

T.C.
NECMEŦTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN VEYA RENAL TRANSPLANTLI
HASTALARDA SERUM SKLEROSTİN DÜZEYİ İLE KAROTİS İNTİMA-MEDİA
PLAK VE KALINLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Özlem OĞUZ KESKİNER

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2017

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN VEYA RENAL TRANSPLANTLI
HASTALARDA SERUM SKLEROSTİN DÜZEYİ İLE KAROTİS İNTİMA-MEDİA
PLAK VE KALINLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Özlem OĞUZ KESKİNER

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Kültigin TÜRKMEN

KONYA, 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin ilk yarısını geçirdiğim Dokuz Eylöl Üniwersitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine; geri kalan uzmanlık eğitimim süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen başta Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Dostluğundan daima memnun kaldığım Uzm. Dr. Esra ZEYNELGİL'e teŐekkürlerimi sunarım.

Tez çalıŐmamın her aŐamasında emek ve ilgisini hiç esirgemeyen; engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Kältigin TÜRKMEN'e teŐekkürü borç bilirim.

YaŐamımın her anında emeği olan sevgili annem İnci OĞUZ'a ve babam merhum Mehmet Taner OĞUZ'a; bu zorlu süreçte desteğini, emeğini ve sabrını benden eksik etmeyen çok sevgili eŐim Őükrü KESKİNER'e sonsuz sevgiler...

Kasım 2017

Dr. Özlem OĞUZ KESKİNER

ÖZET

Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Veya Renal Transplantlı Hastalarda Serum Sklerostin Düzeyi İle Karotis İntima-Media Plak Ve Kalınlığı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi, Dr. Özlem OĞUZ KESKİNER, Uzmanlık Tezi, Konya, 2017.

Amaç. Bu çalışmanın amacı renal transplant hastalarında, diyaliz tedavisi alan ve almayan kronik böbrek hastalığı (KBH) olgularında ve sağlıklı kişilerde serum sklerostin seviyelerinin belirlenmesi ve bu parametrelerin karotis intima-media kalınlığı ve karotis arter plak volümü ile ilişkilerinin değerlendirilmesidir.

Yöntem. Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2016-546 onay numarası ile kabul edilmiş, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 161518020 proje numarası ile desteklenmesi uygun görülmüştür. Araştırmada, 151518012 proje numaralı ile Bilimsel Araştırma Projesine dahil edilen katılımcılardan rutin laboratuvar istemi için alınan kan örneklerinden elde edilen serum/plazma örnekleri kullanılmıştır. Çalışmada renal transplantlı hastaların (n=61), diyalize giren (n=43) ve girmeyen (n=43) KBH hastalarının ve sağlıklı kontrollerin (n=19) yer aldığı 4 çalışma grubu oluşturulmuştur. Serum sklerostin düzeyleri ELİSA yöntemi ile belirlenmiştir. Ayrıca çalışma katılımcılarının karotis intima media kalınlıkları (KİMK) ve karotis plak volümü ölçülmüştür.

Bulgular. En yüksek serum sklerostin değerleri diyalize giren hastalarda belirlenmiş, bunu diyalize girmeyen KBH hastalarının izlediği, en düşük değerlerin ise renal transplant ve sağlıklı kontrollerde bulunduğu tespit edilmiştir. KBH grubunda KİMK ile sklerostin düzeyleri arasında orta derecede kuvvetli doğrusal bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Karotis arterde kalsifiye plak varlığı durumunda serum sklerostin seviyelerinin anlamlı derecede yüksek seyrettiği görülmüştür.

Sonuç. Renal transplantlı hastalarımızda KİMK'nın ve serum sklerostin seviyelerinin diyalize giren ve girmeyen KBH olgularına göre daha düşük oranda olduğunun tespit edilmiş olması transplantasyonun ateroskleroz sürecinin yavaşlatılmasında etkili olduğunu ve sklerostinin bu durumu yansıtan bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler. Sklerostin, kronik böbrek hastalığı, renal transplantasyon, kardiyovasküler risk, karotis intima-media kalınlığı

ABSTRACT

Evaluation of the association between serum sclerostin and carotid intima-media thickness in patients with chronic renal failure or renal transplantation,

Özlem OĞUZ KESKİNER, MD., Dissertation, Konya, 2017.

