

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

KRONİK BÖBREK VE RENAL TRANSPLANT HASTALARINDA
DECOY RESEPTÖR 3' ÜN
İNFLAMASYON VE ATEROSKLEROZDAKİ ROLÜ

DR.SALİHA UYSAL

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2016

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

KRONİK BÖBREK VE RENAL TRANSPLANT HASTALARINDA
DECOY RESEPTÖR 3' ÜN
İNFLAMASYON VE ATEROSKLEROZDAKİ ROLÜ

DR.SALİHA UYSAL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. AYSUN TOKER

KONYA, 2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca değerli fikirleriyle yol gösteren, sabırla bilgi ve mesleki deneyimlerini paylaşan, akademik ve sosyal anlamda her zaman yakın ilgi ve desteğini hissettiğim çok değerli danışman hocam Doç. Dr. Aysun TOKER' e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince desteklerini her zaman hissettiğim başta anabilim dalı başkanımız olmak üzere bölümdeki tüm hocalarıma, beraber çalıştığımız süre zarfında ve sonrasında tecrübelerinden istifade ettiğim Uzm. Dr. Erkan TAŞYÜREK' e, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

Tüm yaşamım boyunca maddi – manevi destekleriyle hep yanımda olan, bana güvenen ve haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim sevgili anneme, babama ve kardeşime teşekkürlerimi sunarım.

Temmuz 2016

Dr. Saliha UYSAL

ÖZET
KRONİK BÖBREK VE RENAL TRANSPLANT HASTALARINDA
DECOY RESEPTÖR 3' ÜN İNFLAMASYON VE ATEROSKLEROZDAKİ ROLÜ
DR. SALİHA UYSAL
UZMANLIK TEZİ
KONYA, 2016

Amaç: Kronik Böbrek Hastalığında, kronik inflamasyon ve aterosklerozla ilişkili olarak kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır. Hemodiyaliz ve periton diyaliz alan hastalara göre belirgin bir düzelme görülse de renal transplantasyon sonrası inflamatuvar süreç devam etmektedir. TNF reseptör ailesinin bir üyesi olan Decoy reseptör 3 (DcR3), inflamasyon ve ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmadaki amacımız, kronik böbrek ve renal transplant hastalarında; DcR3 seviyeleri ile inflamasyon ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi göstermektir. Bu amaçla, serum DcR3, hücreler arası adezyon molekülü-1 (intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (vascular cell adhesion molecule-1 [VCAM-1]), interlökin-8 (interleukin-8 [IL-8]) seviyelerinin ölçülmesi, endotelial disfonksiyonun karotid intima-media kalınlığı (KİMK) ve karotid arter plak varlığı ile değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 50 renal transplantasyon yapılan (Grup 1), 40 hemodiyaliz (HD) alan (Grup 2), 30 pre-diyaliz KBY (Grup 3) ve 30 sağlıklı kontrol (Grup 4) olmak üzere toplam 150 birey dahil edildi. Serum DcR3, VCAM-1, ICAM-1 ve IL-8 seviyeleri ELISA yöntemiyle çalışıldı. KİMK ve karotid arter plak varlığı non-invaziv olarak ultrason probuyla gerçekleştirildi.

Bulgular: Serumda çalışılan tüm parametreler ve KİMK, HD ve pre-diyaliz KBY gruplarında renal transplantasyon ve kontrol gruplarına kıyasla yüksek bulundu. Renal transplantasyon grubunun sonuçları ise kontrol grubundan yüksekti. HD ve pre-diyaliz KBY grupları arasında fark bulunmadı. Hasta gruplarının plak varlıkları arasında fark yoktu. Kontrol grubunda plağa rastlanmadı. Pre-diyaliz KBY grubu kendi içinde değerlendirildiğinde KİMK dışında hiçbir parametrede evreler arasında fark saptanmadı. En yüksek KİMK değerlerinin evre 3'te olduğu görüldü.

Sonuç: Renal transplantasyon, inflamatuvar süreçte belirgin bir düzelme sağlasa da inflamasyon sürecini tamamen geri döndürememektedir. Pre-diyaliz KBY ve HD grubunda üremik ortamla ilişkilendirilebilecek inflamatuvar sürecin ateroskleroza zemin hazırladığı söylenebilir. Pre-diyaliz KBY ve HD gruplarında artmış KİMK ve yüzde plak varlıkları bu durumu desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: DcR3, inflamasyon, ateroskleroz, KİMK, renal transplantasyon

ABSTRACT
THE ROLE OF DECOY RECEPTOR 3 IN INFLAMMATION AND
ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND
RENAL TRANSPLANTATION
SALIHA UYSAL, MD
THESIS OF SPECIALTY
KONYA, 2016

Aim: The cardiovascular risk has been increased in Chronic Kidney Disease (CKD) associated with chronic inflammation and atherosclerosis. Inflammatory process continues after renal transplantation. However it has been observed a significant improvement compared to patients with hemodialysis and periton dialysis. Decoy receptor 3 (DcR3), is a member of the TNF receptor superfamily and associated with inflammation and atherosclerosis. The aim of this study is to show the relationship between DcR3 level with inflammation and atherosclerosis in patients with chronic kidney and renal transplant patients. For this purpose, we intend to measure serum levels of DcR3, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) and interleukin-8 (IL-8) and evaluation of endothelial dysfunction via measurements of carotid intima-media thickness (CIMT) and presence of plaque.

Materials and Methods: A total of 150 participant were obtained from 50 renal transplant patients (Group 1), 40 hemodialysis patients (Group 2), 30 pre-dialysis CKD patients (Group 3) and 30 control (Group 4). Serum DcR3, VCAM-1, ICAM-1 and IL-8 levels measured with ELISA method. CIMT and presence of carotis arter plaque performed by ultrasound probe, non-invasively.

Results: All parameters were measured in serum and CIMT were higher in HD and pre-dialysis CKD groups compared to renal transplant and control groups. The levels of renal transplant group were higher from control group. There was no difference between HD and pre-dialysis CKD groups. There was no difference between patient groups in terms of the presence of plaque. Control group didn't show any plaque. Pre-dialysis group was no significant difference between the stages in any parameter except CIMT. CIMT levels was highest in stage 3.

Conclusion: Although renal transplantation provides a significant improvement in the inflammatory process, not return completely. Inflammatory process associated with uremic milieu may predispose to atherosclerosis in pre-dialysis CKD and hemodialysis patients. Increased CIMT and presence of plaque in HD and pre-dialysis CKD groups supports this state.

Key words: DcR3, inflammation, atherosclerosis, CIMT, renal transplantation.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
İÇ KAPAK	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI	3
2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı'nın Tanımı ve Önemi.....	3
2.1.2. Tedavi Seçenekleri.....	5
2.1.2.1. Hemodiyaliz.....	5
2.1.2.2. Periton diyaliz.....	6
2.1.2.3. Renal Transplantasyon ve Hasta Seçimi	6
2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığı'nda Mortalite Nedenleri	7
2.2. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE İNFLAMASYON	8
2.2.1. İnflamasyon Patogenezi.....	8
2.2.2. Kronik Böbrek Hastalığı'nda İnflamatuvar Süreç.....	9
2.3. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI'NDA ATEROSKLEROZ	10
2.3.1. Endotelial Disfonksiyon ve Ateroskleroz Patogenezi.....	10
2.3.2. Ateroskleroz Risk Faktörleri	12
2.3.3. Kronik Böbrek Hastalığı'nda Ateroskleroz ve Vasküler Kalsifikasyon.....	15
2.3.4. Renal Transplant Yapılan Hastalarda İnflamasyon, Ateroskleroz ve Kardiyovasküler Hastalık Riski.....	18
2.4. İNFLAMASYON GÖSTERGELERİ	19
2.4.1. Hüresel Adezyon Molekülleri (CAM)	19
2.4.1.1. VCAM-1 Yapısı.....	19
2.4.1.2. ICAM-1 Yapısı.....	20
2.4.1.3. VCAM-1 ve ICAM-1'in Fonksiyonları ve İlişkili Oldukları Patolojiler.....	21
2.4.2. İnterlökin – 8 (IL-8).....	23

2.4.2.1. Yapısı.....	23
2.4.2.2. Fonksiyonu ve İlişkili Olduğu Patolojiler.....	24
2.5. DECOY RECEPTOR 3 (DcR3).....	24
2.5.1. Yapısı.....	24
2.5.2. Fonksiyonu.....	25
2.5.3. İlişkili Olduğu Patolojiler.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. GEREÇ	27
3.1.1. Vakaların Oluşturulması ve Gruplama.....	27
3.1.2. Kullanılan Cihazlar, Kitler ve Kimyasallar	28
3.2. YÖNTEM.....	28
3.2.1. Kan Örneklerinin Alınması.....	28
3.2.2. DcR3 Çalışması	29
3.2.3. VCAM-1, ICAM-1, IL-8 Çalışması.....	29
3.2.4. Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Çalışılması.....	30
3.2.5. Karotid İntima Media Kalınlığı ve Plak Volümü Ölçümü.....	30
3.2.6. Verilerin İstatistiksel Analizi.....	31
4. BULGULAR	32
4.1.DEMOGRAFİK VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	32
4.2. DcR3, IL-8, VCAM-1 VE ICAM-1 SONUÇLARININ VE RADYOLOJİK BULGULARIN ANALİZİ	33
4.2.1 Serum DcR3, IL-8, VCAM-1 ve ICAM-1 Düzeyleri.....	34
4.2.2 Radyolojik Bulguların Değerlendirilmesi.....	36
4.2.3 Grup 3 (KBY grubu)'ün Evrelere Göre Değerlendirilmesi	37
4.2.4. Parametreler Arası Korelasyonlar.....	38
5. TARTIŞMA	41
5.1. VCAM-1, ICAM-1 VE IL-8 DÜZEYLERİNİN TARTIŞILMASI	41
5.2. DECOY RESEPTÖR 3 DÜZEYLERİNİN TARTIŞILMASI.....	43
5.3. RADYOLOJİK BULGULARIN TARTIŞILMASI.....	44
5.4. GRUP 3'ÜN EVRELERE GÖRE TARTIŞILMASI.....	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
7. KAYNAKLAR.....	49

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri.....	4
Tablo 2.2. Sağlıklı bireylerde ortalama GFR değerleri.....	4
Tablo 2.3. Türkiye’de hemodiyalize bağlı mortalite nedenleri.....	8
Tablo 2.4. Adezyon moleküllerinin ilişkili olduğu patolojiler.....	22
Tablo 3.1. Hasta dağılımı ve demografik özellikler.....	27
Tablo 4.1. Demografik veriler.....	33
Tablo 4.2. Serum DcR3, IL-8, VCAM-1 ve ICAM-1 düzeyleri ve radyolojik bulgular.....	34
Tablo 4.3. KİMK eşik değerine göre grupların karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.4. Grup 3’te evrelere göre parametrelerin dağılımı.....	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Türkiye’de Son Dönem Böbrek Yetmezliği’nin Prevalansı.....	3
Şekil 2.2. Hemodiyaliz Prensibi.....	5
Şekil 2.3. Periton Diyalizi Prensibi.....	6
Şekil 2.4. Genel popülasyon ile diyaliz alan veya transplant yapılan böbrek yetmezliklerinde kardiyovasküler mortalite karşılaştırması.....	7
Şekil 2.5. Kronik böbrek hastalığında ‘Geleneksel’ ve ‘Üremi spesifik’ risk faktörleri.....	13
Şekil 2.6. KBH’nda vasküler kalsifikasyon gelişimi ile ilişkili faktörler.....	16
Şekil 2.7. Arteryal intima ve media kalsifikasyonu.....	17
Şekil 2.8. VCAM-1 ve ICAM-1’in yapısı.....	20
Şekil 2.9. Lökosit göçü ve adezyon moleküllerinin rolü.....	21
Şekil 2.10. IL-8 uyarısıyla nötrofil kemotaksisi.....	23
Şekil 4.1. Ortalama serum VCAM-1 ve ICAM-1 düzeyleri.....	35
Şekil 4.2. Serum IL-8 düzeylerinin gruplara göre dağılımı.....	36
Şekil 4.3. Serum DcR3 düzeylerinin gruplara göre dağılımı.....	36
Şekil 4.4. Grup 1’de KİMK ve üre arasındaki korelasyon.....	39
Şekil 4.5. Grup 2’de ICAM-1 ve VCAM-1 korelasyonu.....	39
Şekil 4.6. Grup 3’de ICAM-1 ve VCAM-1 korelasyonu	39
Şekil 4.7. Grup 2’de DcR3 ve KİMK korelasyonu	40
Şekil 4.8. Grup 3’de ICAM-1 ve DcR3 korelasyonu.....	40

SİMGELER VE KISALTMALAR

α	: Alfa
aa	: Amino asit
AC	: Akciğer
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADMA	: Asimetrik dimetil arginin
AIC	: Arteryal intima kalsifikasyonu (Arterial Intima Calcification)
ALT	: Alanin aminotransferaz
AMC	: Arteryal media kalsifikasyonu (Arterial Medial Calcification)
AP	: Aktivatör protein
β	: Beta
BMI	: Vücut kitle indeksi (Body Mass Index)
CAM	: Hücre adezyon molekülleri (Cell Adhesion Molecules)
CCR5	: Kemokin reseptör 5 (Chemokine receptor 5)
CD	: Cluster of Differentiation
CRP	: C-Reaktif Protein
DcR3	: Decoy reseptör 3
DM	: Diyabetes mellitus
DR3	: Ölüm reseptör (Death receptor)
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
FasL	: Fas ligand
GAG	: Glikozaminoglikan
γ	: Gamma
GFR	: Glomeruler Filtrasyon Hızı (Glomerular Filtration Rate)
HD	: Hemodiyaliz
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein (High density lipoprotein)
HVEM	: Herpes simplex virus entry mediator
ICAM-1	: Hücreler arası adezyon molekülü-1 (intercellular adhesion molecule-1)
Ig	: İmmünglobulin
IL-8	: İnterlökin-8 (interleukin-8)
κ	: Kappa
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KC	: Karaciğer
kDa	: Kilodalton
KİMK	: Karotid intima media kalınlığı

KVH	: Kardiyovasküler hastalıklar
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein (Low Density Lipoprotein)
LFA	: Lökosit fonksiyon ilişkili antijen (Leukocyte Function Associated Antigen)
LIGHT	: homologous to L ymphotoxin, exhibits I nducible expression and competes with HSV G lycoprotein D for H erpesvirus entry mediator, a receptor expressed on T cells
LTβR	: Lymphotoxin beta receptor
Mac-1	: Makrofaj-1 antijen (Macrophage-1 antijen)
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease
MPO	: Myeloperoksidaz
NF	: Nükleer faktör
NK	: Doğal öldürücü (natural killer)
NKF/KDOQI	: Ulusal Böbrek Vakfı Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite İnisiyatifi (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)
NO	: Nitrik oksit
NT-proBNP	: N-terminal pro-brain natriuretic peptid
OPG	: Osteoprotegerin
PD	: Periton diyalizi
pit-1	: Pitüiter spesifik transkripsiyon faktörü-1
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
TGF-β	: Transforme edici büyüme faktörü (Transforming Growth Factor)
TND	: Türk Nefroloji Derneği
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör-α (Tumor necrosis factor-α)
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü-1 (vascular cell adhesion molecule-1)
vWF	: von Willebrand faktör
WBC	: Beyaz kan hücresi (White blood cell)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sık görülen ve sıklığı gittikçe artan bir hastalıktır. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY); (glomeruler filtrasyon hızı (Glomerular Filtration Rate (GFR)) $<15\text{ml/dk/1,73m}^2$) safhasına gelen hastalar hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD), böbrek nakli gibi renal replasman tedavilerinden biriyle hayatlarını idame ettirebilmektedir (KDIGO 2012). 2013 yılında Türkiye’de renal replasman tedavisi gerektiren SDBY prevalansı milyon nüfus başına 870 olarak saptanmıştır (Registry 2013, Türk Nefroloji Derneği (TND)). Böbrek nakli bu hastalara daha iyi bir yaşam kalitesi sağlamaktadır (Hwang 2015).

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar, renal replasman tedavisi alan hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (Stenvinkel 1999). Nakilden sonra bile kardiyovasküler hastalıklar (KVH), önemli bir mortalite nedeni olmaya devam etmektedir (Fishbane 2005). Bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan renal transplant hastalarında; oksidatif stres, inflamasyon ve aterosklerozun devam ettiği, ancak HD ve PD hastalarına göre iyileşmenin olduğu belirtilmektedir (Türkmen 2012).

Ateroskleroz süreci, adezyon molekülleri, kemokin ve sitokinler gibi farklı inflamatuvar mediatörleri içermektedir (Libby 2005). Decoy reseptör 3 (DcR3), tümör nekrozis faktör- α (Tumor necrosis factor- α (TNF- α)) reseptör ailesinin bir üyesidir. Antiapoptotik soluble reseptör olan DcR3 immün modülasyonda rol almaktadır. TNF ailesinin bazı üyeleri (Fas ligand (FasL), homologous to Lymphotoxin, exhibits Inducible expression and competes with HSV Glycoprotein D for Herpesvirus entry mediator, a receptor expressed on T cells (LIGHT) ve TNF-like ligand 1A (TL1A)), DcR3 e bağlanarak biyolojik aktiviteleri engellenmektedir (Pitti 1998). Etkileşimde olduğu bu moleküller apoptozis ve immün hücrelerin inflamatuvar cevaplarında rol oynadığı için, DcR3 hem immün süpresör etkilere hem de pro-inflamatuvar özelliklere sahiptir (Lin 2011). DcR3’ün, endotel hücrelerinden hücreler arası adezyon molekülü-1 (intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)), interlökin-8 (interleukin-8 (IL-8)) gibi moleküllerin salınımını arttırdığı ve bu artışın KVH riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. (Yang 2005)

Karotid intima media kalınlığı (KİMK), aterosklerozun belirlenmesinde kullanılan güvenilir bir belirteçtir. Ayrıca, klinik çalışmaların değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır (Hurst 2007). Karotid arterin ultrasonografi ile üç boyutlu

değerlendirmesinin tek boyutlu değerlendirmelere göre daha duyarlı ve tekrarlanabilirliğinin iyi olduğu bilinmektedir (AlMuhanna 2015).

Çalışmamızın amacı renal transplant yapılan hastalar ile HD tedavisi alan hastalar ve pre-diyaliz kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarında DcR3 düzeylerinin inflamatuvar belirteçlerle ilişkisini belirleyip radyolojik göstergelerle olan korelasyonunu değerlendirmektir.

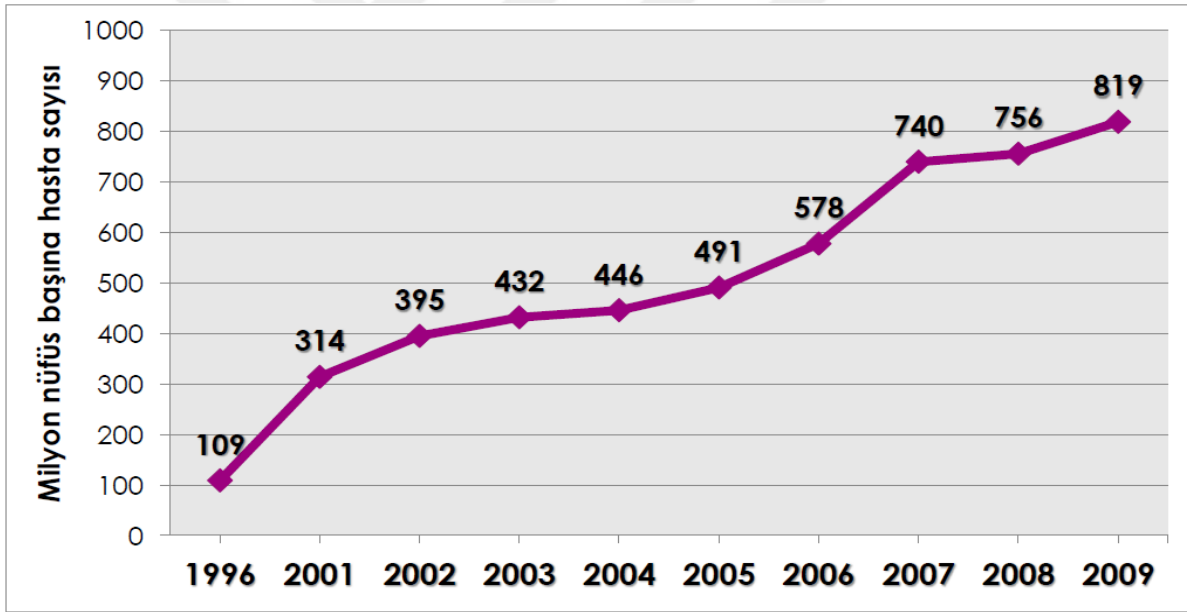


2. GENEL BİLGİLER

2.1 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.1.1 Kronik Böbrek Hastalığı'nın Tanımı ve Önemi

Kronik böbrek hastalığı, Ulusal Böbrek Vakfı Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite İnisiyatifi (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI))'nin yaptığı tanıma göre; renal veya sistemik hastalıklar neticesinde ortaya çıkan, üç ay ve daha uzun süreli böbrek hasarı veya GFR'nin $60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ 'nin altına düşmesi sonucunda böbrek fonksiyonlarının geri dönüşümsüz kaybı olarak ifade edilmektedir. KBY nedenleri arasında ilk üç sırada diabetes mellitus, hipertansiyon ve kronik glomerulonefrit yer almaktadır. Ülkemizde KBH sıklığı giderek artmaktadır. TND'nin 2010 yılında yapmış olduğu ülkemizdeki KBH prevalansı tespit çalışmasına ilişkin veriler Şekil 1'de gösterilmektedir.



Şekil 2.1 Türkiye'de Son Dönem Böbrek Yetmezliği'nin Prevalansı (Türk Nefroloji Derneği Böbrek Kayıt Sistemi Verileri, 2010)

Kronik Böbrek Hastalığı evrelemesi, GFR değerlendirilerek yapılmaktadır (Tablo 2.1). Sağlıklı bireylerde yaşa göre ortalama GFR değerleri Tablo 2.2’de gösterilmiştir. GFR’nin 15–20 ml/dak/1.73 m²’nin altına inmesi SDBY olarak ifade edilir. SDBY hastalarında renal replasman tedavisine başlanması gerekmektedir.

