grubunda serum fetuin-A düzeyi ile kreatinin düzeyi arasında pozitif korelasyon mevcuttu.
- Sağlıklı kontrollerde serum fetuin-A düzeyi, yaş, AKŞ ve HDL düzeyi ile ilişkili bulundu

SDBY'nin en seçkin tedavi yöntemi BN'dir. BN ile SDBY'ne bağlı birçok klinik ve laboratuvar bozukluk düzelse de ilk 2 yıl enfeksiyon sonrasında da KV nedenli mortalite oranları sağlıklı popülasyondan yüksek gözlenmektedir. BN

ile değişen ve devam eden KV risk faktörlerini değerlendirdiğimiz, fizyopatolojideki yeri nedeni ile serum fetuin-A düzeyi ile ilişkisini irdelediğimiz bu alışmamızda BN sonrasında birçok KV risk faktörünün düzeldiğini ancak subklinik inflamasyon belirteçlerinin hâlâ sağlıklı popülasyondan yüksek düzeylerde olduğunu gözlemledik. Ancak serum fetuin-A düzeyi ile inflamasyon, oksidatif stres belirteçleri ve AS parametreleri arasında bir ilişki olmadığını saptadık. KV hastalık fizyopatolojisinde geleneksel olmayan risk faktörlerinin yeri daha fazla hasta içeren Transplant popülasyonunda araştırılmalıdır. Özellikle KAH veya KV hastalığı olan ve olmayan Transplant gruplarında incelenmesinin, bu popülasyonda inflamatuvar sürecin morbidite ve mortaliteye etkisini aydınlatacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139:137-47.
2. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K, Altıparmak M, Seyahi N. National Hemodialysis, Transplantation and Nephrology Registry Report of Turkey, 2007. Turkish Society of Nephrology. 2007.
3. Foley RN, Parfrey PS. Cardiovascular disease and mortality in ESRD. *J Nephrol.* 1998;11:239-45.
4. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension.* 2003;42:1050-65.
5. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic Kidney Disease: Effects on the Cardiovascular System. *Circulation.* 2007;116:85-97.
6. Sarnak MJ. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(5 Suppl):11-7.
7. Guyton AC, Coleman TG. Quantitative analysis of the pathophysiology of hypertension. 1969. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:2248-58.
8. Converse RL, Jr., Jacobsen TN, Toto RD, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med.* 1992;327:1912-8.
9. Locatelli F, Bommer J, London GM, et al. Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:459-68.
10. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(12 Suppl):S16-23.
11. Yilmaz BA, Mete T, Dincer I, et al. Predictors of left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2007;29:303-7.
12. Keven K, Calayoglu R, Sengul S, et al. Comparative effects of renal transplantation and maintenance dialysis on arterial stiffness and left ventricular mass index. *Clin Transplant.* 2008;22:360-5.
13. Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J.* 2003;145:943-51.
14. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol.* 2002;90:40L-8L.
15. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:631-8.
16. Raitakari OT, Celermajer DS. Flow-mediated dilatation. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;50:397-404.
17. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine:dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1023-30.

18. Cooke JP. Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker? *Circulation*. 2004;109:1813-8.
19. Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet*. 2001;358:2113-7.
20. Kielstein JT, Boger RH, Bode-Boger SM, et al. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:170-6.
21. Kaysen GA, Eiserich JP. The role of oxidative stress-altered lipoprotein structure and function and microinflammation on cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:538-48.
22. Guerin AP, Pannier B, Metivier F, Marchais SJ, London GM. Assessment and significance of arterial stiffness in patients with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17:635-41.
23. Sengstock D, Sands RL, Gillespie BW, et al. Dominance of traditional cardiovascular risk factors over renal function in predicting arterial stiffness in subjects with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:853-61.
24. Qunibi WY. Reducing the burden of cardiovascular calcification in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16 Suppl 2:S95-102.
25. Russo D, Palmiero G, De Blasio AP, Balletta MM, Andreucci VE. Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2004;44:1024-30.
26. Burke AP, Taylor A, Farb A, Malcom GT, Virmani R. Coronary calcification: insights from sudden coronary death victims. *Z Kardiol*. 2000;89 Suppl 2:49-53.
27. Edmonds ME, Morrison N, Laws JW, Watkins PJ. Medial arterial calcification and diabetic neuropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;284:928-30.
28. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:218-23.
29. Doherty TM, Asotra K, Fitzpatrick LA, et al. Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:11201-6.
30. Sage AP, Tintut Y, Demer LL. Regulatory mechanisms in vascular calcification. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:528-36.
31. Porazko T, Kuzniar J, Kusztal M, et al. Increased aortic wall stiffness associated with low circulating fetuin A and high C-reactive protein in predialysis patients. *Nephron Clin Pract*. 2009;113:c81-7.
32. Rutsch F, Ruf N, Vaingankar S, et al. Mutations in ENPP1 are associated with 'idiopathic' infantile arterial calcification. *Nat Genet*. 2003;34:379-81.
33. Luo G, Ducy P, McKee MD, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature*. 1997;386:78-81.