Aim. The aim of this study is to determine the serum sclerostin levels in patients with renal transplantation, dialysis treatment, and non-dialysis chronic kidney disease (CKD), and to evaluate the associations of these parameters with carotid intima-media thickness and carotid artery plaque volume.

Method. This study was approved by Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine Clinical Trials Ethical Committee with approval number 2016-546, and supported by Scientific Research Projects Commission with project nr. 161518020. The serum/plasma samples of participants from the Scientific Research Project Nr. 151518012 were used in this study. The study groups included patients with renal transplantation (n=61), dialysis treatment (n=43), non-dialysis CKD (n=43), and healthy controls (n=19). Serum sclerostin levels were determined with ELISA method. Additionally, carotid intima-media thickness (CIMT) and carotid plaque volumes were evaluated in the study.

Results. Highest serum sclerostin levels were found in dialysis patients, that followed by non-dialysis CKD group, and lowest levels were found in renal transplant patients and healthy controls. There was a moderate positive correlation between CIMT and sclerostin levels in CKD group. Sclerostin levels were found to be significantly higher in cases with calcified plaques in carotid arteries.

Conclusion. The presence of CIMT and serum sclerostin levels in renal transplant patients when compared with the CKD patients with and without dialysis may suggest that transplantation may prevent further atherosclerosis, and sclerostin may have a prognostic value in this course.

Keywords. Sclerostin, chronic kidney disease, renal transplantation, cardiovascular risk, carotid intima-media thickness.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar.....	vii
ŞEKİLLER	viii
KISALTMALAR ve SİMGELER	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	3
2.1.1. <i>Epidemiyoloji</i>	4
2.2. KBH'da Kardiyovasküler Komplikasyonlar	7
2.2.1. <i>Geleneksel olmayan ve üremiye spesifik risk faktörleri</i>	8
2.3. Sklerostin.....	9
2.3.1. <i>Biyokimyasal ve fizyolojik özellikler</i>	10
2.3.2. <i>Kronik böbrek hastalığında ve Böbrek Transplantasyonu Sonrasında Sklerostinin Önemi</i>	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM	11
3.1. İstatistiksel Yöntem	12
4. BULGULAR.....	13
5. TARTIŞMA.....	29
6. SONUÇ	35
7. KAYNAKLAR	36

TABLOLAR

Tablo 2-1. Kronik böbrek yetmezliği nedenleri	3
Tablo 2-2. GFR hesaplanmasında kullanılan formüller	5
Tablo 2-3. KBH evreleri, prevalansı ve komplikasyon sıklığı	6
Tablo 4-1. Çalışma gruplarının dağılımı	13
Tablo 4-2. Renal transplant grubunun klinik özellikleri	14
Tablo 4-3. Diyaliz grubunun dağılımı.....	15
Tablo 4-4. Diyaliz grubunun klinik özellikleri.....	16
Tablo 4-5. KBH grubunun demografik özellikleri	17
Tablo 4-6. KBH grubunun klinik özellikleri.....	18
Tablo 4-7. Kontrol grubunun klinik özellikleri.....	19
Tablo 4-8. Çalışma grupları arasında klinik özelliklerin karşılaştırılması	20
Tablo 4-9. Sklerostin seviyelerinin yaş ve KİMK ile ilişkisi	22
Tablo 4-10. Renal transplant grubunda karotis plağı ile sklerostin ilişkisi	23
Tablo 4-11. Diyaliz grubunda karotis plağı ile sklerostin ilişkisi.....	23
Tablo 4-12. KBH grubunda karotis plağı ile sklerostin ilişkisi	24
Tablo 4-13. Hasta grupları arasında biyokimyasal ölçümlerin değerlendirilmesi	25
Tablo 4-14. KİMK bağımsız belirleyicileri	28

ŞEKİLLER

Şekil 2-1. Türkiye'de SDBY sıklığı.....	7
Şekil 2-4. SDBY'da tedavi modalitesine göre kardiyovasküler olaylar	8
Şekil 2-5. KBH'da kardiyovasküler hastalık risk faktörleri.....	9
Şekil 2-6. Sklerostin etki mekanizmaları.....	10
Şekil 4-1. Çalışma gruplarının dağılımı	13
Şekil 4-2. Diyaliz grubunun dağılımı	15
Şekil 4-3. KBH grubunun demografik özellikleri	17
Şekil 4-4. Çalışma grupları arasında klinik özelliklerin post-hoc analizleri	21
Şekil 4-5. Çalışma gruplarında biyokimyasal parametreler	26
Şekil 4-6. Çalışma gruplarında böbrek fonksiyon testleri	27