Tablo 2.1 Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri (<http://www.renal.org/information-resources/the-uk-ckd-guide/ckdstages#sthash.cJSUzHiv.dpbs>)

Evre	Tanım	GFR (ml/dak/1.73 m ²)
1	Normal veya artmış GFR ile böbrek hasarı	>90
2	Hafif azalmış GFR ile böbrek hasarı	60-89
3A	Orta derecede azalmış GFR	45-60
3B	Orta derecede azalmış GFR	30-45
4	Ağır derecede azalmış GFR	15-29
5	Son dönem böbrek yetersizliği	<15

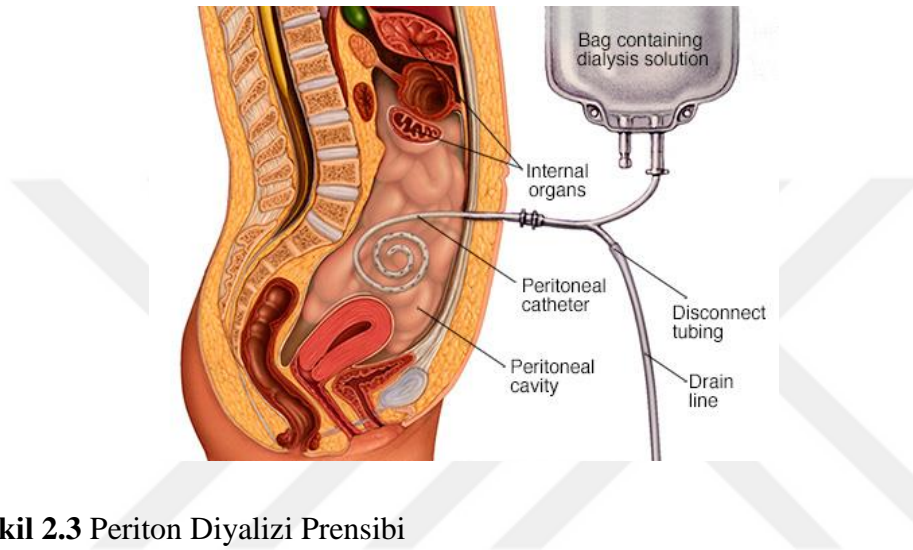
Tablo 2.2 Sağlıklı bireylerde ortalama GFR değerleri (Tietz Laboratuvar Testleri Klinik Kılavuzu 2011)

Yaş (yıl)	Ortalama GFR (mL/dak/1.73 m ²)
20-29	116
30-39	107
40-49	99
50-59	93
60-69	85
≥70	75

Türk Nefroloji Derneği 2013 yılı raporuna göre kronik HD/PD programında veya fonksiyone greftle izlenmekte olan tüm yaş grubundaki hastalarda renal replasman tedavisi tipine göre incelendiğinde HD’in yaygın tercih edilen bir tedavi yöntemi olduğu anlaşılmaktadır. Toplam 66711 hastadan 52675’i (%78,96) HD, 4537’si (%6,8) PD tedavisi alırken ancak 6499 hastaya (%14,24) böbrek nakli yapılabildiği görülmüştür.

2.1.2.2 Periton diyaliz

Periton diyalizi, diğer replasman tedavilerine alternatif yöntemlerinden birisi olup, ülkemizde giderek artan sayıda hastaya uygulanmaktadır. Periton diyaliz membranı, kan ve diyalizat arasında solütlerin difüzyonu ve hipertonic solüsyonların periton boşluğuna ultrafiltrasyonuna izin vermektedir. Peritona giriş sağlayan bir yol ile periton boşluğuna diyalizatın verilmesi, belirli bir süre tutulması ve bu süre sonunda sıvının boşaltılması ile diyaliz işlemi tamamlanmış olur (TND, Sürekli Ayaktan Periton Diyaliz Notu) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3 Periton Diyalizi Prensipleri

(<http://www.mayoclinic.org/tests-procedures/peritoneal-dialysis/home/ovc-20202856>)

2.1.2.3 Renal Transplantasyon ve Hasta Seçimi

Kadavradan ilk böbrek nakli 1933 yılında Voronay tarafından başlatılmıştır. İlk canlıdan böbrek nakli ise, 1954 yılında tek yumurta ikizleri arasında, Joseph Murray tarafından yapılmıştır. Ülkemizdeki duruma baktığımızda, canlıdan böbrek naklinin ilk kez 1975 yılında Hacettepe Üniversitesi'nde anneden çocuğa yapıldığını görüyoruz. Kadavradan ilk böbrek nakli Uluslararası Eurotransplant Vakfı tarafından temin edilen böbrekle ülkemizde 1978 yılında gerçekleşmiştir. 1 yıl sonra, 2238 sayılı Türkiye Organ Nakli kanununun çıkmasını takiben kadavradan böbrek nakline başlanmıştır (Haberal 1998).

Amerika ve Avrupa'da kadavradan yapılan böbrek nakilleri canlıdan yapılan böbrek nakillerinden daha fazla sayıda iken, ülkemizde canlıdan yapılan böbrek nakillerinin sayısı kadavradan yapılan nakillerin yaklaşık 2 katıdır (TND, 2013 Registry Raporu).

Kreatinin klirensi 10-15 ml/dk değerine indiğinde SDBY hastalarında renal replasman tedavisine başlanması gerekmektedir (Kopyt 2007). Ülkemizde, GFR 20

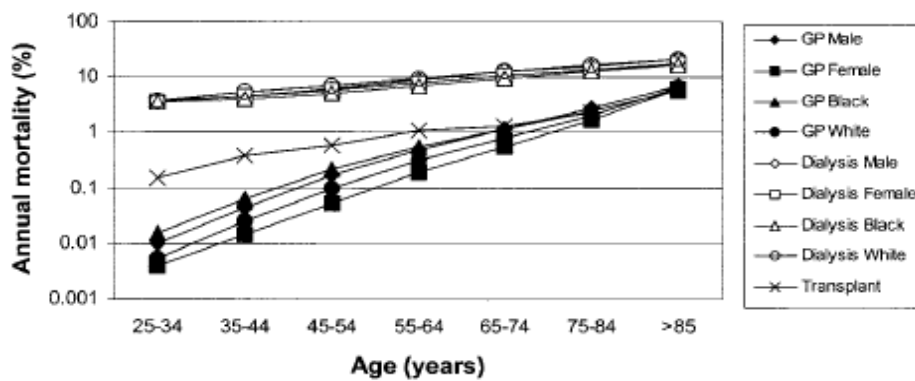
ml/dk'nın altına inen SDBY hastaları Sağlık Bakanlığı bünyesindeki ulusal koordinasyon ağına kayıt yaptırabilmektedir.

Son yıllarda gerek cerrahi tekniklerde, gerekse enfeksiyonların kontrolünde ve immünsüpresif tedavide sağlanan gelişmeler renal transplantasyonu SDBY olan hastalarda en başarılı tedavi yöntemi haline getirmiştir. Nakil sonrası 1 yıllık hasta yaşamı %90-98, 5 yıllık hasta yaşamı ise %80-90 civarındadır (TND, Renal Transplantasyon ve Hasta Seçimi). Başarılı bir renal transplantasyon ile, hastaların yaşam kaliteleri ve süreleri iyileşmekte, tedavileri için gereken bütçe azalmaktadır. Hastanın daha kısa süreli olarak aldığı diyaliz periyodları başarı şansını arttırmaktadır (Huang 2013). Bu yüzden, transplantasyon başarısı için hasta seçimi önemlidir.

2.1.3 Kronik Böbrek Hastalığı'nda Mortalite Nedenleri

Kronik böbrek hastalığı evre 4 ve evre 5'te diyaliz alan hastalarda, GFR'si 60 ml/dk'nın üzerinde olan hastalara göre mortalite 3-6 kat artmıştır. Diyaliz tedavisi alan hastalarda mortalite %20'nin üzerindedir ve bu ölümlerin yarısından fazlasının nedenini KVH oluşturmaktadır (Go 2004).

Nakil yapılan hastalarda tüm mortalite nedenlerinin %35-50'sini KVH oluşturmaktadır. Bu oran aynı yaş grubundaki genel popülasyonla karşılaştırıldığında en az iki kat yüksektir, fakat diyaliz tedavisi alan hastalara göre bu oranın belirgin şekilde düşük olduğu görülmektedir (Foley 1998) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4 Genel popülasyon ile diyaliz alan veya transplant yapılan böbrek yetmezliklerinde kardiyovasküler mortalite karşılaştırması (Foley 1998)

Hemodiyaliz alan hastalarda mortalite nedenleri arasında pek çok faktör sayılabilir. Ülkemizde, bu hasta grubunda ölüm nedenleri tablo 2.3'te gösterilmiştir. Kardiyovasküler hastalıklar, hastaların yaklaşık yarısında mortaliteye neden olmaktadır (Tanrıverdi 2010)

Tablo 2.3 Türkiye’de hemodiyalize bağlı mortalite nedenleri (Tanrıverdi 2010)

MORTALİTE NEDENLERİ	%
Kardiyovasküler	46
Serebrovasküler Hastalık	15
Enfeksiyon	10
Malignite	7
Karaciğer Yetmezliği	5
Akciğer Embolisi	1
Diğer Nedenler	17
Belirsiz	5,3

2.2 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE İNFLAMASYON

2.2.1 İnflamasyon Patogenezi

Patojenler, hasarlı hücreler ve iritanlara vasküler dokunun verdiği kompleks, biyolojik cevaba inflamasyon denir. Hasarlı dokunun iyileşme sürecini başlatmak için uyarı dokudan uzaklaştıran koruyucu bir mekanizma olarak düşünülebilir. Pro-inflamatuvar sitokin salınımı başlangıçta yararlı etkiler oluştursa da sürecin uzun sürmesi organizmaya zarar veren sonuçlar doğurmaktadır (Carrero 2009). Makrofaj, dendritik hücre, mast hücre, nötrofil ve lenfosit doğal immünitinin esas hücreleridir ve bu hücreler inflamasyonda önemli rol oynarlar (Akira 2006).

İnflamasyon, akut ya da kronik olabilir. Akut süreçte daha çok nötrofil ve makrofajlar rol oynar. Kronik inflamasyonda ise; T lenfosit ve plazma hücreleri etkin olarak rol almaktadır. Monosit/makrofajlar her iki süreçte de rol alır. Kronik inflamasyonun son evresinde fibrozisin yol açtığı doku fonksiyon kaybından makrofajlar sorumludur (Ferrero-Miliani 2007). Epitelyal, endotelyal hücreler ve fibroblastlar da inflamatuvar süreçte rol alırlar. Bu süreç, TNF- α , IL-1, IL-6 gibi mediatörlerin dâhil olduğu bir zeminde devam eder. Bu sitokinlerin etkisiyle vasküler endotelyal geçirgenlik değişir, nötrofil kemotaksisi artar ve organizma için patolojik tablo ortadan kaldırılmaya çalışılır. Sonrasında IL-10, transforme edici büyüme faktörü (Transforming Growth Factor (TGF- β)),

glukokortikoidlerin etkisiyle inflamasyon sonlandırılır ve inflamatuvar sürecin uzamasının organizmaya vereceği zarar engellenmiş olur. Hücresel debrislerin ortadan kaldırılmasında makrofajlar rol alır. Herhangi bir sebeple inflamatuvar süreç durdurulamazsa akut inflamasyon kronikleşir. Kronik inflamasyon, özellikle mekanizması anlaşılamayan hastalıklarda sıklıkla araştırılmıştır. Kronik inflamasyon, persistan enfeksiyon ya da kronik hücresel hasar gibi tetikleyici uyarının ortadan kaldırılamadığı durumlarda gelişir. Kronik inflamatuvar süreci başlatan sebep henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Çoğu zaman başlangıçta bir patojen ya da hücresel hasar olmasa da kronik inflamasyon görülebilmektedir. Bu durumdan organizmanın immün yanıtı sorumlu tutulmaktadır. Ateroskleroz, obezite, tip 2 diyabetes mellitus (DM), astım, inflamatuvar kemik hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar, romatoid artrit ve kanser gibi farklı hastalıkların patogenezlerinde kronik inflamasyonun etkisi bulunmaktadır (Ahmed 2011).

2.2.2 Kronik Böbrek Hastalığı'nda İnflamatuvar Süreç

Özellikle SDBY olan KBH'de, azalmış renal klirens ve artmış üretim nedeniyle pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerin sistemik konsantrasyonları birkaç kat artmıştır. Hem diyaliz ilişkili hem de diyaliz dışında; enfeksiyon, komorbidite, genetik faktörler ve diyet gibi farklı nedenler persistan inflamasyondan sorumlu olabilir (Liu 2006).

Sitokinler, hücrelerin birbirleriyle ilişkini sağlayan peptid grubudur. Birbirleri ile additif, sinerjistik, antagonistik etkiler gösterebilir ya da bir sonraki yolaktaki sitokinlerin veya haberci maddelerin üretilmesini uyarabilir. Eğer bir sitokin diğerinin üzerine sinerjistik etki gösteriyorsa, birlikte oluşturdukları etki büyür ve persistan inflamasyona sebep olabilir. Renal fonksiyon kaybına, eşlik eden hastalıklara ve uygulanan diyaliz protokolüne bağlı olarak, üremik hastalarda sitokinler birikerek sinerjistik etkileşime neden olabilir. TNF- β , IL-6 ekspresyonunu stimüle eder. Liu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, diyaliz hastalarında TNF- β ve IL-6 polimorfizmi bulunduğu, bu durumun bağımsız kardiyovasküler risk artışına sebep olduğu ifade edilmektedir. Aynı çalışmanın ikinci basamağında, IL-6 ve TNF- β 'yı kodlayan genlerin her ikisinde görülen tek nükleotid polimorfizminin bunlardan birinde görülen mutasyona göre hem KVH hem de KVH'a bağlı mortalite riskini çok daha fazla artırmış olduğu gösterilmiştir (Liu 2006). TNF- β , IL-6 ekspresyonunu uyararak pro-inflamatuvar bir sitokindir, bu gen-gen etkileşimi TNF- β 'nın IL-6 üretimini artırarak inflamasyonu şiddetlendirdiğini düşündürmektedir.

Mortalite riski ile ilişkili olarak inflamasyon artışı sadece genetik değişikliklerle açıklanamaz. Aynı zamanda hücresel düzeyde de farklılıklar gözlenmektedir. Örneğin; endotelden monositlerin geçişi, aterosklerozun başlamasına ve ilerlemesine sebep olmaktadır. Heine ve ark. tarafından CD (Cluster of Differentiation)14⁺⁺ CD16⁺ monosit düzeyinin kardiyovasküler risk tahmini için kullanılabilceği gösterilmiştir. Bu çalışmada C-Reaktif Protein (CRP) ve CD14⁺⁺ CD16⁺ monosit düzeyi yüksek olan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Heine 2008). Kemokin cevabına bağlı olarak vasküler endotelden monosit ve T lenfositler geçer. CD14⁺⁺ CD16⁺ monositler, kemokin reseptör 5 (Chemokine receptor 5 (CCR5)) olarak adlandırılan kemokin reseptörlerine sahiptir. İnflamasyon durumunda; CCR5, endotelden geçen inflamatuvar hücreler tarafından sağlanan ligandlara bağlanarak aterogenezde rol oynayabilir (Muntinghe 2009).

Persistan üremik inflamasyon, çeşitli enfeksiyöz ajanlara karşı riski ve duyarlılığı da artırabilir. Chlamydia pneumoniae seropozitivitesi, IL-6 üretimini artırarak diyaliz hastalarında ilerleyici karotid arter aterosklerozuna sebep olabilir (Kim 2008).

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda inflamasyonla ilişkili bir diğer durum da oksidatif strestir. SDBY hastalarında oksidatif stres ve inflamasyonun bağlantılı olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır (Locatelli 2003). Nguyen ve ark. , inflamasyon varlığı ve diyaliz süresinin oksidatif stresin en önemli belirleyicilerinden olduğunu ileri sürmüşlerdir (Nguyen-Khoa 2001). Yine başka bir çalışmada, HD alan hastalarda F₂-isoprostan ve CRP düzeyleri arasında bir korelasyon görülmüştür (Handelman 2001). Mezzano ve ark. , 64 SDBY hastası üzerinde yaptıkları çalışmada akut faz reaktanları ve oksidatif stres belirteçleri arasında belirgin bir korelasyon olduğunu göstermiştir (Mezzano 2001). Diyaliz hastalarında görülen polimorfonükleer lökosit (PMNL) artışı, düşük dansiteli lipoprotein (Low Density Lipoprotein (LDL)) oksidasyonu ve doku hasarından sorumlu faktörlerden biridir. Myeloperoksidaz (MPO) salgısının artması, Nitrik Oksit (NO) aracılı düz kas gevşemesini zayıflatarak endotelyal disfonksiyona ve dolayısıyla da kardiyovasküler hastalık risk artışına sebep olabilir (Locatelli 2003).

2.3 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI'NDA ATEROSKLEROZ

2.3.1 Endotelyal Disfonksiyon ve Ateroskleroz Patogenezi

Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı gibi birçok KVH patogenezinde endotelyal disfonksiyon yer almaktadır. Endotel, hem geniş

yüzeyle sahip olması hem de kan akımı ile damar çeperi arasında yer alması nedeni ile stratejik olarak önemlidir. Vazoaktif maddelerden kaynaklanan hormonal uyarılara, basınç artışına ya da damar bütünlüğünü bozacak mekanik uyarılara duyarlıdır. Bu uyarılara cevap olarak inflamatuvar süreci tetikleyen çeşitli ajanlar salgılayarak homeostazı sürdürülmesinde önemli rol oynar. Endotel tarafından üretilen vazodilatatör maddeler arasında; NO, prostasiklin, C-tipi natriüretik peptid yer alır. Vazokonstrüktör ajanlardan ise, endotelin-1, anjiotensin II, tromboksan A₂, reaktif oksijen türleri sayılabilir. Ayrıca endotelden salınan NO, ICAM-1, VCAM-1, E-selektin ve Nükleer faktör (NF)-κβ gibi mediatörler immünmodülasyonda rol alır (Endemann 2004).

Endotelyal disfonksiyon ilk olarak 1990 yılında hipertansiyon üzerine yapılan bir çalışmada tanımlanmıştır. Bu çalışmada hipertansiyon hastalarında vazodilatatör ajanlarla yeterli arteriyel relaksasyonun sağlanamadığı görülmüştür (Panza 1990). Daha sonraki yıllarda, endotelyal disfonksiyon birçok KVH ile ilişkilendirilmiştir.

Ateroskleroz sürecinin erken evrelerinde endotelyal disfonksiyondan bahsedilmektedir (Suwaidi 2000). Endotelyal disfonksiyon, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği ve DM ile bu gibi kronik süreçlerde görülen KVH risk artışını açıklaması açısından da önemlidir.

Ateroskleroz arter duvarında kalınlaşma ve lümeninde daralma ile seyreden kronik inflamatuvar bir süreçtir. Akut koroner sendrom ve serebrovasküler olayların esas sebebidir ve yılda 23.3 milyon ölümden sorumlu tutulmaktadır. Aterom plağı, aterosklerozun iskeletini oluşturmaktadır. Endotel yüzeyinde hasara neden olan artmış LDL ve ekstrasellüler matriksteki inflamatuvar hücreler, ateroskleroz gelişmesinde rol oynayan esas faktörlerdir. Biyokimyasal modifikasyon, özellikle de oksidasyon, doğal immün cevabı tetikler. Bu süreçte lökosit birikimini kolaylaştıracak adezyon moleküllerinin ekspresyonu da artar. Lökosit adezyonunu izleyen dönemde sitokin, kemokin, eikozanoid, proteaz ve reaktif oksijen türlerinin salınımı görülür ve bu uyarıcıların da etkisiyle inflamasyon genişler. Ateroskleroz gelişiminde makrofajlar önemli bir rol oynar. Olgun makrofajlardaki tanıyıcı reseptörler aracılığıyla okside LDL fagosite edilir ve makrofaj köpük hücresine dönüşür. Köpük hücrelerden salınan büyüme faktörleri ve sitokinler, media tabakasında intima tabakasına düz kas hücre göçüne sebep olur, sonuçta “fibröz başlık” formasyonu meydana gelir. Fibröz başlık ne kadar kalınsa plak o kadar stabil, ne kadar inceyse plak komplikasyonlara o kadar açıktır (Kratz 2016).

Makrofajların fonksiyonlarından biri de endoplazmik retikulumları aracılığıyla lipid klerensidir. Fakat, aterosklerozda artmış lipid yükü nedeniyle bu özellikleri bozulur. Bu durum; lipidlerin, doku faktörlerinin ve proteazların salınımına neden olur. Protrombotik zemin oluşur ve akut koroner sendromlar tetiklenir (Kratz 2016).

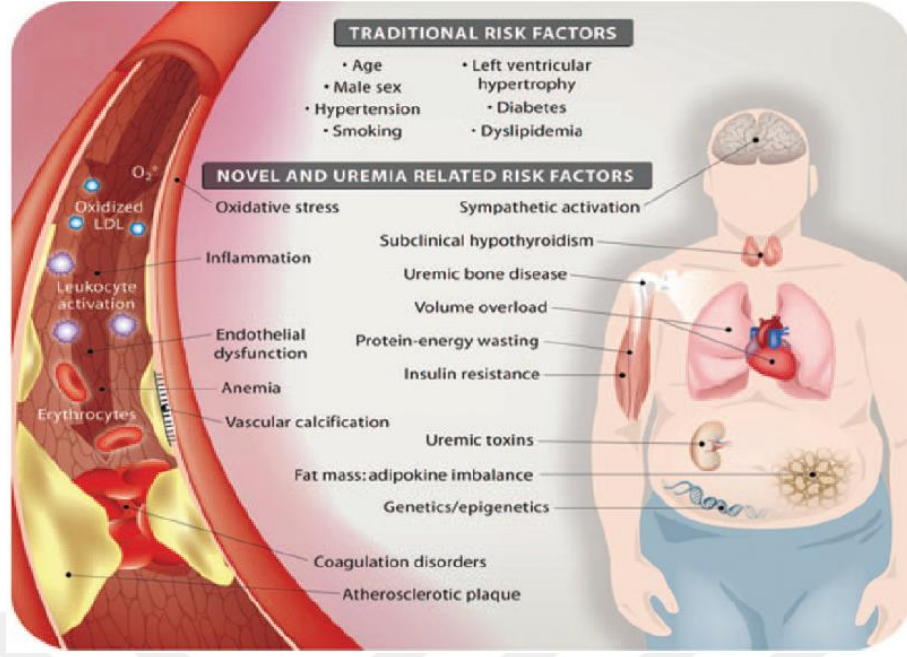
2.3.2 Ateroskleroz Risk Faktörleri

2002 yılında yayınlanan NKF/KDOQI kılavuzuna göre, KBH’de koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik vasküler hastalık ve kalp yetmezliği görülme riski artmıştır. Bu artıştan Framingham Kalp Çalışması’nda belirtilen “Geleneksel” risk faktörleri ve “Kronik Böbrek Hastalığı ilişkili” risk faktörleri sorumludur. Üremi ilişkili faktörlerin prevalansı böbrek fonksiyonlarının azalmasıyla ters orantılıdır (Gluba 2014).