34. Herrmann SM, Whatling C, Brand E, et al. Polymorphisms of the human matrix gla protein (MGP) gene, vascular calcification, and myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:2386-93.
35. Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. *Circ Res.* 2004;95:1046-57.
36. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, et al. osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev.* 1998;12:1260-8.
37. Jono S, Ikari Y, Shioi A, et al. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circulation.* 2002;106:1192-4.
38. Kiechl S, Schett G, Wenning G, et al. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation.* 2004;109:2175-80.
39. DelleGrottaglie S, Sanz J, Rajagopalan S. Molecular determinants of vascular calcification: a bench to bedside view. *Curr Mol Med.* 2006;6:515-24.
40. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet.* 2003;361:827-33.
41. Hunt JL, Fairman R, Mitchell ME, et al. Bone formation in carotid plaques: a clinicopathological study. *Stroke.* 2002;33:1214-9.
42. Mohler ER, 3rd, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation.* 2001;103:1522-8.
43. Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, Morii H. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide. *Circulation.* 1998;98:1302-6.
44. Parhami F, Basseri B, Hwang J, Tintut Y, Demer LL. High-density lipoprotein regulates calcification of vascular cells. *Circ Res.* 2002;91:570-6.
45. Price PA, Caputo JM, Williamson MK. Bone origin of the serum complex of calcium, phosphate, fetuin, and matrix Gla protein: biochemical evidence for the cancellous bone-remodeling compartment. *J Bone Miner Res.* 2002;17:1171-9.
46. Vattikuti R, Towler DA. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;286:E686-96.
47. Davies MR, Hruska KA. Pathophysiological mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2001;60:472-9.
48. Gusbeth-Tatomir P, Covic A. Causes and consequences of increased arterial stiffness in chronic kidney disease patients. *Kidney Blood Press Res.* 2007;30:97-107.
49. Khoshdel AR, Thakkinstian A, Carney SL, Attia J. Estimation of an age-specific reference interval for pulse wave velocity: a meta-analysis. *J Hypertens.* 2006;24:1231-7.

50. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:554-66.
51. Agabiti-Rosei E, Porteri E, Rizzoni D. Arterial stiffness, hypertension, and rational use of nebivolol. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:353-60.
52. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension.* 2005;45:592-6.
53. Covic A, Haydar AA, Bhamra-Ariza P, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Aortic pulse wave velocity and arterial wave reflections predict the extent and severity of coronary artery disease in chronic kidney disease patients. *J Nephrol.* 2005;18:388-96.
54. Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE. Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:648-54.
55. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341:1725-30.
56. Mark PB, Murphy K, Mohammed AS, Morris ST, Jardine AG. Endothelial dysfunction in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2005;37:3805-7.
57. Rigatto C, Parfrey P. Therapy insight: management of cardiovascular disease in the renal transplant recipient. *Nature clinical practice Nephrology.* 2006;2:514-26.
58. Esmen SE, Ozcan M, Sengul S, et al. Affecting Factors of Arterial Stiffness in Living Related Kidney Transplant Recipients. *Turk Neph Dial Transpl.* 2011;20:178-86.
59. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2000;58:353-62.
60. Shroff RC, McNair R, Figg N, et al. Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. *Circulation.* 2008;118:1748-57.
61. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
62. Yang H, Curinga G, Giachelli CM. Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization in vitro. *Kidney Int.* 2004;66:2293-9.
63. Sumida Y, Nakayama M, Nagata M, et al. Carotid artery calcification and atherosclerosis at the initiation of hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol.* 2010;73:360-9.
64. Jaber BL, Cendoroglo M, Balakrishnan VS, Perianayagam MC, King AJ, Pereira BJ. Apoptosis of leukocytes: basic concepts and implications in uremia. *Kidney Int Suppl.* 2001;78:S197-205.
65. Cozzolino M, Galassi A, Biondi ML, et al. Serum fetuin-A levels link inflammation and cardiovascular calcification in hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2006;26:423-9.

66. Stenvinkel P, Wang K, Qureshi AR, et al. Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: Impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney Int.* 2005;67:2383-92.
67. Caglar K, Yilmaz MI, Saglam M, et al. Endothelial dysfunction and fetuin A levels before and after kidney transplantation. *Transplantation.* 2007;83:392-7.
68. Schinke T, Amendt C, Trindl A, Poschke O, Muller-Esterl W, Jahnen-Dechent W. The serum protein alpha2-HS glycoprotein/fetuin inhibits apatite formation in vitro and in mineralizing calvaria cells. A possible role in mineralization and calcium homeostasis. *J Biol Chem.* 1996;271:20789-96.
69. Kuzniar J, Porazko T, Klinger M. Relationship between fetuin-A concentration, elevated levels of inflammatory markers, and arterial wall stiffness in end-stage kidney disease. *J Ren Nutr.* 2008;18:83-6.
70. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest.* 2003;112:357-66.
71. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, et al. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int.* 2005;67:2295-304.
72. Wang AY, Woo J, Lam CW, et al. Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1676-85.
73. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, et al. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2857-67.
74. Heiss A, DuChesne A, Denecke B, et al. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem.* 2003;278:13333-41.
75. Adams CS, Mansfield K, Perlot RL, Shapiro IM. Matrix regulation of skeletal cell apoptosis. Role of calcium and phosphate ions. *J Biol Chem.* 2001;276:20316-22.
76. Demetriou M, Binkert C, Sukhu B, Tenenbaum HC, Dennis JW. Fetuin/alpha2-HS glycoprotein is a transforming growth factor-beta type II receptor mimic and cytokine antagonist. *J Biol Chem.* 1996;271:12755-61.
77. Coen G, Ballanti P, Balducci A, et al. Renal osteodystrophy: alpha-Heremans Schmid glycoprotein/fetuin-A, matrix GLA protein serum levels, and bone histomorphometry. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:106-13.
78. Mercanoglu F, Turkmen A, Kocaman O, et al. Endothelial dysfunction in renal transplant patients is closely related to serum cyclosporine levels. *Transplant Proc.* 2004;36:1357-60.
79. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2208-18.

80. Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, Cameron EC, Levin A. Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:770-9.
81. Li X, Yang HY, Giachelli CM. Role of the sodium-dependent phosphate cotransporter, Pit-1, in vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res.* 2006;98:905-12.
82. Jono S, McKee MD, Murry CE, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res.* 2000;87:E10-7.
83. Nakashima A, Yorioka N, Tanji C, et al. Bone mineral density may be related to atherosclerosis in hemodialysis patients. *Osteoporos Int.* 2003;14:369-73.
84. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1996;27:394-401.
85. Sigrist MK, Taal MW, Bungay P, McIntyre CW. Progressive vascular calcification over 2 years is associated with arterial stiffening and increased mortality in patients with stages 4 and 5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:1241-8.
86. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Arterial stiffness in renal patients: an update. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:965-77.
87. Aoki A, Kojima F, Uchida K, Tanaka Y, Nitta K. Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic hemodialysis patients. *Geriatrics & gerontology international.* 2009;9:246-52.
88. Montanaro D, Gropuzzo M, Tulissi P, et al. Effects of successful renal transplantation on left ventricular mass. *Transplant Proc.* 2005;37(6):2485-7.
89. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999;55(5):1899-911.
90. Wang H, Zhang M, Bianchi M, Sherry B, Sama A, Tracey KJ. Fetuin (alpha2-HS-glycoprotein) opsonizes cationic macrophage-deactivating molecules. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(24):14429-34.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi aldığım İç Hastalıkları ABD, Kardiyoloji BD, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz BD, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları BD, Klinik Biyokimya BD öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Araştırma görevlisi olarak çalıştığım 5 yıllık süre içinde tanımaktan ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarıma, çalışma arkadaşlarıma, iç hastalıkları anabilim dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Selim Giray NAK' a içtenlikle teşekkür ederim.

Gerek tezim ile ilgili tüm süreçlerde, gerekse de bilimsel makale hazırlama aşamasında kendisine hayran bırakacak denli sabırla, yakın ilgi ve desteğini esirgemeyerek balık tutmayı öğretmek düşüncesi ile çalışmalarına yön veren, birlikte çalışmanın yanında tanışmış olmaktan bile kıvanç duyduğum, kendi ismi ile aynı satırda makale yazmak şerefine eriştiğim sayın hocam Prof. Dr. Alparslan ERSOY'a sonsuz teşekkürler ediyorum.

Hayatımın her aşamasında beni olduğum gibi kabullenerek hedeflerime ulaşmakta cesaretlendiren ve mecburi hizmet ile mükellef olduğum tek kurum olan ailemin güzide mensupları olan babama ve rahmetli anneme karşılıksız sevgi ve desteklerinden ötürü minnet ve şükranlarımı sunuyorum.

Hayatımın geri kalanında bana katlanmayı kabul eden sevgili eşim Tûba' ya ve aile saadetimizi perçinleyen oğlum Kerem'e bana yaşama ve çalışma azmi verdikleri için çok teşekkür ediyorum.

Hayatımızı kolaylaştıran, Kerem'imize ve bize kol kanat geren, öz ailem kadar yakın ve sıcak aile ortamı sağlayan sevgili Güllühan annem ve Celil babama gönülden teşekkür ederim.

Hayatımda iyi, kötü, her durumda rol alan tüm aktörlere beni ben yaptıkları için teşekkür ederim.

Tüm sahip olduklarımı bana lütfeden yüce yaratıcıma şükürler olsun.

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Diyarbakır'da doğdum. İlkokulu Fatih ilkokulunda, orta öğrenimimi Fevzi Çakmak Anadolu Lisesi'nde ve lise öğrenimimi Özel Sungurođlu Fen Lisesi'nde (Burslu) tamamladım. 1999 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi'ne başladım ve 2005 yılında başarı ile tıp öğrenimimi tamamladım. Öğrenciliğim döneminde Amerika'nın eşdeğerlik sınavlarını da başarı ile sonuçlandırarak ECFMG sertifikası almaya hak kazandım. 2006 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen aynı bölümde görevime devam etmekteyim.

Dr. Nizameddin KOCA