KISALTMALAR ve SİMGELER

KBH	Kronik böbrek hastalığı
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
eGFR	Glomerüler filtrasyon hızı kestirimi
SDBY	Son dönem böbrek yetmezliği
CKD-EPI	Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji İşbirliği
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
BUN	Kan üre azot
SCr	Serum kreatinin
TND	Türk Nefroloji Derneği
USRDS	Birleşik Devletler Renal Veri Sistemi
KVH	Kardiyovasküler hastalık
CRP	C-reaktif protein
KİMK	Karotis intima media kalınlığı
NLR	Nötrofil/Lenfosit oranı
LRP	Düşük dansiteli lipoprotein reseptörü ilişkili proteinler

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik Böbrek hastalarında (KBH), kardiyovasküler hastalıklar (KVH) önemli mortalite ve morbidite nedenidir [1]. KBH'da devam eden inflamasyon KVH patogenezinde rol oynamaktadır [2]. Aynı zamanda renal transplantasyon yapılan son dönem böbrek hastalarında (SDBY) da bu riskin devam ettiği bilinmektedir [3]. Hornum ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada renal transplant hastalarında arteriyel fonksiyonların, arteriyel basıncın, endotel disfonksiyonun iyileştiğine dair bulguların olduğu belirtilmiştir [4]. Ancak, transplantasyon yapılan hastalarda aterosklerozun ve koroner arter kalsifikasyonu oluşumunun durmadığı ve sürecin geriye dönmediğini gösteren bulgular da mevcuttur [5]. Oksidatif stresi gösteren geleneksel olmayan risk faktörlerinin üremik hastalarda KVH riski açısından önemli olduğu düşünülmektedir [6]. Bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan renal transplant hastalarında; oksidatif stres, inflamasyon ve aterosklerozun devam ettiği, ancak hemodiyaliz ve periton diyaliz hastalarına kıyasla belirli oranlarda iyileşmenin varlığı da bulunmuştur [7].

Sklerostin, osteositlerden SOST geni tarafından kodlanıp salgılanan ve osteoblast proliferasyonu, fonksiyonu ve kemik oluşumunu inhibe eden 22KDa hacminde çözünebilir bir Wnt antagonistidir. Wnt yolağının kemik yapımında anabolik ve katabolik etkileri vardır. Birçok çalışmada sclerostinin Wnt yolağının eş algaçları olan LRP-5 ve LRP-6 ya bağlanıp Wnt /B-catenin sinyalini inhibe ettiği gösterilmiştir [8]. Sklerostinin osteositlerde açıklanamayan bir şekilde kemik yeniden yapım-yıkımını ve mekanik yük algısını sağladığı öne sürülmüştür. [8].

Yapılan çalışmalarda diyalize giren veya girmeyen KBH'da serum sklerostin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Aynı zamanda sklerostin düzeyinin inflamatuvar belirteçler ve ateroskleroz ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur [9]. Diğer yandan sklerostinin vasküler düz kas içeriğini arttırdığı da in vitro olarak gösterilmiştir [10]. Sonuç olarak inflamasyon ve yaştan bağımsız olarak serum sklerostin düzey artışının bu hastalarda kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [9]. Ancak literatürde renal transplantasyon sonrası böbrek fonksiyonları düzelen hastalarda serum sklerostin düzeyi ile ilgili net bir veri bulunmamaktadır.

Karotis intima media kalınlığı (KİMK), aterosklerozun belirlenmesinde kullanılan güvenilir bir belirteçtir ve klinik çalışmaların değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır

[11]. Karotid arterin ultrasonografi ile üç boyutlu değerlendirmesinin ise tek boyutlu değerlendirmelere göre daha duyarlı ve tekrarlanabilirliğinin iyi olduğu bilinmektedir [12].

Literatürdeki mevcut bilgilerin ışığında çalışmamızda, renal transplant hastalarında, diyaliz tedavisi alan ve almayan KBH hastalarında ve sağlıklı kişilerde serum sklerostin seviyelerinin belirlenmesi ve bu parametrelerin KİMK ve karotis plak volümü ile ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Renal transplant hastalarındaki olası değişimler, kronik böbrek hastaları, diyaliz hastaları ve sağlıklı kontrol grubundan elde edilen veriler ile karşılaştırılarak renal transplantasyonun ateroskleroz üzerindeki rolü ve sklerostin seviyeleri ile ilişkisi ortaya konulacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbrek fonksiyonları azaldıkça progresif olarak kötüleşen birçok klinik anomaliyi kapsayan bir hastalıktır. KBH böbrek hasarı yapan birçok sistemik hastalığa veya böbreğin kendi hastalıklarına bağlı olarak gelişebilir. Tablo 2-1’de kronik böbrek yetmezliğinin nedenleri özetlenmiştir.