Framingham Kalp Çalışması’nda; yaş, erkek cinsiyet, diyabet varlığı, sigara kullanımı, sistolik kan basıncı, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (High density lipoprotein (HDL)) kolesterol ve vücut kitle indeksi (Body Mass Index (BMI))’nin KVH açısından risk değerlendirmesinde kullanılabileceği sonucu çıkmıştır. Türk Kardiyoloji Derneği tarafından yayınlanan kılavuza göre günümüzde kabul edilen risk faktörleri şunlardır:

1. Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55 veya erken menopoz)
2. Aile öyküsü (birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce koroner arter hastalığı bulunması)
3. Sigara içiyor olmak
4. Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif tedavi görüyor olmak)
5. Hiperkolesterolemi (Total kolesterol ≥ 200 mg/dL, LDL ≥ 130 mg/dL)
6. Düşük HDL değeri (< 40 mg/dL)
7. DM (bir risk faktörü olmanın yanısıra, koroner kalp hastalığı varlığına eşdeğer bir risk taşıdığından risk değerlendirmesinde ayrı bir yeri vardır)

Geleneksel risk faktörlerinin yanı sıra KBH ilişkili kardiyovasküler risk faktörleri de bulunmaktadır (Şekil 2.5). Bunlar arasında; albuminüri, anemi, kemik ve mineral metabolizması bozuklukları, artmış inflamatuvar ve protrombotik medyatörler yer almaktadır (Kendrick 2008).



Şekil 2.5 Kronik böbrek hastalığında ‘Geleneksel’ ve ‘Üremi spesifik’ risk faktörleri (Stenvinkel 2008)

Albuminüri: Böbrek hasarının göstergelerinden biri olan albuminüri, KVH için bir risk faktörüdür. Mikroalbuminüri ile miyokard infarktüs, inme ve KVH arasında ilişki bulunmaktadır (Gerstein 2001). Bu çalışmada, üriner albümin:kreatinin oranındaki her 0,4 mg/mmol’lük artışta %5,9 KVH artışı saptanmıştır. Mikroalbuminürinin kardiyovasküler risk artışına nasıl sebep olduğu tam olarak aydınlatılamamıştır. Mikroalbuminürisi olan bireylerde arteriyal dilatasyon kapasitesi bozulmuş; von Willebrand faktör (vWF), VCAM-1, ICAM-1 gibi ateroskleroz ilişkili adezyon moleküllerinin dolaşımdaki düzeyleri artmıştır. (Cotton 2007).

Anemi: KBH sürecinde anemi prevalansı artmaktadır. GFR’si 25 ml/dk’nın altında olan hastaların yaklaşık %90’ında hemoglobin düzeyleri 12 g/dL’nin altındadır. Aneminin, sol ventrikül hipertrofisine sebep olduğu ve akabinde sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna yol açtığı bilinmektedir. Bu durum kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye sebep olabilir (Kazmi 2001).

İnflamasyon: KBH, kronik inflamatuvar bir süreçtir. CRP ve IL-6, KVH’larda inflamasyon belirteci olarak çoğu çalışmada yer almaktadır. KBH’de her iki belirtecin de yükseldiği görülmüştür (Stenvinkel 2003). Diyaliz alan hastalarda artmış CRP düzeyleri, KVH ve tüm mortalite nedenleri ile ilişkilidir (Zimmermann 1999). Periton diyalizi alan hastalarda CRP ile vasküler kalsifikasyon arasında korelasyon bulunmaktadır (Wang 2008).

Dolaşımda artmış fibrinojen, faktör 8 ve lipoprotein (a), kardiyovasküler mortalite ile bağlantılıdır. KBH olan 1678 hasta ile yapılan bir çalışmada; CRP ve fibrinojen yüksekliğinin miyokard infarktüs, inme ve mortalite riskini artırdığı gösterilmiştir (Weiner 2008).

Oksidatif stres: Renal fonksiyonun azalmasıyla birlikte vasküler yapı bozulur ve NO sentezindeki azalma nedeniyle endotel disfonksiyon ve ateroskleroz süreci hızlanır. Asimetrik dimetil arginin (ADMA), endojen NO sentezi inhibe ederek oksidatif stres oluşumuna katkıda bulunur. GFR'nin azalmasıyla plazma ADMA konsantrasyonu artar. SDBY'nde ADMA seviyeleri normal değerlerin 2-3 katına çıkabilir (Fliser 2005). Zoccali ve ark.'nın SDBY olan hastalarda yaptığı bir çalışma, plazma ADMA düzeylerinin tüm mortalite nedenleri ve kardiyovasküler nedenlerin önemli bir belirteci olduğunu göstermiştir (Zoccali 2001). Plazma ADMA konsantrasyonlarının azaltılması ya da NO sentaza bağlanmasının engellenmesi yoluyla, KBH'de kardiyovasküler risk azaltılabilir. L-arginin tedavisinde L-arginin'in NO sentaza bağlanmada ADMA ile yarışması sağlanır. Bu şekilde SDBY olan ve KVH bulunan bireylerde endotel disfonksiyonunun düzeldiği gözlenmiştir (Lerman 1998). Diyaliz hastalarında yüksek doz E vitamini kullanımının, KVH riskini belirgin azalttığı gözlemi, oksidatif stresin önemini vurgulamaktadır (Boaz 2000).

Homosistein: Renal fonksiyon azaldıkça plazma homosistein düzeyleri artmaktadır. Diyaliz hastalarında %80-85 oranında hiperhomosisteinemi görülmektedir (Friedman 2001). Farklı çalışmalarda, KBH'de plazma homosistein düzeyleri ile KVH arasında ilişki gösterilmiştir. İlginç olarak, homosistein düzeylerinin düşürülmesinden sonra kardiyovasküler olaylarda azalma gösterilememiştir. Hastalara folat, piridoksin hidroklorid (vitamin B6), siyanokobalamin (vitamin B12) replasmanı yapılmasını takiben homosistein düzeyleri azalmış ancak kardiyovasküler risk açısından belirgin bir düzelme saptanamamıştır (Jamison 2007, Mann 2008).

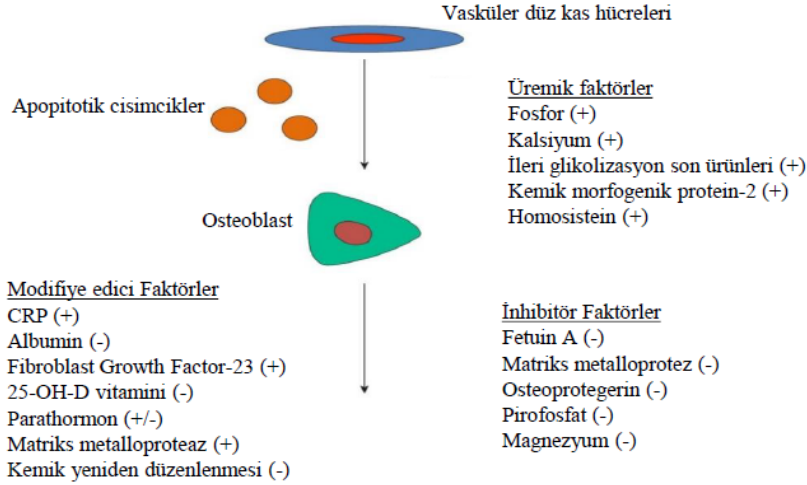
Mineral metabolizması: GFR'nin azalmasıyla birlikte serum kalsiyum düzeyleri düşer, serum paratiroid hormon ve fosfor düzeyleri artar (Levin 2007). KBH'de artmış serum fosfor düzeyleri ile kardiyovasküler mortalite ve tüm mortalite nedenleri arasında belirgin ve bağımsız bir ilişki vardır (Block 1998). Kestenbaum ve ark. tarafından yapılan çalışmada serum fosfor düzeyindeki her 0,323 mmol/L'lik artışta, mortalite riski %23 artmaktadır (Kestenbaum 2005). Serum fosfor düzeyinin hangi yoldan kardiyovasküler risk artışına sebep olduğu net değildir. Diyaliz alan hastalarda koroner arter ve aortta kalsifikasyonunun varlığı ve yaygınlığı ile serum fosfor düzeyleri arasındaki ilişki göz önüne alındığında

vasküler kalsifikasyon yoluyla risk artışına sebep olduğu söylenebilir (Raggi 2002). Ayrıca, artmış serum fosfor düzeyi parathormon seviyesini de artırır. Artmış parathormon seviyesi, sol ventrikül hipertrofisine ve diyaliz hastalarında tüm mortalite riskinde ve kardiyovasküler riskte artışa neden olur (Stack 2002). Serum fosfor düzeylerinin artışı kardiyovasküler riski artırmakla birlikte, normal seviyelere döndürülmesi de morbidite ve mortalite riskini azaltmaktadır. KDQOI kılavuzuna göre KBH’de serum fosforu için önerilen düzey 1,1-1,8 mmol/L arasındır (KDQOI 2002).

Sempatik Sistem Aktivasyonu: Renal hasar, sempatik sinir sisteminde aktivasyona sebep olur, angiotensin II sentezi ve oksidatif stres artar (Bakris 2006). Bu farklılıklar miyosit repolarizasyonunu değiştirir; kalp hızı artar, kalpte hipertrofi ve fibrozis görülür (Packer 2001).

2.3.3 Kronik Böbrek Hastalığı’nda Ateroskleroz ve Vasküler Kalsifikasyon

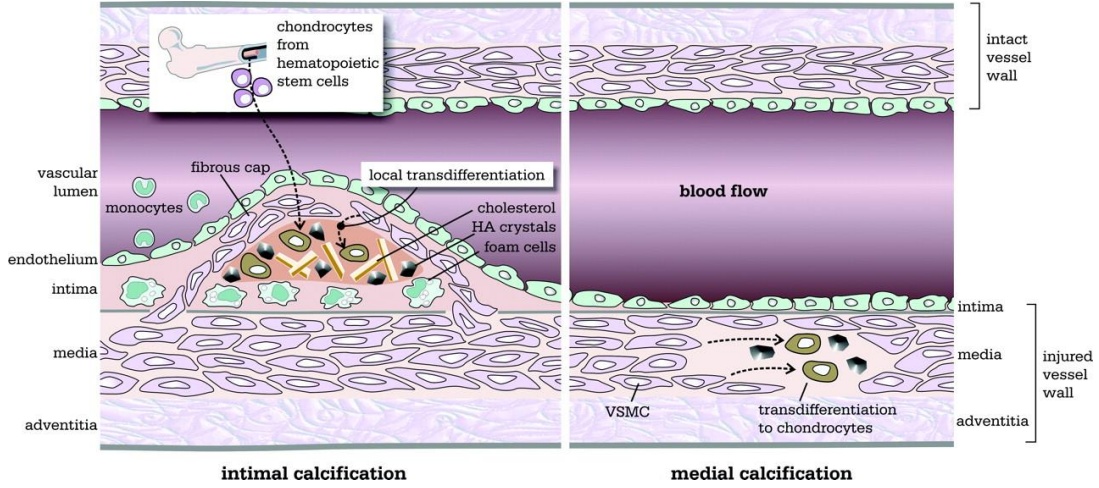
Kronik Böbrek Hastalığı’nda vasküler kalsifikasyonun mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Goodman ve ark.’nın yapmış olduğu çalışmada vasküler kalsifikasyon saptanan hastalarda serum fosfor düzeyinin, kalsiyum-fosfor bileşiklerinin yüksek olduğu ve bu grupta fosfor bağlayıcı ajan kullanımının daha yüksek olduğu bulunmuştur (Goodman 2000). Kronik inflamasyon, hiperfosfatemi gibi üremiye bağlı risk faktörleri, artmış kalsiyum–fosfat kullanımı, kalsifikasyon inhibitörlerinin eksikliği, vitamin D suplementasyonu, warfarin kullanımı, sekonder hiperparatiroidizm gibi nedenler HD alan SDBY hastalarında ilerleyici vasküler kalsifikasyon görülmesine yol açmaktadır. Kalsifikasyon sürecinde, vasküler düz kas hücreleri osteoblast benzeri hücrelere dönüşür (Şekil 2.6). İnflamasyon ve artmış oksidatif stres, vasküler kalsifikasyon sürecini direkt olarak stimüle edebilir (Disthabanchong 2012)



Şekil 2.6 KBH’de vasküler kalsifikasyon gelişimi ile ilişkili faktörler (Disthabanchong 2012)

Diyaliz hastalarında gözlenen yüksek serum fosfor düzeyleri sodyum bağımlı fosfor taşıyıcısı olan pitüiter spesifik transkripsiyon faktörü (pit-1) uyarır ve vasküler hücrelerin osteoblastik farklılaşmasını sağlar (Jono 2000). Diğer bir mekanizma kalsifikasyon inhibitörü olan fetuin A düzeylerinin diyaliz alan hastalarda düşük olmasıdır (Ketteler 2003). Yine diyaliz tedavisi alan hastalarda arteriyovenöz şantın açık kalmasını sağlamak için warfarin kullanılmaktadır. Warfarin, matriks GLA proteinlerinin K-vitamini aracılı γ -karboksilasyonunu bloke ederek vasküler kalsifikasyonu artırmaktadır. Matriks GLA proteinleri, vasküler kalsifikasyonu inhibe eden düzenleyicilerdir. Bu durum diyaliz hastalarında diyetsel K vitamini alımının önemini ortaya koymaktadır (Demer 2003).

Kalsifikasyon, arter duvarının intima ya da media tabakalarında görülebilmektedir. Arteriyal media kalsifikasyonu (Arterial Medial Calcification (AMC)), daha çok femoral, tibial, uterin arterler gibi musküler arterlerde görülür. AMC; yaş, DM ve süresi, SDBY ile ilişkilidir. Arteriyal intima kalsifikasyonunun (Arterial Intima Calcification (AIC)) aksine AMC, arter lümenini daraltmadığı için klinik olarak önemsiz kabul edilmiş fakat daha sonra yapılan DM çalışmalarında AMC’nun güçlü bir kardiyovasküler risk göstergesi olduğu görülmüştür (Lehto 1996). London ve ark.’nın yaptığı çalışmada hem AIC hem de AMC, SDBY hastalarında kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle AMC (Şekil 2.7) kardiyovasküler ve tüm mortalite sebepleriyle ilişkili bulunmuştur (London 2003).



Şekil 2.7 Arteryal intima ve media kalsifikasyonu (London 2003)

Epidemiyolojik çalışmalarda hiperlipidemi ve vasküler kalsifikasyonun ilişki olduğu gösterilmiştir. Koroner kalsifikasyon yaştan bağımsız olarak LDL kolesterol düzeyi ile doğru, HDL kolesterol ile ters orantılıdır (Pohle 2001). Belarbia ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada KBH olan bireylerin %42,2'sinde metabolik sendrom bulunduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada metabolik sendromdan bağımsız olarak bu hasta grubunda LDL kolesterol düzeyinin de artmış olduğu ifade edilmektedir (Belarbia 2007).

Goodman ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada diyaliz tedavisi alan 20-30 yaş arası genç erişkinlerin %88'inde koroner arter kalsifikasyonunun olduğu görülmüştür (Goodman 2000). KBH grubunda, vasküler kalsifikasyon prevalansının %47-%92 arasında değiştiği görülmektedir (Disthabanchong 2012).

Osteoprotegerin (OPG), TNF- α reseptör süper ailesinin bir üyesidir ve osteoklastogenez, osteoklast aktivasyonu, arterlerde osteoklast benzeri formasyon ve aterosklerotik plak oluşumunun inhibisyonunda rol oynar. KBH'de artmış OPG düzeyleri devam eden kalsifikasyon sürecini ortadan kaldırmak için çalışan başarısız bir kompensasyon mekanizması olarak yorumlanmıştır. Aynı zamanda OPG üretim ve ekspresyonu birçok inflamatuvar sitokin tarafından sıkı bir şekilde düzenlendiği için kronik böbrek hastalarında sistemik inflamasyon sonucu OPG düzeylerinin artmış olabileceği ifade edilmiştir. OPG, aterosklerozun inflamatuvar komponentinin bir parçası olarak TNF- α 'ya endotel hücre adezyon cevabını artırmakta ve bu durum OPG'in ateroskleroz sürecini nasıl etkilediğini göstermektedir (Morena 2006)

2.3.4 Renal Transplant Yapılan Hastalarda İnflamasyon, Ateroskleroz ve Kardiyovasküler Hastalık Riski

Renal replasman tedavisi almayan SDBY hastalarında artan ölüm riskinin temel sebebi sistemik inflamasyon olarak görülmektedir. Transplantasyon, diğer replasman tedavileri ile kıyaslandığında sağ kalım oranı en yüksek olan tedavi şeklidir (Stoumpos 2015). Transplant yapılan hastalarda kardiyak mortalite genel popülasyona göre 10 kat, KVH riski ise 50 kat artmıştır (Neale 2015). Transplantasyon sonrası üreminin azalmasıyla kardiyovasküler risk azalmaktadır. Ancak; başarılı bir transplantasyondan sonra bile kardiyovasküler risk sağlıklı bireylerden yüksektir. KVH, nakil yapılan hastalarda dahi tüm mortalite sebeplerinin yaklaşık yarısını oluşturur (Sarnak 2003). Kardiyovasküler mortalite riski diyaliz alan gruba göre azalmış olsa da genel popülasyona göre en az iki kat yüksektir (Foley 1998) (Şekil 2.4).

Renal transplantasyon hastalarında, mortalite riskinin KBY hastalarına göre azalmış olması, bu hastaların nakil için seçilmiş olmaları ve diyalizle ilişkili hemodinamik bozukluk, üremi gibi patolojilerin ortadan kalkmasıyla açıklanabilir. Ancak, normal popülasyona göre hala yüksek KVH riski devam etmektedir. Geleneksel risk faktörleri, hiperhomosisteinemi gibi azalmış GFR ilişkili risk faktörleri ve transplantasyon sonrası immünsüpresyon kullanımı gibi birçok faktör nakil sonrası kardiyovasküler riskin devam etmesiyle ilişkilendirilmiştir (Sarnak 2003). Ayrıca, 'endotelial disfonksiyon' patofizyolojik açıdan temel sorumlular arasında görülmektedir. Renal transplantasyon sonrası glomerüller endotelial NO sentazın azalmış olması endotelial disfonksiyon sebeplerinden birisidir. Çünkü; NO, vasküler tonüsün sağlanmasında önemli bir medyatördür. Endotele platelet, lökosit adezyonunu ve platelet agregasyonunu inhibe eder. Vasküler düz kas hücresi üzerine de antiproliferatif etkileri vardır. Albrecht ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada renal transplant yetmezliği olan hastalarda endotelial NO sentaz'ın ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (Albrecht 2002). NO düzeyindeki azalma, vasküler hasara ve endotele platelet ve lökosit adezyonuna neden olur. ADMA, endotelial disfonksiyonla ilişkilendirilmiş, endojen endotelial NO sentaz inhibitörüdür (Cooke 2000). KBH olan bireylerde ADMA düzeyleri KVH açısından bağımsız bir risk faktörüdür (Abedini 2010). Frenay ve ark. tarafından yapılan çalışmada yüksek ADMA düzeylerinin bazı protein yıkım ürünleri (N-terminal pro-brain natriuretic peptid (NT-proBNP)) ile korelasyonu gösterilmiştir (Frenay 2015).

2.4 İNFLAMASYON GÖSTERGELERİ

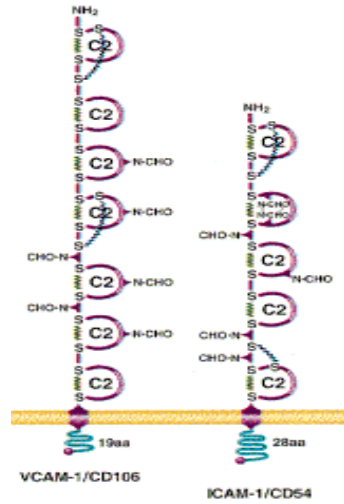
İnflamasyon, herhangi bir doku hasarına verilen nonspesifik immün yanıttır. IL-1 β , önemli inflamatuvar mediatörlerden biridir. Temel olarak monositler tarafından üretilir ve akut faz cevabını da içeren bir dizi olayda rol alır. IL-1 β 'nın çok küçük miktarları bile ateş, hipotansiyon, adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımı ve IL-6 üretimine neden olur. IL-6, serum amiloid A ve CRP gibi hepatik akut faz reaktanlarının salınımına neden olur; endotel hücrelerinden ve lökositlerden adezyon moleküllerinin salınımını uyarır. IL-1 β ayrıca, makrofaj, dendritik hücre ve çeşitli dokulardaki birçok hücrede üretilebilir (Kralova 2014). KVH risk tahmininde kullanılan farklı inflamatuvar belirteçler vardır. Bunlardan bazıları; IL-1, IL-6, CRP, TNF- α , pentraxin-3, E-selektin, P-selektin, katepsinler ve fibrinojendir (Chaireti 2016).

Kronik inflamasyon sürecinde immünglobulin süper ailesi üyeleri (VCAM, ICAM), integrinler ve selektinlerin ekspresyonu artmaktadır. Bu moleküller, intima tabakasına lökositlerin (PMNL, monosit, makrofaj ve lenfosit) göçünü kolaylaştırmaktadır. Bunun sonucunda endotel disfonksiyonu görülmekte ve kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır (Figueroa-Vega 2015).

2.4.1 Hücre Adezyon Molekülleri (Cell Adhesion Molecule [CAM])

2.4.1.1 VCAM-1 Yapısı

İmmünglobulin (Ig) süper ailesinin bir üyesi olan VCAM-1 geni, 1.kromozomda lokalizedir ve 9 ekson içerir (Cybulsky 1991-a). Molekül ağırlığı 110 kilodalton (kDa)'dur (Wuthrich 1991). Disülfid bağlı ilmik yapı, tip 1 transmembran kısım ve 19 amino asit (aa) içeren karboksi terminal sitoplazmik parçadan oluşur (Şekil 2.8).



Şekil 2.8 VCAM-1 ve ICAM-1'in yapısı

(<https://www.rndsystems.com/resources/articles/vcam-1-cd106>)

İnsan VCAM-1'inin sitoplazmik kısım aa sekansı insan, rat, fare ve tavşan gibi türlerle aynıdır. Ekstrasellüler bölge 7 Ig benzeri bölge içerir (Cook-Mills 2011). Vasküler endotel dışında; mezengial ve sinoviyal hücrelerden, doku makrofajlarından ve pek çok hücreden eksprese edilir (Rice 1991). VCAM-1'in ligandları $\alpha 4\beta 1$ (Elices 1990) ve $\alpha 4\beta 7$ (Rüegg 1992) integrinlerdir. Bu integrinler; eozinofil, bazofil, lenfosit gibi kan hücreleri tarafından eksprese edilir (Chan 1992). VCAM-1'e bağlanma integrin aktivasyonu ile sağlanır. Normalde integrinler, VCAM-1'e düşük affinite gösterir, integrinlerin endotele adezyonu affiniteyi artırır ve bu şekilde kan akımına karşı konulmuş olur (Weber 1996). VCAM-1'in ligandlarından biri de Galektin-3'tür. Galektin-3, β -galaktozid bağlayan lektindir. Allerjik havayolu inflamasyonu patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Galektin-3'ün transmembran parçası yoktur. Hücre içinde sitoplazma ya da nükleusta yerleşmiştir. Ayrıca, ekstrasellüler olarak da bulunabilmektedir (Ge 2013). Gucuk Ipek ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada akut koroner sendromda galektin-3 düzeylerinin yüksek olduğu ve lökosit düzeyleriyle korele olduğu gösterilmiştir (Gucuk Ipek 2016).

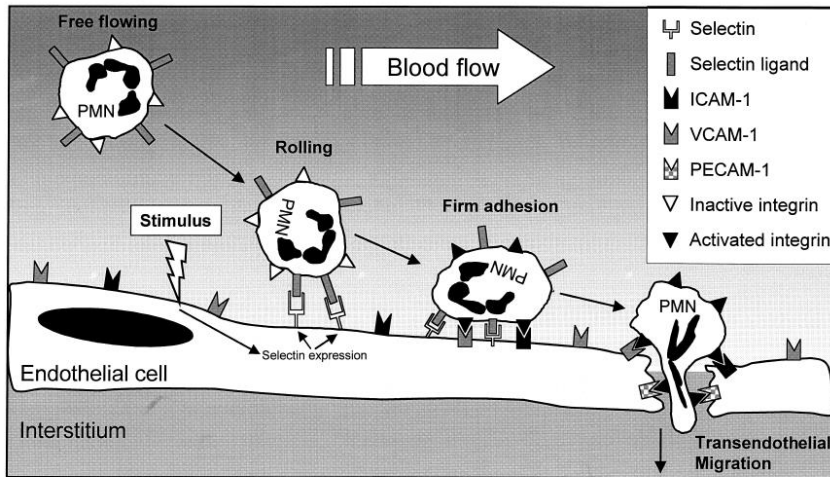
2.4.1.2 ICAM-1 Yapısı

ICAM-1, immünglobulin süper ailesinde yer alan transmembran glikoproteindir. CD 54 olarak da isimlendirilir. ICAM-1 geni, 19.kromozomun kısa kolunda yer alır ve 7 ekson içerir. Molekül ağırlığı glikozilasyon derecesine bağlı olarak 90 ile 114 kDa arasında değişir (Gu 2013). 5 Ig benzeri parça, kısa transmembran kısım ve karboksiterminal sitoplazmik bir bölümü vardır (Bella 1999) (Şekil 2.9). Lökosit ve endotelial hücreler başta olmak üzere

çeşitli hücreler tarafından eksprese edilir. TNF- α , IL-1, Interferon (IFN)- γ gibi farklı sitokinler tarafından indüklenirken glukokortikoidler tarafından inhibe edilir (Van de Stolpe 1996). Başlıca ligandları; β 2 integrinler olan lökosit fonksiyon ilişkili antijen (Leukocyte Function Associated Antigen (LFA))-1 (CD11a/CD18) (Marlin 1987), Makrofaj-1 antijen (Macrophage-1 antijen (Mac-1)) (CD11b/CD18) (Diamond 1990) ve bir sialoforin olan CD43 (Rosenstein 1991)'tür. ICAM-1 aynı zamanda Plasmodium falciparum (Berendt 1989) ve rhinovirüs (Greve 1989) için de reseptör görevi yapar. Hücre yüzey molekülü olmasına rağmen dolaşımda da bulunmaktadır (Harning 1991).

2.4.1.3 VCAM-1 ve ICAM-1'in Fonksiyonları ve İlişkili Oldukları Patolojiler

Hücre adezyon molekülleri, hücreler arası iletişimde, hücre-matriks ve hücre-hücre etkileşimlerinde kilit rol oynayan membran reseptörleridir. Sıkı bir bariyer oluşturarak intertisyuma fazla sıvı ve protein geçişini önlerler (Vestwebwr 2000). Dolaşımdaki kan hücrelerinin damar duvarına bağlanmasını sağlarlar, trombogenez ve inflamasyon süreçlerini desteklerler (Gurtner 1995) (Şekil 2.9). VCAM-1, embriyonik kalp gelişiminde de rol oynar (Gurtner 1995). ICAM-1, ileri derecede glikozile olduğu için birçok ligand ile etkileşir. Özellikle makrofaj ve granülosit gibi immün sistem hücrelerinin aktivasyonu ICAM-1 aracılı sinyalizasyon ile sağlanır (Etiennemanneville 1999). ICAM-1'in kan testis bariyerini oluşturan sıkı bağlantılar üzerinde antagonistik etki göstererek spermatogenezde büyük rol oynadığı ifade edilmektedir (Xiao 2013).



Şekil 2.9 Lökosit göçü ve adezyon moleküllerinin rolü (Krieglstein 2001)

Hücre adezyon molekülleri fizyolojik rollerinin yanı sıra farklı patolojilerde de rol alırlar (Tablo 2.4). Normal vasküler endotel, adezyon moleküllerini eksprese etmez ya da

çok az ekspresyona eder (Hillis 2003). Bakteriye toksinler, sitokinler, oksidan ajanlar; adezyon moleküllerinin transkripsiyon bağımlı sentezlerini artırır. Transkripsiyon NF- κ B ve aktivator protein (AP)-1 ile düzenlenir (Collins 1995). Maksimum ekspresyon inflamasyondan 3-6 saat sonra görülür (Kriegelstein 2001).

Tablo 2.4 Adezyon moleküllerinin ilişkili olduğu patolojiler (Kriegelstein 2001)

Allogreft reddi	CD11a ve CD 11b/CD18 CD49d/CD29 ICAM-1/VCAM-1
Ateroskleroz	ICAM-1/VCAM-1
Diyabetik vaskülopati	CD18 ICAM-1/VCAM-1/PECAM-1
Dev hücreli arterit	CD 11a/CD18 ICAM-1
Glomerulopatiler	E-selektin/P-selektin ICAM-1/VCAM-1
Hiperkolesterolemi	P-selektin CD 11b/CD18 ICAM-1/VCAM-1
Hipersensitivite vaskülit	E-selektin CD11a, CD11b ve CD 11c/CD18 ICAM-1
Hipertansiyon	CD18 ICAM-1
İskemi/Reperfüzyon	E-selektin/P-selektin CD 11/CD18 ICAM-1/VCAM-1
Mikroskobik Polianjitis	E-selektin ICAM-1
Poliarteritis Nodosa	E-selektin CD11a/CD18 CD49d/CD29 VCAM-1
Sistemik Lupus Eritematozus	E-selektin CD11a, CD11b ve CD 11c/CD18 ICAM-1/VCAM-1
Wegener Granülomatozu	CD11a ve CD11b/CD18 ICAM-1/VCAM-1

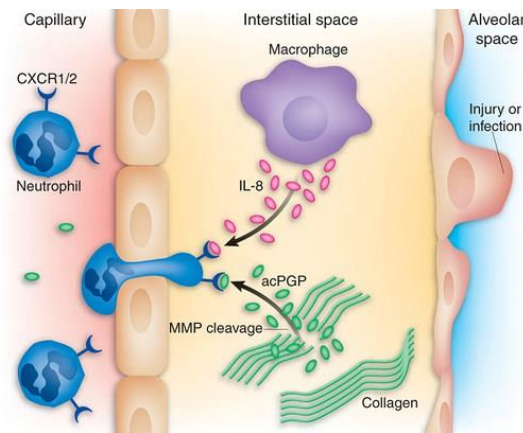
Hücre adezyon molekülleri ile lökositlerin etkileşimi sonucu, endotel aracılı arteriyol dilatasyonunda bozulma, kapillerlerde sıvı çıkışının artışı ve venüllerde protein ekstrasvazasyonu ile karakterize endotel disfonksiyonu görülür (Kriegelstein 2001). Aktive endotel tarafından adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artması ateroskleroz açısından kritik öneme sahiptir. Aterosklerozun erken evrelerinde görülen yağlı çizgilenmeler, CAM aracılı lökosit adezyonu sonucu oluşmaktadır. Yağlı çizgilenmelerin görüldüğü alanlarda T lenfosit ve monositlerin baskın olması bu hücreler için CAM'in önemini gösterir (Gimbrone 1990). Aortun intima tabakasında kolesterol birikimine cevap olarak endotel hücrelerinde VCAM-1 ekspresyonu artar (Cybulsky 1991-a). Aterosklerozda koroner arterlerde, hem VCAM-1 hem de ICAM-1 ekspresyonu artmaktadır (Davies 1993).

Ateroskleroz, damarların özellikle dallanma noktalarında görülür (Garin 2006). Bu bölgelerdeki bozulmuş akım VCAM-1 ve ICAM-1 gibi pro-inflamatuvar adezyon moleküllerinin ekspresyonunu daha da artırır (Cybulsky 1991-b). Tavşanlarla yapılan bir çalışmada aterojenik diyetle başladıktan 7 gün sonra aort endotelinde VCAM-1 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (Li 1993). Proaterojenik faktörlerden okside LDL, VCAM-1 ekspresyonunu artırırken (Khan 1995), apolipoprotein III içeren lipoproteinler, hem VCAM-1 hem de ICAM-1 ifadesini artırmaktadır (Kawakami 2006). Sonuçta, eldeki kanıtlar CAM'ın ateroskleroz sürecinde kompleks hücre içi etkileşimde arabulucu rol üstlendiğini göstermektedir (Price 1999).

2.4.2 İnterlökin-8 (IL-8)

2.4.2.1 Yapısı

Kemokinler, inflamasyon bölgesine lökosit migrasyonunda fonksiyon gören protein ailesidir (Le 2004). IL-8, kemokin ailesinin bir üyesidir (Yoshimura 1987) (Şekil 2.10). 4. kromozomun uzun kolunda yer alır ve matür şekli 72 aa içermektedir (Modi 1990). Monositler (Matsushima 1988) başta olmak üzere, T lenfosit, fibroblast, keratinosit (Larsen 1989), endotelial hücre (Schröder 1989) ve hepatosit (Thornton 1990) gibi farklı hücreler tarafından çeşitli sitokinlere cevap olarak salgılanır (Samanta 1993). IL-8, normalde plazmada saptanmaz ya da çok az bulunur (Brat 2005); mitojenler, lektinler, IL-1, TNF, ürik asit kristalleri ve virüsler tarafından yapımı uyarılmaktadır (Matsushima 1992) (Yasumoto 1992).



Şekil 2.10 IL-8 uyarısıyla nötrofil kemotaksisi

(<https://migration.wordpress.com/2006/04/28/story-of-the-chemokine-mimicking-collagen-fragment/>)

IL-8, etkisini CXCR1 ve CXCR2 reseptörleri aracılığıyla gösterir. Bu reseptörler, PMNL, monosit, endotel ve mast hücreleri tarafından eksprese edilir. Ayrıca, CXCR1 astrosit; CXCR2 ise eozinofil tarafından da üretilebilir (Le 2004).

2.4.2.2 Fonksiyonu ve İlişkili Olduğu Patolojiler

İnterlökin-8 salgılanması; TNF- α , IL-1 β gibi çeşitli inflamatuvar uyarılarla, kemoterapötikler, hipoksi, steroid hormonlar ve farklı kimyasal ajanlarla düzenlenir (Brat 2005). IL-8; nötrofil, T-lenfosit (Larsen 1989) ve bazofiller (White 1989) için kemotaktik etki yapar. Bunun yanı sıra, nötrofillerden lizozomal enzimlerin salınımından da sorumludur (Walz 1987). Bazı *in vitro* çalışmalarda lökosit dışındaki hücreler üzerine de etkisinin olduğu gösterilmiştir. Melanoma hücreleri için haptotaktik etki oluşturma (Wang 1990), anjiogenezde rol alma (Koch 1992), fibroblastlarda kollagen ekspresyonunu azaltma (Unemori 1993) gibi etkileri mevcuttur.

Dermatit, artrit, akut akciğer (AC) hasarı, akut immün kompleks aracılı glomerulonefritte inflamasyon patogeneğinde rol oynar (Harada 1994). Pro-inflamatuvar özellikteki bu sitokin, akut koroner sendromda artmaktadır (Cavusoğlu 2014). IL-8, CXCR2 reseptörü aracılığıyla aterosklerotik lezyonda makrofaj birikimini artırır (Boisvert 1998).

İnterlökin-8, farklı kanser türlerinde de artış gösterir. Hepatik kanserde, hem mRNA ekspresyonunun arttığı (Chongruksut 2016) hem de anjiogenez için güçlü bir uyarıcı (Shi 2016) olduğu gösterilmiştir. AC kanserinde de serum düzeyleri yükselmektedir (Li 2016).

2.5 DECOY RESEPTOR 3 (DcR3)

2.5.1 Yapısı

Tümör nekrozis faktör reseptör süper ailesinin bir üyesi olan DcR3, TNFRSF6B olarak da adlandırılır (Zhan 2011). DcR3 geni, 20. kromozomun uzun kolunda yer alır. 300 aa içerir ve molekül ağırlığı yaklaşık 35 kDa'dur. Aminoterminal ucu 4 ardışık sisteinden zengin bölge içerir. DcR3 sekansı; OPG ile %31, TNF reseptör 2 ile %29 ve Fas ile %17 oranında benzerlik gösterir. Diğer bir TNF reseptörü olan OPG gibi DcR3'ün de transmembran parçası yoktur. Membrana bağlanmak yerine direkt ekstrasellüler alana sekrete edilir. DcR3 mRNA'sı fetüste AC, beyin ve karaciğerde; erişkinde ise dalak, kolon ve KC gibi farklı dokularda gösterilmiştir (Pitti 1998).

2.5.2 Fonksiyonu

Virüsle enfekte hücreler ve kanser hücrelerinin doğal öldürücü (natural killer (NK)) hücreler ve sitotoksik T lenfositler aracılığıyla apoptoza götürülmesine FasL aracılık etmektedir. DcR3, FasL'ye bağlanarak etkinliğini bloke eder. DcR3'ün, T-hücreli lösemide NK aracılı apoptozu %30-65 azalttığı gösterilmiştir (Pitti 1998).

Özellikle endotel hücreleri tarafından eksprese edilen TL1A, TNF reseptör süperailisinin bir üyesidir. Ekspresyonu TNF ve IL-1 β tarafından artırılır. TL1A, ölüm reseptör (Death receptor 3 [DR3]) ve DcR3'e bağlanabilir. DR3, T helper ve NK hücreleri tarafından eksprese edilir. TL1A, T hücre kostimülatorü olarak davranıp hem T hücre çoğalmasını uyarır hem de pro-inflamatuvar sitokinlerin sekrete edilmesine yol açar. Aynı zamanda DR3'ün TL1A ile etkileşimi apoptoz sürecini başlatır. DcR3, DR3 ile yarışır, apoptozu inhibe eder (Migone 2002).

TNF süperailisinin bir diğer üyesi LIGHT, iki reseptöre (Herpes simplex virus entry mediator (HVEM), lymphotoxin beta receptor (LT β R)) sahiptir. T hücre proliferasyonunu ve T hücrelerden sitokin salınımını uyarır. LIGHT sinyalinin bloke edilmesiyle T hücre çoğalması ve sitotoksik T hücre aktivitesi bozulur. DcR3, LIGHT'a bağlanır ve etkilerini bloke eder (Whalen 2014).

Yukarıda kısaca bahsedilen FasL, LIGHT ve TL1A, immün sistem hücrelerinin apoptotik ve inflamatuvar yanıtlarında önemli rol oynar. Bu etkilerin inhibe edildiği göz önüne alındığında, DcR3'ün immünsüpresyon etki yaptığından bahsedilebilir. Literatürde bu etkiler 'decoy' etkiler olarak yer almaktadır. DcR3'ün bu özelliklere ek olarak 'non-decoy' olarak adlandırılan özellikleri de vardır. DcR3, CD 14⁺ monositlere bağlanıp dendritik hücre yönünde farklılaşma ve matürasyonu sağlar (Hsu 2002). Aynı zamanda ICAM-1, VCAM-1 ve IL-8 ekspresyonunu artırarak lökositlerin endotele bağlanmasını kolaylaştırır (Yang 2005). Monosit ve makrofajlardan osteoklast farklılaşmasını uyarır (Yang 2004). Karboksi terminal bölgede yer alan glikozaminoglikan (GAG) bağlayıcı bölge heparan sülfat proteoglikanlarıyla çapraz bağ oluşturur ve monosit adezyonunu indükler (Chang 2006). Bütün bu veriler DcR3'ün; immünmodülasyon, hücre adezyonu, hücre farklılaşması ve apoptoz üzerine pleiotropik etkilerinin olduğunu göstermektedir (Lin 2011)

2.5.3 İlişkili Olduğu Patolojiler

Birçok kanser ve inflamasyon ilişkili patolojide, DcR3 düzeyleri artmaktadır. Özefagus adenokanseri (Li 2005), glioblastome multiforme (Arakawa 2005) ve multiple myelom (Brunetti 2010) gibi birçok kanserde tümör hücreleri tarafından DcR3 ekspresyonu artmaktadır. Tümör hücreleri tarafından DcR3'ün ekspresyon artışı, immünohistokimyasal boyama (Li 2005), doku mikroarray (Chen 2008), in situ hibridizasyon (Kim 2009) ve serum örneklerinde protein düzeyinin ölçülmesi (Macher-Goeppinger 2008) gibi farklı yöntemlerle gösterilmiştir.

Bazı kanser türlerinde, DcR3 düzeyleri kötü prognoz ve tedavi direnciyle ilişkilendirilmiştir. Yang ve ark. tarafından hepatosellüler kanser hastalarında DcR3 düzeylerinin, siroz zemininde malignite gelişimi, kapsüler infiltrasyon, metastaz ve rekürrens gibi kötü prognoz kriterleriyle korele olduğu gösterilmiştir (Yang 2010). Pankreas kanserinde de portal ven invazyonu olan hastalarda DcR3 ekspresyonunun daha yüksek bulunmuştur (Tsuji 2003).

Normal dokularda DcR3 ekspresyonu saptanamamakta, bazı uyarılara yanıt olarak ifadesi artmaktadır (Lin 2011). Bakteriyel enfeksiyonlar (Kim 2004), inflamatuvar barsak hastalıkları (Bamias 2010), sistemik lupus eritematozus (Lee 2008) ve romatoid artrit (Bamias 2008) gibi bazı hastalıklarda, DcR3 düzeyleri yükselmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 GEREÇ

3.1.1 Vakaların Oluşturulması ve Gruplama

Çalışmamız, aşağıdaki tabloda demografik verilerle birlikte belirtildiği gibi 4 grup ile gerçekleştirildi (Tablo 3.1).

Tablo 3.1 Hasta dağılımı ve demografik özellikler (K=Kadın, E=Erkek)

	Gruplar	Sayı	Yaş Aralığı	Cinsiyet
Grup 1	Renal transplant grubu	50	22-74	23K, 27E
Grup 2	Diyaliz hasta grubu	40	30-77	17K, 23E
Grup 3	Pre-diyaliz KBY grubu	30	28-86	14K, 16E
Grup 4	Kontrol grubu	30	25-60	13K, 17E

Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Dekanlığı'nın **13.03.2015** tarih ve **2015-152** sayılı kararı ile Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı alındı.

Hasta grubu Meram Tıp Fakültesi Nefroloji ve Transplantasyon polikliniklerine, rutin kontrolüne gelen, sözlü ve yazılı onamı alınan gönüllü hastalardan oluşturuldu. Renal transplant grubuna, transplantasyon yapılan ve nakil sonrası en az 6 ay geçen vakalar dahil edildi. Pre-diyaliz KBY grubunda ise, evre 2-4 kronik böbrek hastalığı bulunan ve idrar çıkışı olan hastalar yer aldı. KBH tanısı, GFR hesaplama formülüne (Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)) göre yapıldı.

$MDRD = 175 \times SCr^{-1.154} \times \text{yaş}^{-0.203} \times 0.742$ (kadın için) $\times 1.212$ (siyah ırk için) (SCr = Serum kreatinin) (Levey 2006)

Diyaliz alan grupta HD alan hastalar yer aldı. Kontrol grubuna çeşitli nedenlerle Meram Tıp Fakültesi Dahiliye polikliniğine başvuran, fizik muayene ve tetkiklerinde herhangi bir patoloji saptanmayan hastalar dahil edildi. Katılımcılardan poliklinik kontrollerinde istenen hemogram, rutin biyokimya analizleri için alınan kan örneklerinden arta kalan numuneler, çalışmadaki diğer testler için kullanıldı.

Çalışmamızda tüm hastalardan rutin görüntüleme ve laboratuvar incelemelerine ilave olarak KİMK ve plak volümü ölçüldü. Bu ölçümler çok kısa bir sürede, hastaya herhangi bir girişimsel işlem yapılmadan ultrason cihazının probu ile yapılmaktadır. Tüm ölçümler tek araştırmacı tarafından yapıldı.