Tablo 2-1. Kronik böbrek yetmezliği nedenleri

Diyabetik glomerüloskleroz*
Hipertansif nefroskleroz
Glomerüler hastalık
<i>Glomerülonefrit</i>
<i>Amiloidoz, hafif zincir hastalığı*</i>
<i>Sistemik lupus eritematozus, polianjritli granülamatozis</i>
Tübülointerstisiyel hastalık
<i>Geri kaçış nefropatisi (kronik piyelonefrit)</i>
<i>Analjezik nefropatisi</i>
<i>Obstrüktif nefropati (taş, benign prostat hipertrofisi)</i>
<i>Myleom böbreği*</i>
Vasküler hastalık
<i>Skleroderma*</i>
<i>Vaskülit*</i>
<i>Renovasküler böbrek yetmezliği (iskemik nefropati)</i>
Ateroembolik renal hastalık*
Kistik hastalık
<i>Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı</i>
<i>Medüller kistik böbrek hastalığı</i>

KBH ciddiyeti glomerüler filtrasyon hızı (GFR) düşüşü ile değerlendirilmektedir. GFR değerleri kalıcı olarak 60 mL/dk/1,73 m² altına düşen hastalarda böbrek fonksiyonlarının progresif olarak kaybına bağlı olarak klinik belirti ve bulgular ortaya çıkmaktadır. GFR ölçümü oldukça güçtür ve bu nedenle hastaların serum kreatinin değerleri ve demografik özelliklerine göre yapılan GFR kestirimleri (eGFR) ile KBH seyri izlenmektedir.

KBH'da, sadece laboratuvar testleri ile tespit edilebilecek değişikliklerden üremi olarak tanımlanan tabloya kadar değişen klinik disfonksiyonları kapsayan bir tablo ile karşılaşılır. Üremi tablosunda böbreklerden atılamayan iyonlar ve artık maddelere bağlı olarak gelişen metabolik anomaliler izlenmektedir. Böbrekler fonksiyonlarını sürdürmez hale geldiklerinde ortaya çıkan klinik tabloya son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) denmektedir ve bu aşamaya gelen bir hastanın yaşamını sürdürebilmesi için diyaliz veya transplantasyona gereksinim vardır.

2.1.1. Epidemiyoloji

KBH derecesini belirlemek için en yaygın olarak kullanılan yöntem 2009 Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji İşbirliği (CKD-EPI) eşitliği olup bu formülasyon daha sonra KBH komplikasyonlarının gelişimine yönelik risk faktörlerini değerlendirebilmek için kreatinin veya sistatin C'yi de içerecek şekilde modifiye edilmiştir [13]. GFR hesaplanmasında kullanılan yöntemler genel olarak Tablo 2-2'de özetlenmiştir.

Bu formüllere göre yapılan hesaplamalar, Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü Renal Veri Sisteminin Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması Anketi [14] sonuçları ve Böbrek Hastalıklarında Küresel Sonuçları İyileştirme (Kidney Disease Improving Global Outcomes – KDIGO) çalışma grubunun [15] sonuçları birlikte değerlendirildiğinde Birleşik Devletlerde 23,1 milyon Amerikalının KBH olduğu öngörülmektedir (Tablo 2-3). KBH olan hastaların en büyük grubunu eGFR değerleri 60 mL/dk/1,73 m² (evre 3 ila 5 arası) altındaki hastaların oluşturduğu görülmektedir. Bu hastalar GFR'nin belli bir eşik değerinin altına düşmesiyle birlikte progresif KBH gelişimi ve komplikasyonlarının (örn. hipertansiyon, anemi, hiperfosfatemi ve asidoz) ortaya çıkışı bakımından daha yüksek risk altındadırlar. Evre 3 KBH olan erişkin hastaların prevalansı toplumların ortalama yaşlarının yükselmesi ve aynı zamanda obezite ile Tip-2 diyabetin prevalanslarının yükselmesine paralel olarak artış göstermektedir [16]. Günümüzde Birleşik Devletlerde SDBY olan olgu sayısının yaklaşık olarak 615,000 kişi olduğu öngörülmektedir.