Hastalar için dışlama kriteri acil renal sorun, kardiyovasküler olay, inme, kontrolsüz hipertansiyon, herhangi bir enfeksiyöz hastalığı düşündürür şikayetler ve muayene bulgularının bulunması, acil tıbbi (interstisyel hastalığa bağlı solunum yetmezliği gibi) durum olarak belirlendi. Ayrıca, bilinen kardiyovasküler hastalığı olan, inflamasyon parametreleri üzerine etki eden takviye kullanan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.1.2. Kullanılan Cihazlar, Kitler ve Kimyasallar

- Santrifüj (Hettich Rotofix 32)
- Vortex (Welp)
- Ayarlanabilir otomatik pipetler
- Shaker (DPC marka)
- -80°C derin dondurucu (New Brunswick U570 Premium)
- Etüv (Nüve marka)
- Otomatik ELISA okuyucusu ve yıkayıcısı (Biotek, ELx 50 marka)
- Decoy Receptor 3 kiti (Biovendor Laboratori medicina, Brno, Czech Republic) katalog no: RD194075100R)
- IL-8 kiti (Boster Biological Tech. Co Ltd USA, katalog no: EK0413)
- VCAM-1 kiti (Boster Biological Tech. Co Ltd USA, katalog no: EK0537)
- ICAM-1 kiti (Boster Biological Tech. Co Ltd USA, katalog no: EK0370)
- Abbott Architect c16000 (Abbott Park, Illinois, USA)
- Mindray BC 6800 (Shenzen, PR China)
- Applio XG Ultrasonografi cihazı (Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan)

3.2 YÖNTEM

3.2.1. Kan Örneklerinin Alınması

Rutin poliklinik kontrollerinde; renal transplant, diyaliz ve pre-diyaliz KBY hastalarından hemogram, CRP, sedimentasyon gibi biyokimyasal analizler istenmektedir. Kontrol grubunda ise dahiliye polikliniğinden laboratuvar istemi olan bireyler çalışmaya dahil edildi. Bir gece açlığı takiben sabah kan örnekleri antikoagülan içermeyen biyokimya tüplerine alındı ve pıhtılaşma tamamlandıktan sonra 4000 rpm'de 5 dk santrifüj edildi. Ayrılan serum örneklerinden rutin poliklinik istemi olan parametreler aynı gün çalışıldı. Serum DcR3, IL-8, VCAM-1 ve ICAM-1 parametreleri için ayrılan örnekler -80°C de çalışma gününe kadar saklandı.

3.2.2 DcR3 Çalışması

Serum DcR3 düzeyi, sandviç immünassay (Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)) yöntemi ile çalışan kit kullanılarak ölçüldü. Testin çalışma şekli ve prensibi kısaca şu şekildedir; konsantrasyonu 12 ng/mL olan stok standarttan dilüsyon ile diğer standartlar hazırlandı (8, 6, 4, 2, 1 ng/mL). Kılavuzda belirtildiği şekilde standartlara ve serum örneklerine 1/3 dilüsyon uygulandı. Human DcR3 antikoru ile kaplanmış kuyucuklara, standart ve serum örneklerinden 100'er µL konulduktan sonra üzeri kapatılarak oda sıcaklığında orbital shaker'da (300 rpm) 2 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucukların tamamı, yıkama tamponu ve ELISA yıkayıcısı kullanılarak 3'er kez yıkandı. Yıkama sonrası her kuyucuğa 100'er µL human DcR3 antikoru ilave edildi. 1 saat oda sıcaklığında orbital shaker'da (300 rpm) inkübe edildi. İnkübasyon bitiminde bir önceki basamaktaki gibi kuyucuklar 5 kere yıkandı. Sonrasında her bir kuyucuğa 100'er µL HRP konjugatı eklendi. Üzeri kapatılarak oda sıcaklığında 30 dk boyunca orbital shaker'da (300 rpm) inkübasyona alındı. Tüm kuyucuklar, yıkama tamponu ve ELISA yıkayıcısı kullanılarak 5'er kez yıkandıktan sonra 100'er µL substrat solüsyonu eklenip, üzeri kapatılarak karanlık ortamda ve oda sıcaklığında 15 dk daha inkübe edildi. Her bir kuyucuğa 100'er µL asidik solüsyon eklenerek reaksiyon durduruldu. Reaksiyon sonunda meydana gelen sarı rengin absorbansı, yarı otomatik ELISA okuyucusunda ve 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar DcR3 konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Standart DcR3 konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart (kalibrasyon) eğrisi çizildi. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin DcR3 konsantrasyonları ng/mL cinsinden hesaplandı.

3.2.3 VCAM-1, ICAM-1, IL-8 Çalışması

VCAM-1, ICAM-1 ve IL-8 çalışmaları; örneklere uygulanan dilüsyonlar ve standart konsantrasyonları dışında aynı şekilde gerçekleştirildi. Serum örnekleri VCAM-1 çalışması için 1/500, ICAM-1 çalışması için 1/100 dilüe edildi. IL-8 ölçümü için dilüsyon uygulanmadı.

Her üç parametrenin serum düzeyleri, sandviç ELISA yöntemi ile çalışan kit kullanılarak ölçüldü. Testlerin çalışma şekli ve prensibi kısaca şu şekildedir; VCAM-1 ve ICAM-1 standartları hazırlanırken önce 10000 pg liyofilize standart, 1 mL sample dilüent tamponu ile karıştırıldı. Elde edilen 10000 pg/mL'lik stok solüsyondan ½ seri dilüsyonla diğer standartlar hazırlandı (5000; 2500; 1250; 625; 312; 156 pg/mL). IL-8 standardı

hazırlanırken önce 10000 pg liyofilize standart, 1 mL sample dilüent tamponu ile karıştırıldı. Elde edilen 10000 pg/mL'lik stok solüsyondan 1/20 dilüsyonla en yüksek standart (500 pg/mL) ve sonrasında bu standarttan ½ seri dilüsyonla diğer standartlar hazırlandı (250; 125; 62,5; 31,2; 15,6; 7,8 pg/mL). Monoklonal antikor ile kaplanmış kuyucuklara, standart ve serum örneklerinden 100'er µL konulduktan sonra üzerleri kapatılarak 37°C'de 90 dk inkübe edildi. Tüm kuyucuk içerikleri aspire edilip 100'er µL sekonder antikor eklenerek 37°C'de 1 saat daha inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucukların tamamı, yıkama tamponu ve ELISA yıkayıcısı kullanılarak 3'er kez yıkandı. Sonrasında her bir kuyucuğa 100'er µL Avidin-Biyotin-Peroksidaz Kompleks (enzim) eklendi. Üzerleri kapatılarak 37°C'de 30 dk boyunca inkübasyona alındı. Tüm kuyucuklar, yıkama tamponu ve ELISA yıkayıcısı kullanılarak 5'er kez yıkandıktan sonra 90'ar µL substrat eklenip, üzerleri kapatılarak karanlık ortamda ve 37°C'de 25 dk inkübe edildi. Her bir kuyucuğa 100'er µL asidik solüsyon eklenerek reaksiyon durduruldu. Reaksiyon sonunda meydana gelen sarı rengin absorbansları, yarı otomatik ELISA okuyucusunda ve 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar her üç parametre için konsantrasyonlarla doğru orantılıdır. Standart konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart (kalibrasyon) eğrileri çizildi. Bu standart eğrileri kullanılarak numunelere ait ICAM-1, VCAM-1 konsantrasyonları ng/mL, IL-8 konsantrasyonu ise pg/mL cinsinden hesaplandı.

3.2.4 Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Çalışılması

Serum CRP, üre, kreatinin, total kolesterol, trigliserit, alanin aminotransferaz (ALT) ve LDL kolesterol seviyeleri; spektrofotometrik yöntemle ölçüm yapan ticari kitler kullanılarak Abbott Architect c16000 cihazında kantitatif olarak ölçüldü. Tam kan sayımı laser temelli akım sitometrik impedans yöntemini kullanan otomatik tam kan sayımı cihazında (Mindray BC-6800, Shenzhen, PR China) yapıldı. Tam kan eritrosit sedimentasyon hızı iSed (Alcor Scientific) cihazı ile belirlendi.

3.2.5 Karotid İntima Media Kalınlığı ve Plak Volümü Ölçümü

Tüm hastalarda ve kontrol grubunda, KİMK ve plak volümü ölçümleri deneyimli tek araştırmacı tarafından gerçekleştirildi. Hastalara supin pozisyonda, baş ekstansiyonda B-mod ve doppler sonografi incelemesi yapıldı. Karotid arterler Applio XG ultrasonografi cihazı (Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan) ile 10-MHz lineer prob kullanılarak ölçüldü (Model PVT-375BT, Seri numarası: FDA 11Y4472). İç ve dış karotid arterler, ortak karotid arter ve karotid sinüsü her iki tarafta görüntülendi. KİMK ortak karotid arterin distal

kısımında karotid sinüsünün 15-20 mm proksimalinden ölçüldü. Arterial duvarda iki parlak ekojenik çizgi intima ve media olarak değerlendirildi. Her iki parlak çizgi ve arasındaki mesafe KİMK olarak ölçüldü. Her iki yandan üçer ölçüm ortalaması hesaplandı, sağ ve sol KİMK olarak kaydedildi. Mümkün olan en kalın yerlerden KİMK kalınlığı ölçümü yapılmaya çalışıldı. Plak volümü ölçümleri için transvers ve kraniokaudal planda 3 farklı plak boyutu ölçüldü. Ölçülen bu farklı 3 boyut 0,532 ile çarpılarak mm³ cinsinden plak volüm değerleri hesaplandı.

3.2.6 Verilerin İstatistiksel Analizi

İstatistiksel analiz “SPSS 20.0” paket programı kullanılarak yapıldı (SPSS 20.0). Öncelikle çalışma gruplarına ait verilerin normal dağılıma uygunluk analizleri Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Çalışmamızda gruplara ait normal dağılıma uyan sonuçlar $X \pm SD$ olarak, uymayan sonuçlar ise median (minimum-maksimum) olarak verildi. Normal dağılım gösteren parametreler için One-way ANOVA testi, normal dağılım göstermeyen parametreler için ise non-parametrik testlerden Mann-Whitney U testi kullanıldı. Parametreler arası korelasyon için “Pearson ve Spearman korelasyon testleri” kullanıldı. Anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 DEMOGRAFİK VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamıza dahil edilen hastaların ve kontrol grubunun demografik verileri değerlendirildiğinde Grup 2 ve grup 3'ün yaş ortalaması grup 4'ten yüksektir. Grup 2 ve grup 3 arasında fark bulunmamaktadır. Ayrıca, Grup 3'ün yaş ortalamasının grup 1'den yüksek olduğu görülmektedir ($p<0.05$). Cinsiyetler değerlendirildiğinde gruplar arasında fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Kontrol grubu oluşturulurken beyaz kan hücresi (White blood cell (WBC)) $3,6-10,2 \times 10^9$ hücre/L arasında olan ve CRP değeri 10 mg/L'nin altındaki bireyler çalışmaya dahil edilmiştir (Tietz 2011).

Tablo 4.1'de görüldüğü gibi grupların WBC düzeyleri arasında istatistiki açıdan anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$). CRP düzeyleri değerlendirildiğinde grup 1 ve grup 2'nin grup 4'ten yüksek olduğu görülmektedir.

Grup 1'in üre ve kreatinin düzeyleri grup 2 ve grup 3'ten düşüktür, grup 4'ten ise yüksektir. Grup 2'nin üre ve kreatinin değerleri grup 3'ten yüksektir.

Total kolesterol, trigliserit, ALT ve LDL açısından gruplar arasında fark bulunmamaktadır.

Tablo 4.1 Demografik veriler

	Grup 1 (n= 50) Rtx	Grup 2 (n= 40) Diyaliz	Grup 3 (n= 30) Pre-diyaliz KBY	Grup 4 (n= 30) Kontrol	p ^a
Yaş (yıl)	44.6±13.0 ^c	51.0±12.8 ^f	59.3±16.6 ^g	39.1±9.6	<0.05
Cinsiyet (K/E)	23/27	17/23	14/16	13/17	>0.05
WBC (sayı/mm ³)	8.38±2.27	8.64±2.10	7.19±2.37	7.44±1.94	>0.05
CRP (mg/L)	2.1 (2.0-18.9) ^d	2.3 (2.0-19.1) ^f	2.0 (2.0-20.8)	2 (2.0-6.1)	<0.05
Üre(mg/dL)	41.5(16.8-104.1) ^{b,c,d}	115.0(36.6-156.0) ^{e,f}	82.0(22.2-279.3) ^g	28.0(15.0-47.0)	<0.05
Kreatinin (mg/dL)	1.15(0.59-3.73) ^{b,c,d}	7.0(0.71-13.13) ^{e,f}	1.73(0,63-10.80) ^g	0.82(0.72-1.26)	<0.05
Total Kolesterol (mg/dL)	200.2±56.3	186.7±41.3	187.8±45.2	192.6±38.6	>0.05
Trigliserid (mg/dL)	163.7±68.1	168.1±70.3	135.9±37.3	123.7±50.2	>0.05
LDL (mg/dL)	123,4±46,2	119,8±32,9	114,32±42,1	125,0±35,4	>0.05
ALT (U/L)	19.5±9.1	19.6±10.4	17.5±9.1	21.00±7.7	>0.05

Beyaz kan hücresi (White blood cell (WBC)),C reaktif protein (CRP), Düşük dansiteli lipoprotein (Low Density Lipoprotein (LDL)), Alanin aminotransferaz (ALT) .

p^a ; gruplar arasındaki p değeri

b; Grup 1 ve Grup 2 arasındaki fark p<0.05

c; Grup 1 ve Grup 3 arasındaki fark p<0.05

d; Grup 1 ve Grup 4 arasındaki fark p<0.05

e; Grup 2 ve Grup 3 arasındaki fark p<0.05

f; Grup 2 ve Grup 4 arasındaki fark p<0.05

g; Grup 3 ve Grup 4 arasındaki fark p<0.05

4.2 DcR3, IL-8, VCAM-1 VE ICAM-1 SONUÇLARININ VE RADYOLOJİK BULGULARIN ANALİZİ

Çalışmamızda yer alan grupların DcR3, IL-8, VCAM-1 ve ICAM-1 sonuçları ve radyolojik bulgular istatistiki anlamlılık bakımından değerlendirilmiştir.

Gruplara ait serum DcR3, IL-8, VCAM-1 ve ICAM-1 düzeyleri ve radyolojik bulgular tablo 4. 2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2 Serum DcR3, IL-8, VCAM-1 ve ICAM-1 düzeyleri ve radyolojik bulgular

	Grup 1 (n= 50)	Grup 2 (n= 40)	Grup 3 (n= 30)	Grup 4 (n= 30)	p ^a
DcR 3 (ng/mL)	0.49 (0.19-1.65) ^{b,c,d}	0.89 (0.41-4.98) ^f	0.71 (0.29-1.68) ^g	0.35 (0.19-2.22)	<0.05
IL-8 (pg/mL)	5.07 (2.10-19.52) ^{b,c,d}	10.25 (3.23-34.41) ^f	9.25 (2.10-22.0) ^g	3.75 (1.04-7.29)	<0.05
VCAM-1 (ng/mL)	846,91±429,72 ^{b,c,d}	1250,03±614,81 ^f	1247,15±728,82 ^g	65,64±21,87	<0.05
ICAM-1 (ng/mL)	611,49±176,12 ^{b,c,d}	727,48±175,35 ^f	736,89±153,09 ^g	222,72±38,03	<0.05
KİMK (mm)	0.65±0.12 ^{b,c,d}	0.78±0.16 ^f	0.84±0.18 ^g	0.57±0.08	<0.05
Plak varlığı	(+/-)				
	11/39	12/28	12/18	0/30	
(%)	22 ^d	30 ^f	40 ^g	0	<0.05

Decoy receptor 3 (DcR3), İnterlökin-8 (Interleukin-8 (IL-8)), Hücreler arası adezyon molekül-1 (Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)), Vasküler hücre adezyon molekül-1 (Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)), Karotid intima media kalınlığı (KİMK)

p^a; gruplar arasındaki p değeri

b; Grup 1 ve Grup 2 arasındaki fark p<0.05,

c; Grup 1 ve Grup 3 arasındaki fark p<0.05

d; Grup 1 ve Grup 4 arasındaki fark p<0.05

e; Grup 2 ve Grup 3 arasındaki fark p<0.05

f; Grup 2 ve Grup 4 arasındaki fark p<0.05

g; Grup 3 ve Grup 4 arasındaki fark p<0.05

4.2.1 Serum DcR3, IL-8, VCAM-1 ve ICAM-1 Düzeyleri

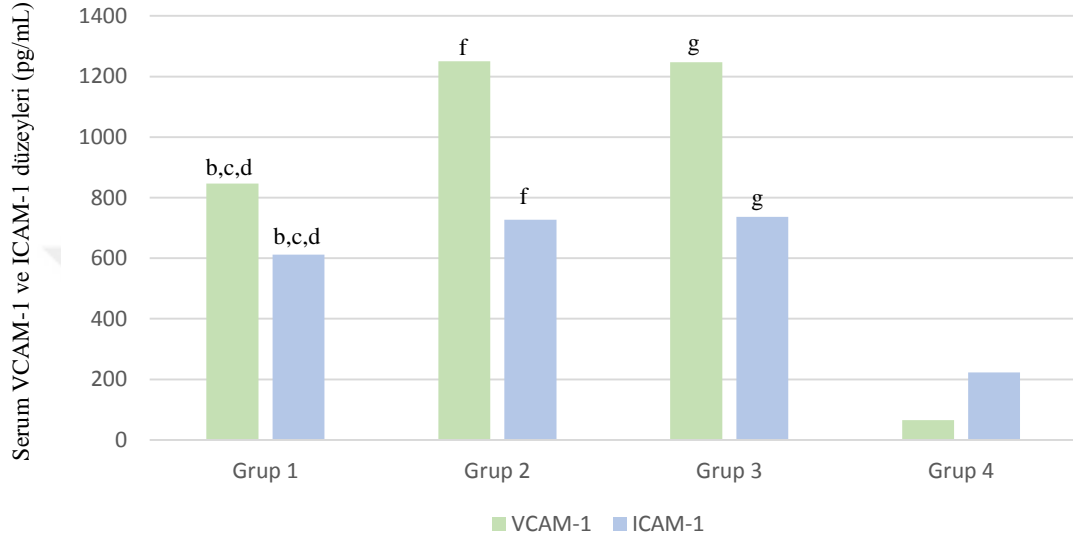
Tablo 4.2’de görüldüğü gibi her üç grubun da serum DcR3, IL-8, VCAM-1, ICAM-1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0.05).

Hasta grupları kendi aralarında değerlendirildiğinde Grup 1’in DcR3, IL-8, VCAM-1 ve ICAM-1 düzeylerinin Grup 2 ve grup 3’ten anlamlı düşük olduğu görülmektedir. Grup 2 ve Grup 3 arasında tüm parametreler için anlamlı fark bulunmamaktadır.

Grup 1 ve grup 4 karşılaştırıldığında Grup 1’in tüm serum parametrelerinin grup 4’ten yüksek olduğu görülmektedir. Çalışmamıza dahil edilen gruplar yaş açısından incelendiğinde yukarıda belirtildiği gibi, grup 1 ve 3 arasında fark olduğu, ayrıca grup 2 ve 3’ün grup 4’ten yüksek olduğu saptanmıştır. Serum DcR3, IL-8, VCAM-1 ve ICAM-1

seviyeleri ile KİMK için logistik regresyon analizi yapıldığında bu farklılıkların tümünün yaştan bağımsız olduğu gözlenmiştir. ($p>0.05$).

Serum VCAM-1 ve ICAM-1 düzeylerinin gruplar arasındaki değişimi Şekil 4.1’de gösterilmiştir.



b; Grup 1 ve Grup 2 arasındaki fark $p<0.05$

c; Grup 1 ve Grup 3 arasındaki fark $p<0.05$

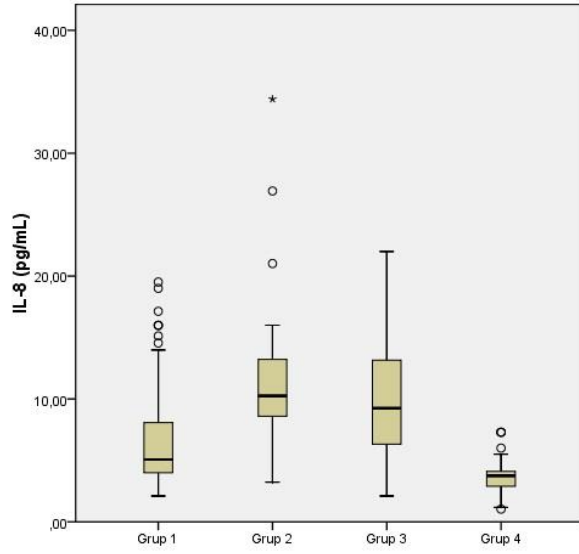
d; Grup 1 ve Grup 4 arasındaki fark $p<0.05$

f; Grup 2 ve Grup 4 arasındaki fark $p<0.05$

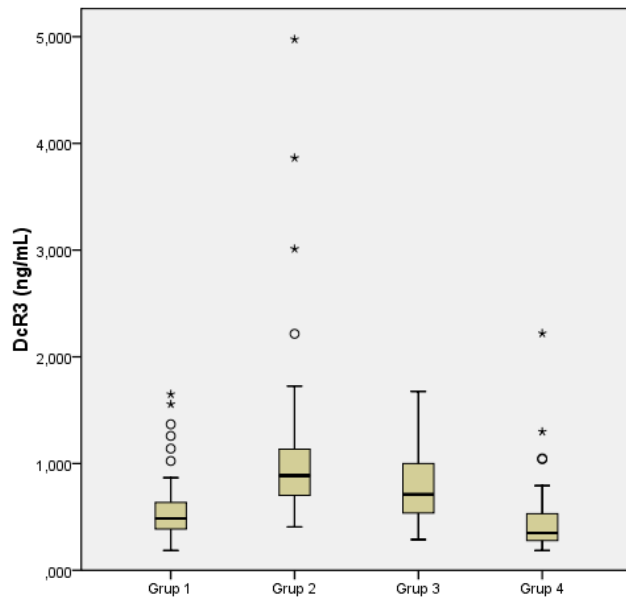
g; Grup 3 ve Grup 4 arasındaki fark $p<0.05$

Şekil 4.1 Ortalama serum VCAM-1 ve ICAM-1 düzeyleri

Tüm gruplardaki serum IL-8 ve DcR3 düzeyleri sırasıyla şekil 4.2 ve 4.3’te gösterilmiştir.



Şekil 4.2 Serum IL-8 düzeylerinin gruplara göre dağılımı



Şekil 4.3 Serum DcR3 düzeylerinin gruplara göre dağılımı

4.2.2 Radyolojik Bulguların Değerlendirilmesi

Gruplara ait KİMK ve plak varlıkları Tablo 4.2’de verilmiştir.

Kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmada Grup 1, grup 2 ve grup 3’te KİMK’nın anlamlı yüksek olduğu görülmektedir. Grup 1, diğer hasta gruplarıyla kıyaslandığında her

iki gruptan (grup 2 ve 3) da anlamlı olarak düşüktür. Grup 2 ve grup 3'ün KİMK değerleri arasında ise fark bulunmamıştır.

Literatürde, KİMK verileri ve ateroskleroz risk arasındaki bulgular incelendiğinde, 0,82 mm altındaki KİMK değerlerinin ateroskleroz açısından düşük risk olarak ifade edildiği görülmektedir (Benedetto 2001). 0.82 mm eşik değer olarak alınıp, gruplar bu açıdan değerlendirildiğinde grup 4'te tüm hastaların eşik değerinin altında olduğu, ayrıca, eşik değeri geçen hasta yüzdesinin en fazla grup 3'te olduğu görülmektedir. Gruplar KİMK eşik değerine göre tablo 4.3'te karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.3 KİMK eşik değerine göre grupların karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p ^a
≤0,82 mm	44	31	15	30	
>0,82 mm	6	9	15	0	<0.05
(%)	12 ^c	22,5 ^f	50 ^g	0	

p^a; gruplar arasındaki p değeri

c; Grup 1 ve Grup 3 arasındaki fark p<0.05

f; Grup 2 ve Grup 4 arasındaki fark p<0.05

g; Grup 3 ve Grup 4 arasındaki fark p<0.05

Plak varlığı açısından bakıldığında kontrol grubunda plak saptanmamıştır. Bu yönüyle her üç hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmaktadır. Grup 2 ve 3'te plak varlığı yüzdesi grup 1'e göre daha fazladır ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

4.2.3 Grup 3 (KBY grubu)'ün Evrelere Göre Değerlendirilmesi

30 hastanın bulunduğu Grup 3, evrelere göre ayrıldığında en fazla hastanın evre 3'te yer aldığı görülmektedir (n=18). Serum DcR3, IL-8, VCAM-1 ve ICAM-1 düzeyleri ve radyolojik bulgular Tablo 4. 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4 Grup 3'te evrelere göre parametrelerin dağılımı

	Evre 2 (n= 5)	Evre 3 (n= 18)	Evre 4 (n= 7)	P değeri
Plak varlığı				
(+/-)	1/4	8/10	3/4	>0.05
(%)	20.0	44.4	42.9	
DcR 3 (ng/mL)	0.78 (0.30-1.05)	0.64 (0.29-1.68)	0.8 (0.44-1.20)	>0.05
IL-8 (pg/mL)	11.95±6.32	9.64±5.29	10.54±4.54	>0.05
VCAM-1 (ng/mL)	708.3(324.3-2800.0)	1009.4(404.5-2638.8)	1432.7(394.6-2814.8)	>0.05
ICAM-1 (ng/mL)	634.91±160.09	758.78±165.60	753.45±89.75	>0.05
KİMK (mm)	0.65±0.11 ^a	0.95±0.15 ^b	0.76±0.11	<0.05

Decoy receptor 3 (DcR3), İnterlökin-8 (Interleukin-8 (IL-8)), İntersellüler adezyon molekül-1(Intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1)), Vasküler hücre adezyon molekül-1 (Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)) , Karotid intima media kalınlığı (KİMK)

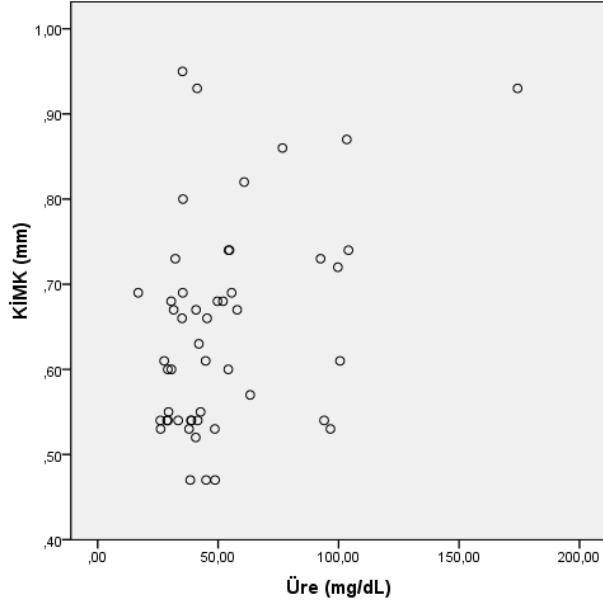
a; Evre 2 ve Evre 3 arasındaki fark p<0.05

b; Evre 3 ve Evre 4 arasındaki fark p<0.05

Gruplar arasında serum DcR3, IL-8, VCAM-1 ve ICAM-1 düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamaktadır. KİMK değerlendirildiğinde Evre 3'ün, evre 2 ve evre 4'ten anlamlı yüksek olduğu; Evre 2 ve Evre 4 arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir. Evre 3 ve 4'te evre 2'ye göre plak varlığı yüzdesi yüksek olarak bulunmuş ancak bu yüksekliğin istatistiksel anlamlı olmadığı görülmüştür. Bu durumun gruplarda bulunan vaka sayılarının azlığından kaynaklandığı düşünülmektedir.

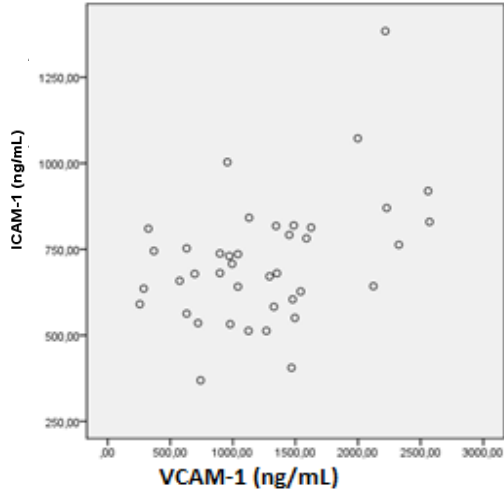
4.2.4 Parametreler Arası Korelasyonlar

Çalışmaya dahil edilen gruplar değerlendirildiğinde Grup 1'de KİMK ve üre arasında korelasyon saptanmıştır (Şekil 4.4).



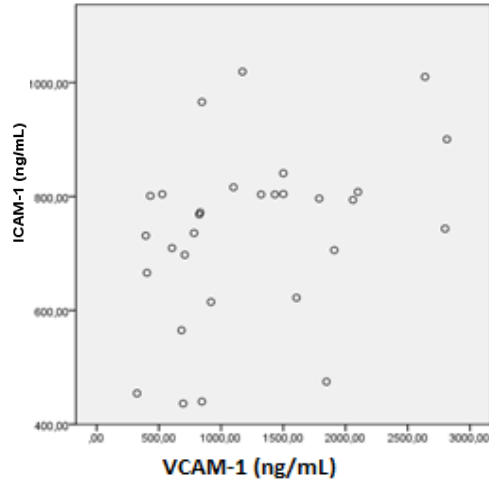
Şekil 4.4 Grup 1’de KİMK ve üre arasındaki korelasyon ($r= 0.383$, $p= 0.006$)

Grup 2 ve grup 3’te ICAM-1 ve VCAM-1 arasında korelasyon bulunmaktadır (Şekil 4.5 ve 4.6 sırasıyla).



Şekil 4.5

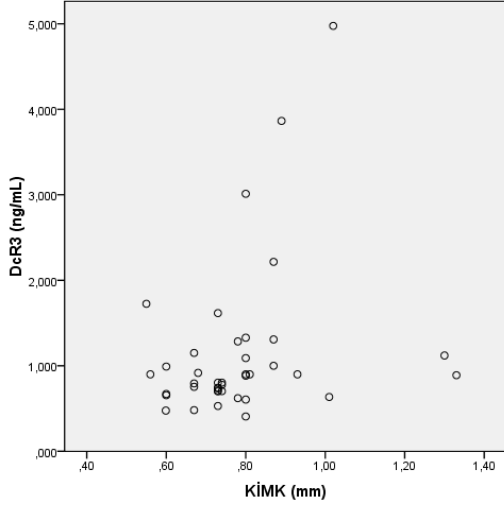
Şekil 4.5 Grup 2’de ICAM-1 ve VCAM-1 korelasyonu ($r= 0.372$, $p= 0.018$)



Şekil 4.6

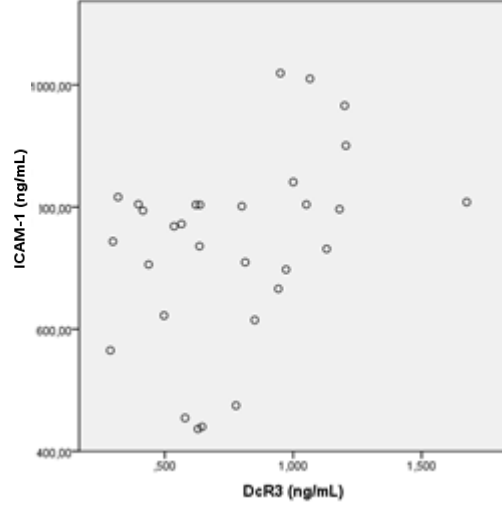
Şekil 4.6 Grup 3’de ICAM-1 ve VCAM-1 korelasyonu ($r= 0.403$, $p= 0.027$)

Grup 2’de DcR3 ve KİMK, Grup 3’de ise DcR3 ve ICAM-1 arasında korelasyon gözlenmiştir (Şekil 4.7 ve 4.8).



Şekil 4.7

Şekil 4.7 Grup 2’de DcR3 ve KİMK korelasyonu ($r= 0.328$, $p= 0.039$)



Şekil 4.8

Şekil 4.8 Grup 3’de ICAM-1 ve DcR3 korelasyonu ($r= 0.368$, $p= 0.045$)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda serum DcR3, IL-8, VCAM-1 ve ICAM-1 düzeyleri ile KİMK her üç grupta da kontrol grubuna (Grup 4) göre anlamlı yüksek olarak bulunmuştur. Renal transplantasyon yapılan grupta (Grup 1) bu düzeylerin, diyaliz alan (Grup 2) ve pre-diyaliz KBY hastalarına (Grup 3) göre düşük olduğu saptanmıştır.

Grup 2 ve grup 3'teki KİMK değerlerinin grup 1 ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu görülmektedir. Grup 1'deki KİMK değeri ise grup 4'ten yüksektir. Grup 2 ve Grup 3 arasında KİMK açısından anlamlı fark bulunmamaktadır.

Çalışmamızda, kontrol grubundaki katılımcıların hiç birinde plak saptanmamıştır. Diğer gruplarda ise; grup 2 ve 3'te plak varlığı yüzdesi grup 1'e göre fazla olmasına rağmen, fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

5.1 VCAM-1, ICAM-1 ve IL-8 DÜZEYLERİNİN TARTIŞILMASI

Literatürde, KBH'de görülen üremik ortamın endotel disfonksiyonuna neden olduğuna dair bulgular mevcuttur. Ayrıca, ateroskleroza giden süreçte hücre adezyon moleküllerinin (VCAM-1, ICAM-1) önemli rol oynadığı ifade edilmektedir. Birçok hastalıkta dolaşımda artan farklı hücre adezyon molekülleri, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilendirilmiş ve yapılan çalışmalarda bu moleküllerin mortalite göstergesi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Blankenberg 2001). Benzer şekilde lökosit migrasyonunda rol oynayan bir kemokin olan IL-8 de koroner arter kalsifikasyonu ve aterosklerotik plak gelişimiyle ilişkili bulunmuştur (Weber 2014).

Cybulsky ve ark. tarafından yapılan çalışmada VCAM-1 ekspresyonunun aterosklerotik plakta fazla olduğu ve lezyon bölgesiyle sınırlı kaldığı, ICAM-1 ekspresyonunun ise daha geniş bir alana yayıldığı, lezyon bölgesiyle sınırlı kalmadığı gösterilmiştir (Cybulsky 2001). KBY hastalarının inflamasyon ve KVH açısından değerlendirildiği bir başka çalışmada KVH'sı bulunan KBY hastalarında ICAM-1 düzeyinin belirgin şekilde artmış olduğu ayrıca ICAM-1 ve CRP arasında güçlü bir korelasyon bulunduğu belirtilmektedir. Aynı çalışmada ICAM-1 ve VCAM-1 mortalite ile ilişkilendirilmiş ve VCAM-1 düzeylerinin lipoprotein(a) ile korele yükseldiği gösterilmiştir (Stenvinkel 2000). VCAM-1 yüksekliğinin diyaliz alan hastalarda uzun vadede mortalite tahmininde kullanılabilmesi; VCAM-1'in ICAM-1 ile pozitif korelasyon gösterdiği de ifade edilmektedir (Chang 2013).

Pre-diyaliz KBY hastaları, HD alan hastalar ve renal transplantasyon yapılan hastalarda gerçekleştirilen bir çalışmada en yüksek VCAM-1 düzeylerinin HD alan hastalarda olduğu gösterilmiştir. Ayrıca HD alan grubun VCAM-1 düzeylerinin pre-diyaliz KBY hastalarına göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. ICAM-1 açısından değerlendirildiğinde ise benzer şekilde en yüksek düzeylerin HD grubunda olduğu fakat diyaliz alan grup ile pre-diyaliz KBY grubu arasında anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir. Her iki molekülün HD grubunda hem kontrol grubundan hem de nakil yapılmış gruptan anlamlı yüksek olduğu görülmektedir. VCAM-1 ve ICAM-1 düzeylerinin özellikle HD grubunda yüksek olması böbreğin bu moleküllerin yıkımında rol oynamasıyla ilişkilendirilmiştir. Bu durum, pre-diyaliz KBY hastalarının ve nakil grubunun serum kreatinin düzeyleri ile VCAM-1 arasında bir ilişki bulunmazken, HD grubunun VCAM-1 düzeyi ile serum kreatinini arasında sıkı bir korelasyon görülmesiyle açıklanmıştır. Diğer yandan, HD ile bu moleküllerin eliminasyonunun gerçekleşmediği ya da diyaliz prosedürünün bu moleküllerin sentez ve salınımını artırabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Ayrıca; diyaliz membranının artmış düzeylerde etkili olduğu da belirtilmiştir (Vaccaro 2007). Bununla birlikte Papayianni ve ark.'nın yapmış olduğu bir başka çalışmada; HD hastalarında adezyon moleküllerinin yüksek olmasının diyaliz membranıyla ilgili olmadığı, artışların üremik ortamın indüklediği pro-inflamatuvar sitokin artışından kaynaklanabileceği belirtilmektedir (Papayianni 2002). Benzer şekilde Liakopoulos ve ark. tarafından yapılan çalışmada da yüksekliğin HD prosedüründen değil azalmış klirens ve katabolizmadan kaynaklanabileceği ifade edilmektedir (Liakopoulos 2005)

Victor ve ark. yaptığı çalışmada ICAM-1 ve VCAM-1 gibi adezyon moleküllerinin; CRP, E-selektin, IL-6 ve reaktif oksijen türleri gibi inflamatuvar göstergeler ile korelasyon gösterdiği ve bu moleküllerin lökosit-endotel etkileşimi ile inflamasyona zemin oluşturduğu ifade edilmektedir (Victor 2016). Tip 2 DM'li hastalarda yapılmış bir başka çalışmada ICAM-1 ve VCAM-1 düzeyleri ile KİMK arasında korelasyon bulunduğu gösterilmiştir (Rubio 2010).

Çalışmamızda, literatüre benzer şekilde VCAM-1 ve ICAM-1 düzeylerinin diyaliz alan grupta (Grup 2) ve KBY grubunda (Grup 3) kontrol grubuna (Grup 4) ve nakil yapılan gruba (Grup 1) göre anlamlı yüksek olduğunu gözlemledik. Grup 2 ve 3 arasında ise anlamlı fark bulunmamaktaydı. Bu durum, üremik ortamın tetiklediği inflamatuvar sürecin ve renal klirensin azalmasıyla birlikte bu moleküllerin atılımının engellenmesinin, adezyon moleküllerindeki yüksekliğe sebep olabileceğini düşündürebilir.

Çalışmamızda VCAM-1 ve ICAM-1'in hem pre-diyaliz KBY hem de HD grubunda yükseklikleri, üremik ortamın bu moleküllerinin düzeyini artırarak endotel aktivasyonu, inflamatuvar süreç ve ateroskleroza gidişte rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

IL-8, aterogenezele ilişkilendirilen bir diğer belirteçtir (Shin 2002). Akut koroner sendromlarda uzun dönemde tüm mortalite nedenleri için bağımsız bir risk faktörü olarak görülmektedir (Cavusoglu 2015). Weber ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada evre 3 ve evre 4 KBY hastalarında IL-8 ve IL-18 düzeylerinin koroner arter kalsifikasyonu ile korele olduğu gösterilmiştir (Weber 2014). Mansouri ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise hem pre-diyaliz hem de HD grubunda TNF- α , IL-8, IL-12 ve IL-15 düzeylerinin sağlıklı bireylere göre yüksek olduğu bulunmuş ve bu durum diyaliz prosedüründen bağımsız olarak üremik ortamla ilişkilendirilmiştir (Mansouri 2013).

Çalışmamızda IL-8 düzeylerinin grup 2 ve 3 hastalarda kontrol ve nakil gruplarına göre anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Grup 2 ve 3 arasında ise anlamlı fark bulunmamaktadır. VCAM-1 ve ICAM-1'de olduğu IL-8'in de üremik gruplarda yüksek olması üremi ilişkili endotel disfonksiyonunu desteklemektedir.

5.2 DECOY RECEPTOR 3 DÜZEYLERİNİN TARTIŞILMASI

Decoy Receptor 3, inflamasyon, otoimmünite ve kanserde rol oynadığı düşünülen pleiotropik bir biyobelirteçtir (Lin 2011). Apoptozda rol alan FAS ligand, LIGHT ve TL1A gibi ligandlara bağlanarak apoptozu engellediği ifade edilmektedir (Pitti 1998). Bu nedenle farklı kanser türlerinde hem doku ekspresyonu hem de dolaşımdaki düzeyleri sıklıkla araştırılmış ve özellikle solid organ tümörlerinde DcR3 düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (Migone 2002).

Decoy Receptor 3'ün antiapoptotik özelliklerinin yanı sıra immün modülasyonda rol aldığı ifade edilmektedir. Dendritik hücrelerin matürasyonunda rol aldığı (Hsu 2002) ve ICAM-1, VCAM-1 ve IL-8'in ekspresyonunu artırarak lökosit adezyonunu kolaylaştırdığı farklı çalışmalarda gösterilmiştir (Yang 2004). Bamias ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada romatoid artrit patogenezinde DcR3'ün rolü olabileceği belirtilmektedir. Bu çalışmada, DcR3'ün inflamatuvar hücrelerin apoptozunu engelleyerek kronik inflamasyona gidişi kolaylaştırabileceği ifade edilmektedir (Bamias 2013).

Hung ve ark. hemodiyaliz hastalarında DcR3'ün uzun dönem kardiyovasküler risk değerlendirmesinde bağımsız bir risk faktörü olabileceğini belirtmektedir. Aynı çalışmada

HD hastalarında VCAM-1 ve ICAM-1 düzeyleri de yüksek bulunmuş; inflamasyon ve ateroskleroz patogenezinde kilit rol oynayan IL-6 düzeyleri ile DcR3'ün korele yükseldiği de belirtilmiştir (Hung 2012).

Çalışmamızda diğer inflamatuvar belirteçlere benzer şekilde pre-diyaliz KBY ve HD hastalarının serum DcR3 düzeylerinin nakil ve kontrol gruplarına göre anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Nakil grubundaki düzeyler de kontrol grubundan anlamlı yüksektir. Literatürde renal transplantasyon yapılan hastalarda serum DcR3'ün değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır.

DcR3'ün diğer inflamatuvar serum belirteçlerinde olduğu gibi grup 2 ve 3'te yüksek olması yüksekliğin üremi ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Daha önce de belirtildiği gibi DcR3'ün VCAM-1, ICAM-1 ve IL-8 ekspresyonunu artırdığı bilinmektedir. Bu açıdan bakıldığında VCAM-1, ICAM-1 ve IL-8 yüksekliğinden üreminin tetiklediği endotel disfonksiyonu ve DcR3 birlikte sorumlu olabilir. Özellikle grup 3'te DcR3 ve ICAM-1 korelasyonunun bulunması bu durumu desteklemektedir. Ayrıca renal transplantasyon yapılan grupta DcR3 düzeylerinin grup 2 ve 3'e göre düşük olması da üremi ilişkili endotel disfonksiyonunu destekleyen bir diğer bulgudur.

Turkmen ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada renal transplantasyon grubuna ait iskemi modifiye albümin (İMA) düzeylerinin kontrol grubundan yüksek olduğu gösterilmiştir (Turkmen 2012). İMA, oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkilendirilen bir biyobelirteçtir (Voudris 2015). DcR3'ün çalışmamızda değerlendirilen diğer serum belirteçleriyle birlikte transplantasyon yapılan grupta, kontrol grubuna göre yüksek saptanması bu çalışmayı desteklemekte ve transplantasyon yapılsa da inflamatuvar sürecin tamamen geri dönmediğini düşündürmektedir.

5.3 RADYOLOJİK BULGULARIN TARTIŞILMASI

Kardiyovasküler risk değerlendirmesinde KİMK, basit ve ucuz ateroskleroz risk göstergelerinden biridir (O'leary 1999). Özellikle subklinik aterosklerozun değerlendirilmesinde, koroner kalp hastalıkları ve vasküler olayları ön görmeye önemli bir yeri vardır. Ayrıca, non-invaziv bir ölçüm olması da avantaj sağlamaktadır (Kousios 2016).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların mortalite nedenleri arasında ilk sırayı kardiyovasküler hastalıkların aldığı bilinmekte ve subklinik aterosklerozun ön görülmesi KBY hastaları için daha da önem kazanmaktadır. Kennedy ve ark.'nın yapmış olduğu

çalışmada üremik hastaların kardiyovasküler risk değerlendirmesinde KİMK'in bağımsız bir risk faktörü olabileceği ifade edilmektedir (Kennedy 2001).

Diyaliz hastalarında subklinik aterosklerozla ilişkilendirilen Matriks Metalloproteinaz (MMP)-10 ile KİMK arasında korelasyon bulunduğu gösterilmiştir (Coll 2010). KBY'de inflamasyon ve oksidatif stresin artmış olması MMP'lerin düzenlemesini bozarak düzeylerinin artmasına sebep olmaktadır. Özellikle KBY ve HD hastalarında bu artış belirginleşmektedir. Üremik ortam, endotel disfonksiyonuna, hem intima hem media tabakalarında kalsifikasyona ve vasküler tamir mekanizmasının bozulmasına sebep olmaktadır. Ayrıca, vasküler düz kas hücrelerinin intimaya göçü ve morfolojik değişimleri sonucu lokal proliferasyon ve sekretuar bir ortam oluşmaktadır. Sonuçta KBY'de karotid ve koroner arterlerde rüptüre eğilimli, daha kalsifiye plak oluşumları görülmektedir. MMP'lar ekstrasellüler matriksin yıkılmasını sağlayarak vasküler düz kas hücrelerinin intimaya göçünü kolaylaştırır ve geçirgenlik artar. Fibrozis, kalsifikasyon ve sonuçta arteryal daralma görülür. Bu süreçte özellikle MMP-2 ve MMP-9'un kilit rol oynadığı ifade edilmektedir. Aterosklerozun ilerleyen evrelerinde MMP'ler plaktaki fibröz kepin yıkımına sebep olarak plağın daha kolay rüptüre olmasına yol açarlar. Sonuçta, kardiyovasküler komplikasyon riski artmaktadır (Kousios 2016).