Tablo 2-2. GFR hesaplanmasında kullanılan formüller

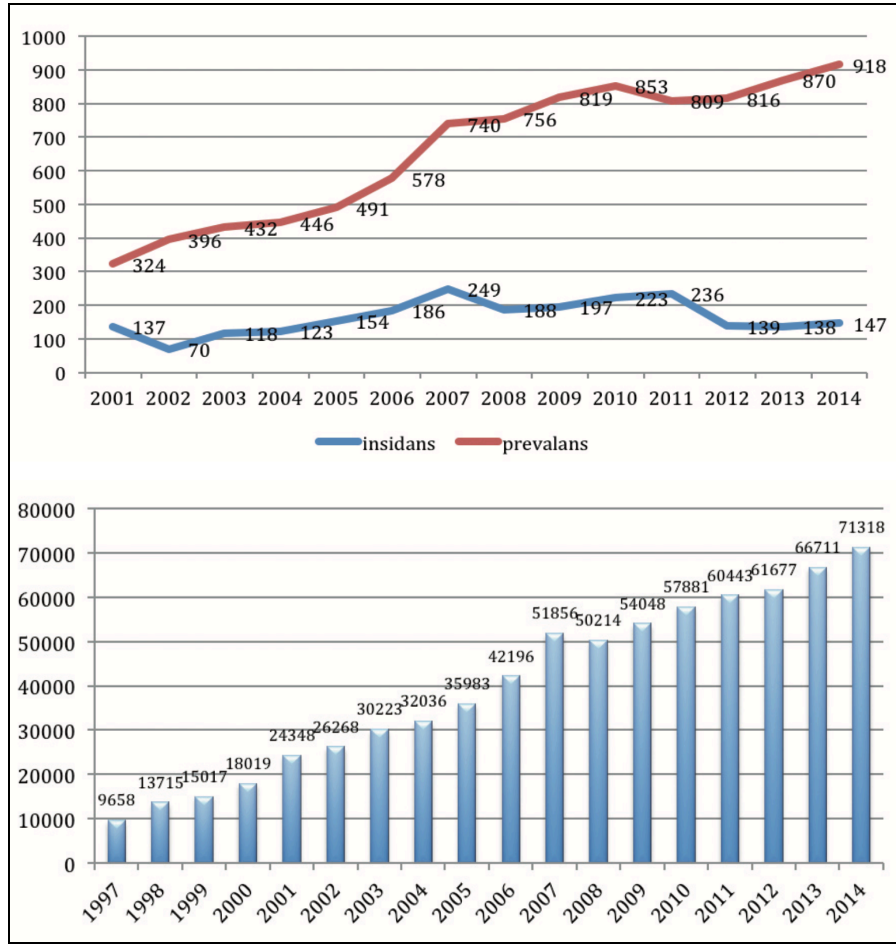
COCKCROFT-GAULT	
Erkek	$\text{Kreatinin Klirensi (mL/dk)} = \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{yağsız vücut ağırlığı (kg)}}{\text{Serum kreatinin (mg/dL)} \times 72}$
Kadın	$\text{Kreatinin Klirensi (mL/dk)dk)} = \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{yağsız vücut ağırlığı (kg)} \times 0,85}{\text{Serum kreatinin (mg/dL)} \times 72}$
MODIFICATION OF DIET IN RENAL DISEASE 1	
Siyah erkek	$\text{GFR} = 170 \times \text{SCr}^{-0,999} \times \text{yaş}^{-0,176} \times \text{BUN}^{-0,170} \times \text{Albümin}^{0,318} \times 1,18$
Siyah kadın	$\text{GFR} = 170 \times \text{SCr}^{-0,999} \times \text{yaş}^{-0,176} \times \text{BUN}^{-0,170} \times \text{Albümin}^{0,318} \times 1,18 \times 0,762$
Beyaz erkek	$\text{GFR} = 170 \times \text{SCr}^{-0,999} \times \text{yaş}^{-0,176} \times \text{BUN}^{-0,170} \times \text{Albümin}^{0,318}$
Beyaz kadın	$\text{GFR} = 170 \times \text{SCr}^{-0,999} \times \text{yaş}^{-0,176} \times \text{BUN}^{-0,170} \times \text{Albümin}^{0,318} \times 0,762$
MODIFICATION OF DIET IN RENAL DISEASE 2 (Kısaltılmış)	
Siyah erkek	$\text{GFR} = 186 \times \text{SCr}^{-1,154} \times \text{yaş}^{-0,203} \times 1,21$
Siyah kadın	$\text{GFR} = 186 \times \text{SCr}^{-1,154} \times \text{yaş}^{-0,203} \times 1,21 \times 0,742$
Beyaz erkek	$\text{GFR} = 186 \times \text{SCr}^{-1,154} \times \text{yaş}^{-0,203}$
Beyaz kadın	$\text{GFR} = 186 \times \text{SCr}^{-1,154} \times \text{yaş}^{-0,203} \times 0,742$
CHRONIC KIDNEY DISEASE EPIDEMIOLOGY COLLABORATION	
Siyah erkek, SCr ≤ 0,9 mg/dL	$\text{GFR} = 163 \times (\text{SCr}/0,9)^{-0,411} \times 0,993^{\text{yaş}}$
Siyah erkek, SCr > 0,9 mg/dL	$\text{GFR} = 163 \times (\text{SCr}/0,9)^{-1,209} \times 0,993^{\text{yaş}}$
Siyah kadın, SCr ≤ 0,7 mg/dL	$\text{GFR} = 166 \times (\text{SCr}/0,7)^{-0,329} \times 0,993^{\text{yaş}}$
Siyah kadın, SCr > 0,7 mg/dL	$\text{GFR} = 166 \times (\text{SCr}/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{\text{yaş}}$
Beyaz erkek, SCr ≤ 0,9 mg/dL	$\text{GFR} = 141 \times (\text{SCr}/0,9)^{-0,411} \times 0,993^{\text{yaş}}$
Beyaz erkek, SCr > 0,9 mg/dL	$\text{GFR} = 141 \times (\text{SCr}/0,9)^{-1,209} \times 0,993^{\text{yaş}}$
Beyaz kadın, SCr ≤ 0,7 mg/dL	$\text{GFR} = 144 \times (\text{SCr}/0,7)^{-0,329} \times 0,993^{\text{yaş}}$
Beyaz kadın, SCr > 0,7 mg/dL	$\text{GFR} = 144 \times (\text{SCr}/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{\text{yaş}}$