Addabbo ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada KBY'li hastalarda MMP-9 ve KİMK, karotid arter plak varlığı arasında pozitif ve kuvvetli bir korelasyon olduğu görülmüştür (Addabbo 2007). Rubio-Guerra ve ark.'nın tip 2 DM'li hastalarda gerçekleştirdiği çalışmada ise KİMK ile VCAM-1 ve ICAM-1 arasındaki ilişki gösterilmiştir (Rubio-Guerra 2010).

Koroner arter hastalıklarının ön görüşünde karotid arter plak varlığının KİMK'ten daha değerli olduğu ifade edilmektedir. KİMK'in yaşa bağlı olarak da artabileceği fakat, plak varlığının daha çok inflamasyon, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve düz kas hücre proliferasyonu ile ilişkili olduğu bu yüzden myokard infarktüsü dahil birçok kardiyovasküler hastalığın ön görülmesinde KİMK'e göre daha çok katkı sağlayacağı belirtilmektedir (Inaba 2012). Arroyo ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada KBY hastalarında KİMK'in sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin yüksek olduğu gösterilmektedir (Arroyo 2014). Benedetto ve ark.'nın SDBY hastalarında yapmış olduğu çalışmada plak varlığının kardiyovasküler olayların tahmininde KİMK'e göre daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (Benedetto 2008). Öte yandan; KİMK, plak varlığı ve koroner kalsifikasyonun değerlendirildiği bir başka çalışmada ise her üç radyolojik yöntem arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Koroner arter kalsifikasyonunun değerlendirilmesinde bilgisayarlı tomografi kullanıldığı için KİMK ve

plak varlığının aterosklerotik gösterge olarak kullanılmasının daha avantajlı olacağı ifade edilmektedir (Adeseun2012).

Hornum ve ark., renal transplantasyon yapılan bireylerde endotel disfonksiyonu, plazma vonWillebrand faktör (vWF) düzeyleri ve ortalama arteriyel basınçta düzelme olduğunu göstermiştir (Hornum 2011). Basiratnia ve ark.'nın yaptığı çalışmada renal transplant yapılan hastalarda KİMK'in sağlıklı bireylere göre yüksek olduğu gösterilmiştir (Basiratnia 2010).Türkmen ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada benzer şekilde transplantasyon yapılan grupta kontrol grubuna göre yüksek sonuçlar elde edilmiştir. Bu yükseklikler transplantasyon yapılsa da inflamasyon ve aterosklerozun devam etmesiyle ilişkilendirilmiştir (Türkmen 2013). Asicioglu ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise renal transplantasyon yapılan grup ile sağlıklı kontrol KİMK açısından fark bulunamamıştır. Ancak aynı çalışmada fibroblast büyüme faktörü (fibroblast growth factor (FGF))-23 düzeyleri de değerlendirilmiş ve daha önceki çalışmalarda aterosklerozla ilişkilendirilen bu belirtecin renal transplantasyon yapılan grupta daha yüksek olduğu görülmüştür. (Asicioglu 2014).

Çalışmamızda transplantasyon yapılan grupta KİMK, pre-diyaliz KBY ve HD grubuna göre düşüktü ve Grup 4'ten ise yüksekti. Çalışmamızda yer alan diğer biyobelirteçlere ait sonuçlar literatürle birlikte değerlendirildiğinde renal transplantasyonun inflamatuvar sürecin azalmasına katkı sağladığı fakat inflamasyonu tamamen geri döndürmediği söylenebilir.

Türkmen ve ark.'nın yaptığı çalışmada diyaliz grubunun KİMK değerlerinin hem nakil grubundan hem kontrol grubundan yüksek olduğu görülmektedir. Çalışmamızda grup 2 ve 3 değerlendirildiğinde KİMK değerleri nakil yapılan gruba ve kontrol grubuna göre yüksekti. Grup 2 ve 3 arasında fark bulunmamaktaydı. Bu açıdan çalışmamız Türkmen ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmayı desteklemektedir. Aynı çalışmada oksidatif stres göstergesi olarak kabul edilen İMA düzeyleri ile KİMK arasında pozitif korelasyon bulunduğu ifade edilmektedir (Türkmen 2012). Çalışmamızda da; diyaliz grubunda DcR3 ve KİMK arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır.

Literatürde 0,82 mm üzerindeki KİMK değerlerinin ateroskleroz için risk faktörü olabileceği ifade edilmektedir (Benedetto 2001). Gruplar bu açıdan değerlendirildiğinde KİMK değerleri eşik değerinin üstünde yer alan hasta sayısının en fazla pre-diyaliz KBY grubunda olduğu; hem transplantasyon yapılan grupta hem de kontrol grubunda değerinin

üstünde daha az hastanın bulunduğu görülmektedir. Bu durum üremi, KİMK ve ateroskleroz ilişkisini kuvvetlendirmektedir. Grup 1’de hastaların %12’sinin KİMK’i eşik değerinin üstündeyken kontrol grubunda KİMK’i eşik değerinin üstünde yer alan hasta bulunmamaktadır. Ayrıca, grup 2’de eşik değerin üstünde yer alan hasta yüzdesi %22,5 olmasına rağmen grup 1 ile arasında fark olmadığı görülmektedir. Her iki durumda da anlamlı farkın olmaması katılımcı sayısının az olmasıyla ilişkilendirilebilir. Benzer oranlara sahip, ancak katılımcı sayısının daha fazla olduğu çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilebilir.

5.4 GRUP 3’ÜN EVRELERE GÖRE TARTIŞILMASI

Ghanavatian ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada evre 3 ve 4 KBY hastaları, farklı inflamatuvar belirteçler (VCAM-1, ICAM-1, TNF- α) ve brakial arter intima media kalınlığı (BİMK) açısından değerlendirilmiştir. Evre 3 ve 4 KBY hastalarının sağlıklı kontrol grubuna göre VCAM-1, ICAM-1 ve TNF- α düzeylerinin yüksek olduğu saptanmış, ayrıca, BİMK düzeyi de artmış olarak bulunmuştur. BİMK ve VCAM-1 arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Evre 3 ve 4 arasında hiçbir parametre için fark bulunamamıştır (Ghanavatian 2014).

Çalışmamızda pre-diyaliz KBY hastaları evrelerine göre değerlendirildiğinde 30 hastanın 18’inin evre 3’te yer aldığı görülmektedir. Evre 2 ve 4’te sırasıyla 5 ve 7 hasta yer almaktadır. Her üç evrede de VCAM-1, ICAM-1, IL-8 ve DcR3 düzeyleri ve plak varlıkları açısından fark bulunamamıştır. Ghanavatian ve ark.’nın yapmış olduğu çalışma BİMK düzeyleri değerlendirilmiş ve evreler arasında fark gösterilememiştir. Çalışmamızda evre 3’te yer alan KİMK değerlerinin diğer evrelere göre yüksek olduğu görülmektedir. Fakat hasta sayılarına bakıldığında evre 3’te diğer evrelere göre daha fazla hasta yer almaktadır. Olası farklılıkların ortaya konabilmesi için evrelerde eşit/benzer sayılarda hastanın yer aldığı kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız, pre-diyaliz KBY ve hemodiyaliz gruplarında CAM ve IL-8 düzeylerinin artmış olduğunu göstermektedir. Bu hasta gruplarında ateroskleroz için prediktör kabul edilen KİMK de yüksek bulunmuştur. Transplantasyon yapılan gruba ve kontrol grubuna göre hem serum belirteçlerinin hem KİMK'in artmış olması üremiyle ilişkilendirilebilecek inflamatuvar süreç ve ateroskleroza gidişi düşündürmektedir. Benzer şekilde DcR3 düzeylerinin de pre-diyaliz KBY ve hemodiyaliz gruplarında yüksek saptanması DcR3'ün inflamasyon göstergesi olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Bu açıdan elde edilen sonuçlar literatürle örtüşmektedir.

Renal transplantasyon yapılan grup üremik gruplarla karşılaştırıldığında hem serum belirteçlerinde hem de KİMK'te belirgin bir düzelme olduğu görülmektedir. DcR3 düzeylerinde de belirgin düşme saptanmıştır. Transplantasyon yapılan grupta DcR3'ün azalması ayrıca bu grupta KİMK'in de düşük bulunması DcR3-ateroskleroz ilişkisini kuvvetlendirmektedir. Ancak çalışmamızda, KİMK ve DcR3 arasında korelasyon yalnızca grup 2'de mevcut olup renal transplantasyon ve pre-diyaliz KBY grubunda ilişki bulunamamıştır. Bu yönüyle, DcR3'ün artmış seviyeleri ateroskleroz patogenezinde önemli olabilir, fakat, üremik hastalarda görülen artmış ateroskleroz riski açısından tüm mekanizmayı tek başına açıklayamadığı söylenebilir. Diğer yandan transplantasyon yapılan grupta hem serum belirteçleri hem KİMK, kontrol grubuna göre yüksek seyretmeye devam etmektedir. Bu da transplantasyonun inflamasyon sürecinde belirgin düzelme sağlasa da inflamasyonu tamamen geri döndürmediğini göstermektedir.

Sonuçta, DcR3'ün üremik ortamda diğer inflamatuvar belirteçler ve KİMK ile birlikte yüksek bulunması inflamasyon ve ateroskleroza gidişte rol oynadığını düşündürmektedir. Pleiotropik etkileri göz önüne alındığında DcR3 yüksekliğinin inflamasyona gidişte sebep ya da sonuç mu olduğunu yoksa kompensatuvar bir cevap olarak mı yükseldiğini söylemek güçtür. Bu açıdan üremi ile ilişkisinin yolak analizleriyle desteklendiği daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- Abedini S, Meinitzer A, Holme I, März W, Weihrauch G, Fellström B, et al. Asymmetrical dimethylarginine is associated with renal and cardiovascular outcomes and all-cause mortality in renal transplant recipients. *Kidney Int.* 2010;77(1):44-50.
- Addabbo F, Mallamaci F, Leonardi D, Tripepi R, Tripepi G, Goligorsky MS, et al. Searching for biomarker patterns characterizing carotid atherosclerotic burden in patients with reduced renal function. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(12):3521-26.
- Adeseun GA, Xie D, Wang X, Joffe MM, Mohler ER, Townsend RR, et al. Carotid plaque, carotid intima-media thickness, and coronary calcification equally discriminate prevalent cardiovascular disease in kidney disease. *Z Am J Nephrol.* 2012;36(4):342-47.
- Ahmed, AU. An overview of inflammation: Mechanism and consequences. *Frontiers of Biology in China.* 2011;6(4):274–81.
- Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell.* 2006;124(4):783–801.
- Alan HB. Tietz Laboratuvar Testleri Klinik Kılavuzu. Dördüncü baskı. Ankara:Güneş Kitabevi;2011.
- Albrecht EWJA, Stegeman CA, Tiebosch ATMG, Tegzess AM, van Goor H. Expression of Inducible and Endothelial Nitric Oxide Synthases, Formation of Peroxynitrite and Reactive Oxygen Species in Human Chronic Renal Transplant Failure. *American Journal of Transplantation.* 2002;2(5):448–53.
- AlMuhanna K, Hossain MM, Zhao L, Fischell J, Kowalewski G, Dux M, et al. Carotid plaque morphometric assessment with three-dimensional ultrasound imaging. *Journal of Vascular Surgery.* 2015;61(3):690–97.
- Arakawa Y, Tachibana O, Hasegawa M, Miyamori T, Yamashita J, Hayashi Y. Frequent gene amplification and overexpression of decoy receptor 3 in glioblastoma. *Acta Neuropathologica.* 2005;109(3):294–98.
- Arroyo D, Betriu A, Martinez-Alonso M, Vidal T, Valdivielso JM, Fernández E, et al. Observational multicenter study to evaluate the prevalence and prognosis of

- subclinical atheromatosis in a Spanish chronic kidney disease cohort: baseline data from the NEFRONA study. *BMC Nephrol.* 2014;15:168.
- Asicioglu E, Kahveci A, Arikan H, Koc M, Tuglular S, Ozener C. Fibroblast growth factor-23 levels are associated with uric acid but not carotid intima media thickness in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2014;46(1):180-83.
- Bakris GL, Hart P, Ritz E. Beta blockers in the management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006;70(11):1905-13.
- Bamias G, Siakavellas S, Stamatelopoulos KS, Chrysochoou E, Papamichael C, Sfrikakis PP. Circulating levels of TNF-like cytokine 1A (TL1A) and its decoy receptor 3 (DcR3) in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol.* 2008;129(2):249-55.
- Bamias G, Kaltsa G, Siakavellas SI, Papaxoinis K, Zampeli E, Michopoulos S, et al. High intestinal and systemic levels of decoy receptor 3 (DcR3) and its ligand TL1A in active ulcerative colitis. *Clinical Immunology.* 2010;137(2):242–49.
- Bamias G, Stamatelopoulos K, Zampeli E, Protogerou A, Sigala F, Papamichael C, et al. Circulating levels of TNF-like cytokine 1A correlate with the progression of atheromatous lesions in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Immunol.* 2013;147(2):144-50.
- Basiratnia M, Fazel M, Lotfi M, Hosseini Al-Hashemi G, Fallahzadeh MH, Derakhshan A, et al. Subclinical atherosclerosis and related risk factors in renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(2):343-48.
- Belarbia A, Nouira S, Sahtout W, Guedri Y, Achour A. Metabolic Syndrome and Chronic Kidney Disease. *Helicobacter.* 2007;18(2):215–19.
- Bella J, Kolatkar PR, Marlor CW, Greve JM, Rossmann MG. The structure of the two amino-terminal domains of human intercellular adhesion molecule-1 suggests how it functions as a rhinovirus receptor. *Virus Research.* 1999;62(2):107–17.
- Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C, et al. Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima media thickness in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(11):2458-64.
- Benedetto FA, Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C. Rate of atherosclerotic plaque formation predicts cardiovascular events in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(4):757-63.

- Berendt AR, Simmons DL, Tansey J, Newbold CI, Marsh K. Intercellular adhesion molecule 1 is an endothelial cell adhesion receptor for *Plasmodium falciparum*. *Nature*. 1989;341(6237):57-59.
- Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Peetz D, Hafner G, Tiret L, et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001;104(12):1336-42.
- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis*. 1998;31(4):607-17.
- Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafer U, Iaina A, et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in ESRD (SPACE). *Lancet*. 2000;356(9237):1213-18.
- Boisvert WA, Santiago R, Curtiss LK, Terkeltaub RA. A leukocyte homologue of the IL-8 receptor CXCR-2 mediates the accumulation of macrophages in atherosclerotic lesions of LDL receptor-deficient mice. *Journal of Clinical Investigation*. 1998;101(2):353-63.
- Brat DJ, Bellail AC, Van Meir EG. The role of interleukin-8 and its receptors in gliomagenesis and tumoral angiogenesis. *Neuro-Oncology*. 2005;7(2):122-33.
- Brunetti G, Oranger A, Mori G, Centonze M, Colaianni G, Rizzi R, et al. The formation of osteoclasts in multiple myeloma bone disease patients involves the secretion of soluble decoy receptor 3. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1192:298-302.
- Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics* 5th edition. St. Louis, 2012.
- Carrero JJ, Stenvinkel P. Persistent inflammation as a catalyst for other risk factors in chronic kidney disease: A hypothesis proposal. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4(Suppl.1):49-55.
- Cavusoglu E, Marmur JD, Yanamadala S, Chopra V, Hegde S, Nazli A, et al. Elevated baseline plasma IL-8 levels are an independent predictor of long-term all-cause mortality in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2015;242(2):589-94.
- Chaireti R, Lindahl TL, Byström B, Bremme K, Larsson A. Inflammatory and endothelial

- markers during the menstrual cycle. *Scand J Clin Lab Invest.* 2016;76(3):190-94.
- Chan BM, Elices MJ, Murphy E, Hemler ME. Adhesion to vascular cell adhesion molecule 1 and fibronectin. Comparison of alpha 4 beta 1 (VLA-4) and alpha 4 beta 7 on the human B cell line JY. *The Journal of Biological Chemistry.* 1992;267(12):8366–70.
- Chang JF, Hsu SP, Pai MF, Yang JY, Chen HY, Wu HY, et al. High soluble vascular cell adhesion molecule-1 concentrations predict long-term mortality in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2013;45(6):1693-701.
- Chang YC, Chan YH, Jackson DG, Hsieh, SL. The Glycosaminoglycan-Binding Domain of Decoy Receptor 3 Is Essential for Induction of Monocyte Adhesion. *The Journal of Immunology.* 2006;176(1):173–80.
- Chen G, Luo D. Expression of decoy receptor 3 in liver tissue microarrays. *Natl Med J India.* 2008;21(6):275-78.
- Chongruksut W, Limpakan Yamada S, Chakrabandhu B, Ruengorn C, Nanta S. Correlation of Helicobacter pylori and interleukin-8 mRNA expression in high risk gastric cancer population prediction. *World J Gastrointest Oncol.* 2016;8(2):215-21
- Coll B, Rodríguez JA, Craver L, Orbe J, Martínez-Alonso M, Ortiz A, et al. Serum levels of matrix metalloproteinase-10 are associated with the severity of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2010;78(12):1275-80.
- Collins T, Read MA, Neish AS, Whitley MZ, Thanos D, Maniatis T. Transcriptional regulation of endothelial cell adhesion molecules: NF- κ B and cytokine-inducible enhancers. *FASEB J* 1995;9:899–909
- Cooke JP. Does ADMA Cause Endothelial Dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:2032–37.
- Cook-Mills JM, Marchese ME, Abdala-Valencia H. Vascular cell adhesion molecule-1 expression and signaling during disease: regulation by reactive oxygen species and antioxidants. *Antioxid Redox Signal.* 2011;15(6):1607–38.
- Cottone S, Mulè G, Nardi E, Lorito MC, Guarneri M, Arsena R, et al. Microalbuminuria and early endothelial activation in essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 2007;21(2):167-72.

- Cybulsky MI, Fries JW, Williams AJ, Sultan P, Eddy R, Byers M, et al. Gene structure, chromosomal location, and basis for alternative mRNA splicing of the human VCAM1 gene. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991-a;88(17):7859–63.
- Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science*. 1991-b;251(4995):788-91.
- Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, Zhu S, Chen M, Iiyama M, et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2001;107(10):1255-62.
- Davies MJ, Gordon JL, Gearing AJ, Pigott R, Woolf N, Katz D, et al. The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-selectin in human atherosclerosis. *J Pathol*. 1993;171(3):223-29.
- Demer LL, Tintut Y. Mineral exploration: Search for the mechanism of vascular calcification and beyond. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(10):1739–43.
- Diamond MS, Staunton DE, de Fougerolles AR, Stacker SA, Garcia-Aguilar J, Hibbs ML, et al. ICAM-1 (CD54): a counter-receptor for Mac-1 (CD11b/CD18). *J Cell Biol*. 1990;111(6 Pt 2):3129-39.
- Disthabanchong S. Vascular calcification in chronic kidney disease: Pathogenesis and clinical implication. *World J Nephrol*. 2012;1(2):43–53.
- Elices MJ, Osborn L, Takada Y, Crouse C, Luhowskyj S, Hemler ME et al. VCAM-1 on activated endothelium interacts with the leukocyte integrin VLA-4 at a site distinct from the VLA-4/fibronectin binding site. *Cell*. 1990;60(4):577-84. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):1983–92.
- Etienne-manneville S, Chaverot N, Donny A. ICAM-1-Coupled Signaling Pathways in Astrocytes Converge to Cyclic AMP Response Element-Binding Protein Phosphorylation and TNF- α Secretion. *J Immunol*. 1999;163:668–74.
- Ferrero-Miliani L, Nielsen OH, Andersen PS, Girardin SE. Chronic inflammation : importance of NOD 2 and NALP 3 in interleukin- 1 b generation. *Clin Exp Immunol*. 2007;147(2):227-35.
- Figuroa-Vega N, Moreno-Frías C, Malacara JM. Alterations in adhesion molecules, pro-inflammatory cytokines and cell-derived microparticles contribute to intima-media thickness and symptoms in postmenopausal women. *PLoS One*. 2015;10(5):1–21.

- Fishbane S. Cardiovascular risk evaluation before kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16(4):843-45
- Fliser D. Asymmetric Dimethylarginine and Progression of Chronic Kidney Disease: The Mild to Moderate Kidney Disease Study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(8):2456–61.
- Foley R, Parfrey P, Sarnak M. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(5):112–19.
- Frenay AR, van den Berg E, de Borst MH, Beckmann B, Tsikas D, Feelisch M, et al. Plasma ADMA associates with all - cause mortality in renal transplant recipients. *Amino Acids*. 2015;47(9):1941-49.
- Friedman AN, Bostom AG, Selhub J, Levey AS, Rosenberg IH. The kidney and homocysteine metabolism. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(10):2181-89.
- Ghanavatian S, Barany P, Seeberger A, Rohani M. Subclinical Atherosclerosis, Endothelial Function, and Serum Inflammatory Markers in Chronic Kidney Disease Stages 3 to 4. *Angiology*. 2013; 65(5):443-49.
- Ge XN, Ha SG, Liu FT, Rao SP, Sriramarao P. Eosinophil-expressed galectin-3 regulates cell trafficking and migration. *Front Pharmacol*. 2013;4:1–9.
- Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001;286(4):421-26.
- Gimbrone MA Jr, Bevilacqua MP, Cybulsky MI. Endotheldependent mechanism of leukocyte adhesion in inflammation and atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1990;598:77-85.
- Gluba-Brzózka A, Michalska-Kasiczak M, Franczyk-Skóra B, Nocuń M, Banach M, Rysz, J. Markers of increased cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Lipids Health Dis*. 2014;15:22.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-305.
- Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing

- dialysis. *N Engl J Med.* 2000;342(20):1478-83.
- Greve JM, Davis G, Meyer AM, Forte CP, Yost SC, Marlor CW, et al. The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cell.* 1989;56(5):839-47.
- Gu HF, Ma J, Gu KT, Brismar K. Association of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) with diabetes and diabetic nephropathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;179:1-7.
- Gucuk Ipek E, Akin Suljevic S, Kafes H, Basyigit F, Karalok N, Guray Y, et al. Evaluation of galectin-3 levels in acute coronary syndrome. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2016;65(1): 26-30.
- Gurtner GC, Davis V, Li H, McCoy MJ, Sharpe A, Cybulsky MI. Targeted disruption of the murine VCAM1 gene: Essential role of VCAM-1 in chorioallantoic fusion and placentation. *Genes Dev.* 1995;9(1):1-14.
- Haberal M, Bilgin N, Arslan G, Büyükpamukçu N, Karamehmetoğlu M, Telatar H. Twenty-two years of experience in transplantation. *Transplant Proc.* 1998;30(3):683-84.
- Handelman GJ, Walter MF, Adhikarla R, Gross J, Dallal GE, Levin NW, et al. Elevated plasma F2-isoprostanes in patients on long-term hemodialysis. *Kidney Int.* 2001;59(5):1960-66.
- Harada A, Sekido N, Akahoshi T, Wada T, Mukaida N, Matsushima K. Essential inflammation involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation. *J Leukoc Biol.* 1994;56(5):559-64.
- Harning R, Mainolfi E, Bystryn JC, Henn M, Merluzzi VJ, Rothlein R. Serum levels of circulating intercellular adhesion molecule 1 in human malignant melanoma. *Cancer Res.* 1991;51:5003-05.
- Heine GH, Ulrich C, Seibert E, Seiler S, Marell J, Reichart B. CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes but not total monocyte numbers predict cardiovascular events in dialysis patients. *Kidney Int.* 2008;73(5):622-29.
- Hillis GS. Soluble integrin adhesion receptors and atherosclerosis: much heat and a little light? *J Hum Hypertens.* 2003;17(7):449-53.
- Hornum M, Clausen P, Idorn T, Hansen JM, Mathiesen ER, Feldt-Rasmussen B. Kidney transplantation improves arterial function measured by pulse wave analysis and

endothelium-independent dilatation in uraemic patients despite deterioration of glucose metabolism. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(7):2370-77.

Hsu TL, Chang YC, Chen SJ, Liu YJ, Chiu AW, Chio CC, et al. Modulation of dendritic cell differentiation and maturation by decoy receptor 3. *J Immunol*. 2002;168(10):4846-53.

<http://biology-forums.com/index.php?action=gallery;sa=view;id=1244>

<http://www.mayoclinic.org/tests-procedures/peritoneal-dialysis/home/ovc-20202856>

<https://migration.wordpress.com/2006/04/28/story-of-the-chemokine-mimicking-collagen-fragment/>

<https://www.rndsystems.com/resources/articles/vcam-1-cd106>

Huang Y, Samaniego M. Preemptive kidney transplantation. *Nephrol Ther*. 2012;8(6):428-32.

Hung SC, Hsu TW, Lin YP, Tarng DC. Decoy receptor 3, a novel inflammatory marker, and mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(8):1257-65.

Hurst RT, Ng DWC, Kendall C, Khandheria B. Clinical use of carotid intima-media thickness: review of the literature. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20(7):907-14.

Hwang JH, Ryu J, An JN, Kim CT, Kim H, Yang J, et al. Pretransplant malnutrition, inflammation, and atherosclerosis affect cardiovascular outcomes after kidney transplantation. *BMC Nephrol*. 2015;16(1):109.

Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012;220(1):128-33.

Jamison RL, Hartigan P, Kaufman JS, Goldfarb DS, Warren SR, Guarino PD, et al. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298(10):1163-70.

Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res*. 2000;87(7):E10-E17.

Kaplan M, Yuksel M, Ates I, Kilic ZM, Kilic H, Kuzu UB. Is ischemia modified albumin a disease activity marker for inflammatory bowel diseases? *J Gastroenterol Hepatol*.

2016;31(6):1120-25

- Kawakami A, Aikawa M, Alcaide P, Luscinskas FW, Libby P, Sacks FM. Apolipoprotein CIII induces expression of vascular cell adhesion molecule-1 in vascular endothelial cells and increases adhesion of monocytic cells. *Circulation*. 2006;114(7):681–87.
- Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, Abichandani R, Ruthazer R, Obrador GT, et al. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(4):803-12.
- 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.
- Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, et al. Serum Phosphate Levels and Mortality Risk among People with Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16(2) 520–28.
- Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnken AH, Böhm 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(9360):827–33.
- Khan BV, Parthasarathy SS, Alexander RW, Medford RM. Modified low density lipoprotein and its constituents augment cytokine-activated vascular cell adhesion molecule-1 gene expression in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest*. 1995;95:1262–70.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2012;3(1):150.
- Kim DK, Kim HJ, Han SH, Lee JE, Moon SJ, Kim BS, et al. Chlamydia pneumoniae accompanied by inflammation is associated with the progression of atherosclerosis in CAPD patients: A prospective study for 3 years. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(3):1011–18.
- Kim S, Kotoula V, Hytioglou P, Zardavas D, Zhang, L. Significance of increase expression of decoy receptor 3 in chronic liver disease. *Dig Liver Dis*. 2009;41(8):591-98.
- Kim S, McAuliffe WJ, Zaritskaya LS, Moore PA, Zhang L, Nardelli B. Selective Induction

of Tumor Necrosis Receptor Factor 6 / Decoy Receptor 3 Release by Bacterial Antigens in Human Monocytes and Myeloid Dendritic Cells Selective Induction of Tumor Necrosis Receptor Factor 6 / Decoy Receptor 3 Release by Bacterial Antigen. *Infect Immun.* 2004 Jan;72(1):89-93.

Kiu Weber CI, Duchateau-Nguyen G, Solier C, Schell-Steven A, Hermosilla R, Nogoceke E, et al. Cardiovascular risk markers associated with arterial calcification in patients with chronic kidney disease Stages 3 and 4. *Clin Kidney J.* 2014;7(2):167-73.

Koch AE, Polverini PJ, Kunkel SL, Harlow LA, DiPietro LA, Elner VM, et al. Interleukin-8 as a macrophage-derived mediator of angiogenesis. *Science.* 1992;258(5089):1798-801.

Kopyt N. Management and treatment of chronic kidney disease. *Nurse Pract.* 2007;32(11):14-23.

Kousios A, Kouis P, Panayiotou AG. Matrix Metalloproteinases and Subclinical Atherosclerosis in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Int J Nephrol.* 2016;2016: 9498013.

Králová A, Králová Lesná I, Poledne R. Immunological aspects of atherosclerosis. *Physiol Res.* 2014;63 Suppl 3:S335-42.

Kratz JD, Chaddha A, Bhattacharjee S, Goonewardena SN. Atherosclerosis and Nanotechnology: Diagnostic and Therapeutic Applications. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016;30(1):33-39.

Kriegelstein, C, Granger, D. Adhesion molecules and their role in vascular disease. *Am J Hypertens,* 2001;14(6):44S-54S.

Larsen CG, Anderson AO, Oppenheim JJ, Matsushima K. Production of interleukin-8 by human dermal fibroblasts and keratinocytes in response to interleukin-1 or tumour necrosis factor. *Immunology.* 1989;68(1):31-36.

Le Y, Zhou Y, Iribarren P, Wang JM. Chemokines and Chemokine Receptors: Their Manifold Roles in Homeostasis and Disease. *Cell Mol Immunol.* 2004;1(2):95-104.

Lee CS, Hu CY, Tsai HF, Wu CS, Hsieh SL, Liu LC, et al. Elevated serum decoy receptor 3 with enhanced T cell activation in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol.* 2008;151(3):383-90.

- Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, Ronnema T, Laakso M. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16(8):978-83.
- Lerman A, Burnett JC Jr, Higano ST, McKinley LJ, Holmes DR Jr. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans. *Circulation.* 1998;97(21):2123-28.
- Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;145:247-54.
- Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007;71(1):31-38.
- Li H, Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr, Libby P. An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine-regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium. *Arterioscler Thromb.* 1993;13(2):197-204.
- Li H, Zhang L, Lou H, Ding I, Kim S, Wang L, et al. Overexpression of decoy receptor 3 in precancerous lesions and adenocarcinoma of the esophagus. *Am J Clin Pathol.* 2005;124(2):282-87.
- Li L, Chen L, Zhang W, Liao Y, Chen J, Shi Y, et al. Serum cytokine profile in patients with breast cancer. *Cytokine.* 2016;pii: S1043-4666(15)30130-37.
- Liakopoulos V, Eleftheriadis T, Kyropoulos T, Voliotis G, Potamianos S, Zengos N, et al. Hemodialysis procedure does not affect the levels of sICAM-1 and sVCAM-1 in patients with end stage renal disease. *Ren Fail.* 2005;27(3):315-21.
- Libby P, Theroux P. (2005). Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation.* 2005;111(25):3481-88.
- Lin WW, Hsieh SL. Decoy receptor 3: A pleiotropic immunomodulator and biomarker for inflammatory diseases, autoimmune diseases and cancer. *Biochem Pharmacol.* 2011;81(7):838-47.
- Liu Y, Berthier-Schaad Y, Plantinga L, Fink NE, Tracy RP, Kao WH et al. Functional

- variants in the lymphotoxin-alpha gene predict cardiovascular disease in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(11):3158–66.
- Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(7):1272-80.
- London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: Impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(9):1731–40.
- Macher-Goeppinger S, Aulmann S, Wagener N, Funke B, Tagscherer KE, Haferkamp A, et al. Decoy receptor 3 is a prognostic factor in renal cell cancer. *Neoplasia.* 2008;10(10):1049-56.
- Mann JFE, Sheridan P, McQueen MJ, Held C, Arnold JMO, Fodor G, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in people with chronic kidney disease - Results of the renal Hope-2 study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(2):645-53.
- Mansouri L, Paulsson JM, Moshfegh A, Jacobson SH, Lundahl J. Leukocyte proliferation and immune modulator production in patients with chronic kidney disease. *PLoS One.* 2013;8(8):e73141.
- Marlin SD, Springer TA. Purified intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is a ligand for lymphocyte function-associated antigen 1 (LFA-1). *Cell.* 1987;51(5):813-19.
- Matsushima K, Morishita K, Yoshimura T, Lavu S, Kobayashi Y, Lew W, et al. Molecular cloning of a human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor (MDNCF) and the induction of MDNCF mRNA by interleukin 1 and tumor necrosis factor. *J Exp Med.* 1988;167(6):1883-93.
- Matsushima K, Baldwin ET, Mukaida N. Interleukin-8 and MCAF: novel leukocyte recruitment and activating cytokines. *Chem Immunol.* 1992;51: 236-65.
- Mezzano D, Pais EO, Aranda E, Panes O, Downey P, Ortiz M, et al. Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia. *Kidney Int.* 2001;60(5):1844-50.
- Migone TS, Zhang J, Luo X, Zhuang L, Chen C, Hu B, et al. TL1A is a TNF-like ligand for

- DR3 and TR6/DcR3 and functions as a T cell costimulator. *Immunity*. 2002;16(3):479-92.
- Modi WS, Dean M, Seunanez HN, Mukaida N, Matsushima K, O'Brien SJ. Monocyte-derived neutrophil chemotactic factor (MDNCF/IL-8) resides in a gene cluster along with several other members of the platelet factor 4 gene superfamily. *Hum Genet*. 1990;84(2):185-87.
- Morena M, Terrier N, Jausseint I, Leray-Moragues H, Chalabi L, Rivory JP, et al. Plasma Osteoprotegerin Is Associated with Mortality in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(1):262-70.
- Muntinghe FLH, Verduijn M, Zuurman MW, Grootendorst DC, Carrero JJ, Qureshi AR, et al. CCR5 Deletion Protects Against Inflammation-Associated Mortality in Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(7):1641-49.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
- Neale J, Smith AC. Cardiovascular risk factors following renal transplant. *World J Transplant*. 2015;5(4):183-95.
- Nguyen-Khoa T, Massy ZA, De Bandt JP, Kebede M, Salama L, Lambrey G, et al. Oxidative stress and hemodialysis: role of inflammation and duration of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(2):335-40.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr., et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999;340(1):14-22.
- Packer M. Current role of beta-adrenergic blockers in the management of chronic heart failure. *Am J Med*. 2001;110 Suppl 7A:81S-94S.
- Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med*. 1990;323(1):22-27.
- Papayianni A1, Alexopoulos E, Giamalis P, Gionanlis L, Belechri AM, Koukoudis P, et al. Circulating levels of ICAM-1, VCAM-1, and MCP-1 are increased in

- haemodialysis patients: association with inflammation, dyslipidaemia, and vascular events. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(3):435-41.
- Pitti RM, Marsters SA, Lawrence DA, Roy M, Kischkel FC, Dowd P, et al. Genomic amplification of a decoy receptor for Fas ligand in lung and colon cancer. *Nature*. 1998;396(6712):699-703.
- Pohle K, Mäffert R, Ropers D, Moshage W, Stilianakis N, Daniel WG, et al. Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *Circulation*. 2001;104(16):1927-32.
- Price DT, Loscalzo J. Cellular Adhesion Molecules and Atherogenesis. *Am J Med*. 1999;107(1):85-97.
- Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(4):695-701.
- Rice GE, Munro JM, Corless C, Bevilacqua MP. Vascular and nonvascular expression of INCAM-110. A target for mononuclear leukocyte adhesion in normal and inflamed human tissues. *Am J Pathol*. 1991;138(2):385-93.
- Rosenstein Y, Park JK, Hahn WC, Rosen FS, Bierer BE, Burakoff SJ. CD43, a molecule defective in Wiskott-Aldrich syndrome, binds ICAM-1. *Nature*. 1991;354(6350):233-35.
- Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Serrano AM, Vargas-Ayala G, Rodriguez-Lopez L, Escalante-Acosta BA. Correlation between the levels of circulating adhesion molecules and atherosclerosis in hypertensive type-2 diabetic patients. *Clin Exp Hypertens*. 2010;32(5):308-10.
- Rüegg C, Postigo AA, Sikorski EE, Butcher EC, Pytela R, Erle DJ. Role of integrin alpha 4 beta 7/alpha 4 beta P in lymphocyte adherence to fibronectin and VCAM-1 and in homotypic cell clustering. *J Cell Biol*. 1992;117(1):179-89.
- Sam R. Hemodialysis: Diffusion and Ultrafiltration. *Austin J Nephrol Hypertens*. 2014;1(2): 1-7.
- Samanta AK, Dutta S, Ali E. Modification of sulfhydryl groups of interleukin-8 (IL-8) receptor impairs binding of IL-8 and IL-8-mediated chemotactic response of human polymorphonuclear neutrophils. *J Biol Chem*. 1993;268(9):6147-53.

- Santoro D, Benedetto F, Mondello P, Pipitò N, Barillà D, Spinelli F, et al. Vascular access for hemodialysis: current perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014;7:281-94.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, 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(5):1050-65.
- Schröder JM, Christophers E. Secretion of novel and homologous neutrophil-activating peptides by LPS-stimulated human endothelial cells. *J Immunol.* 1989;142(1):244-51.
- Shi J, Wei PK. Interleukin-8: A potent promoter of angiogenesis in gastric cancer. *Oncol Lett.* 2016;11(2):1043-50. Shin WS, Szuba A, Rockson SG. The role of chemokines in human cardiovascular pathology: enhanced biological insights. *Atherosclerosis.* 2002;160(1):91-102.
- Stack AG, Saran R. Clinical correlates and mortality impact of left ventricular hypertrophy among new ESRD patients in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(6):1202-10.
- Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999;55(5):1899-911.
- Stenvinkel P, Lindholm B, Heimbürger M, Heimbürger O. Elevated serum levels of soluble adhesion molecules predict death in pre-dialysis patients: association with malnutrition, inflammation, and cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(10):1624-30.
- Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Coronary artery disease in end-stage renal disease: no longer a simple plumbing problem. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(7):1927-39.
- Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: How do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol.*

2008;3(2):505-21.

Stoumpos S, Jardine AG, Mark PB. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2015;28(1):10-21.

Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2000;101(9):948-54.

Tanrıverdi MH, Karada A, Hatipoğlu EŞ. Kronik Böbrek Yetmezliği. *Konuralp Tıp Dergisi*. 2010;2(2):27-32.

Thornton AJ, Strieter RM, Lindley I, Baggiolini M, Kunkel SL. Cytokine-induced gene expression of a neutrophil chemotactic factor/IL-8 in human hepatocytes. *J Immunol*. 1990;144(7):2609-13.

Tsuji S, Hosotani R, Yonehara S, Masui T, Tulachan SS, Nakajima S, et al. Endogenous decoy receptor 3 blocks the growth inhibition signals mediated by Fas ligand in human pancreatic adenocarcinoma. *Int J Cancer*. 2003;106(1):17-25.

Türkmen K. 2003-2011 yılları arasında Meram Tıp Fakültesi Organ Nakli Merkezinde Yapılan Böbrek Nakli Olguları (Uzmanlık Tezi). Konya: Necmettin Erbakan Üniversitesi; 2012.

Türkmen K, Tonbul HZ, Toker A, Gaipov A, Erdur FM, Cicekler H, et al. The Relationship between Oxidative Stress, Inflammation, and Atherosclerosis in Renal Transplant and End-Stage Renal Disease Patients. *Ren Fail*. 2012;34(10):1229-37.

Türkmen K, Tonbul HZ, Erdur FM, Toker A, Biyik Z, Ozbiner H et al. Soluble TWEAK independently predicts atherosclerosis in renal transplant patients. *BMC Nephrol*. 2013;14:144.

Türk Nefroloji Derneği Böbrek Kayıt Sistemi Verileri, 2010. http://www.tsn.org.tr/folders/file/kis_okulu_sunumlar/nurhan_seyahi.pdf

Türk Nefroloji Derneği Registry Raporu 2013. http://www.tsn.org.tr/folders/file/registry_kitabi_2014.pdf

Türk Nefroloji Derneği, Diyaliz: Genel Bilgiler Notu. Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı.

Türk Nefroloji Derneği, Renal Transplantasyon ve Hasta Seçimi. Hemodiyaliz El Kitabı.

Türk Nefroloji Derneği, Sürekli Ayaktan Periton Diyaliz Notu. Hemodiyaliz El Kitabı.

- Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu.
<http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k11/4e423.htm?wbnum=1604>
- Unemori EN, Amento EP, Bauer EA, Horuk R. Melanomagrowth-stimulatoryactivity/GRO decreasescollagenexpressionbyhumanfibroblasts. Regulationby C-X-C but not C-C cytokines. *J BiolChem.* 1993;268(2):1338-42.
- Vaccaro F, Mulè G, Cottone S, Soresi M, Giannitrapani L, Vadalà A, et al. Circulating levels of adhesion molecules in chronic kidney disease correlate with the stage of renal disease and with C-reactive protein. *Arch Med Res.* 2007;38(5):534-38.
- van de Stolpe A, van der Saag PT. Intercellular adhesion molecule-1. *J Mol Med (Berl).* 1996;74(1):13-33.
- Vestweber D. Molecular mechanisms that control endothelialcell contacts.*J Pathol.* 2000;190(3):281-91.
- Victor VM, Rovira-Llopis S, Bañuls C, Diaz-Morales N, Martinez de Marañon A, Rios-Navarro C, et al. Insulin Resistance in PCOS Patients Enhances Oxidative Stress and Leukocyte Adhesion: Role of Myeloperoxidase. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151960.
- Voudris KV, Chanin J, Feldman DN, Charitakis K. NovelInflammatoryBiomarkers in CoronaryArteryDisease: PotentialTherapeuticApproaches. *CurrMedChem.* 2015;22(22):2680-89.
- Walz A, Peveri P, Aschauer H, Baggiolini M. Purification and amino acidsequencing of NAF, a novelneutrophilactivatingfactorproducedbymonocytes. *BiochemBiophys Res Commun.* 1987;149(2):755-61
- Wang AY, Lam CW, Wang M, Chan IH, Yu CM, Lui SF, et al. Increased circulating inflammatory proteins predict a worse prognosis with valvular calcification in end-stage renal disease: a prospective cohort study. *Am J Nephrol.* 2008;28(4):647-53.
- Wang, JM, Taraboletti G, Matsushima K, Van Dj, Mantovani A. Induction of haptotactic migration of melanoma cells by neutrophil activating protein/interleukin-8. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1990;169:165-70.
- Weber C, Alon R, Moser B, Springer TA. Sequential regulation of $\alpha 4\beta 1$ and $\alpha 5\beta 1$ integrin avidity by CC chemokines in monocytes: Implications for transendothelial chemotaxis. *J Cell Biol.* 1996;134(4):1063-73.

- Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. The relationship between nontraditional risk factors and outcomes in individuals with stage 3 to 4 CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(2):212-23.
- Whalen DM, Hymowitz SG. Shining LIGHT on functional promiscuity in the TNF and TNFR superfamilies. *Structure.* 2014;22(9):1221-22.
- White MV, Yoshimura T, Hook W, Kaliner MA, Leonard EJ. Neutrophil attractant/activation protein-1 (NAP-1) causes human basophil histamine release. *ImmunolLett.* 1989;22(2):151-54. Wuthrich RP. Intercellular adhesion molecules and vascular cell adhesion molecule-1 and the kidney. *J Am Soc Nephrol.* 1992;3(6):1201-11.
- Xiao X, Mruk DD, Cheng CY. Intercellular adhesion molecules (ICAMs) and spermatogenesis. *Hum Reprod Update.* 2013;19(2):167-86.
- Yang CR, Hsieh SL, Ho FM, Lin WW. Decoy receptor 3 increases monocyte adhesion to endothelial cells via NF-kappa B-dependent up-regulation of intercellular adhesion molecule-1, VCAM-1, and IL-8 expression. *J Immunol.* 2005;174(3):1647-56.
- Yang CR, Wang JH, Hsieh SL, Wang SM, Hsu TL, Lin WW. Decoy receptor 3 (DcR3) induces osteoclast formation from monocyte/macrophage lineage precursor cells. *Cell Death Differ.* 2004;11 Suppl 1:S97-107.
- Yang M, Chen G, Dang Y, Luo D. Significance of decoy receptor 3 in sera of hepatocellular carcinoma patients. *Ups J Med Sci.* 2010;115(4):232-37.
- Yasumoto K, Okamoto S, Mukaida N, Murakami S, Mai M, Matsushima K. Tumor necrosis factor alpha and interferon gamma synergistically induce interleukin 8 production in a human gastric cancer cell line through acting concurrently on AP-1 and NF-kB-like binding sites of the interleukin 8 gene. *J Biol Chem.* 1992;267(31):22506-11.
- Yoshimura T, Matsushima K, Tanaka S, Robinson EA, Appella E, Oppenheim JJ, et al. Purification of a human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor that has peptide sequence similarity to other host defense cytokines. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987;84(24):9233-37
- Zhan C, Patskovsky Y, Yan Q, Li Z, Ramagopal U, Cheng H, et al. Decoy Strategies : The Structure of TL1A : DcR3 Complex. *Structure.* 2011;19(2):162-71.

Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999;55(2):648-58.

Zoccali C, Bode-Böger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet.* 2001;358(9299):2113-17.