BUN: Kan üre azotu; **GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı; **SCr:** Serum kreatinin

Tablo 2-3. KBH evreleri, prevalansı ve komplikasyon sıklığı

Evre	Tanım	GFR	Erişkinlerdeki Prevalans (milyon)	Semptom veya Bulgular
1	Normal veya artmış GFR ile birlikte böbrek hasarı	≥90	4,6	Anemi %4 Hipertansiyon %40 5 yıllık mortalite %19
2	Hafif düşük GFR ile birlikte böbrek hasarı	60-89	5	Anemi %4 Hipertansiyon %40 5 yıllık mortalite %19
3	Orta derecede düşük GFR	30-59	12,5	Anemi %7 Hipertansiyon %55 5 yıllık mortalite %24
4	Ağır derecede düşük GFR	15-29	0,8	Hiperfosfatemi %20 Anemi %29 Hipertansiyon %77 5 yıllık mortalite %46
5	Son dönem böbrek yetmezliği	<15 veya diyaliz	0,2	Hiperfosfatemi %50 Anemi %69 Hipertansiyon >%75 3 yıllık mortalite %14

Ülkemizde KBH'nın durumu incelendiğinde, Türk Nefroloji Derneği'nin (TND) Böbrek Kayıt Sistemi verilerine göre SDBY sıklığında bir artış trendi bulunduğu görülmektedir. Bu verilere göre 2014 yılı itibariyle ülkemizde SDBY bağlı olarak renal replasman tedavisi alan olguların yetmiş binin üzerinde olduğu, bu sayı ile prevalans oranının milyon nüfusta 918'e yükseldiği belirtilmiştir [17]. Ülkemizde KBH insidansının ise daha sabit bir seyir izlediği görülmektedir (Şekil 2-1). Yeni olgu görülme hızının nispeten sabit seyretmesine karşın prevalanstaki artışlar sağlık hizmetlerine erişim oranlarının artması, hastaların farkındalıklarının yükselmesi ve özellikle de SDBY sağkalımında sağlanan artışlara bağlıdır.



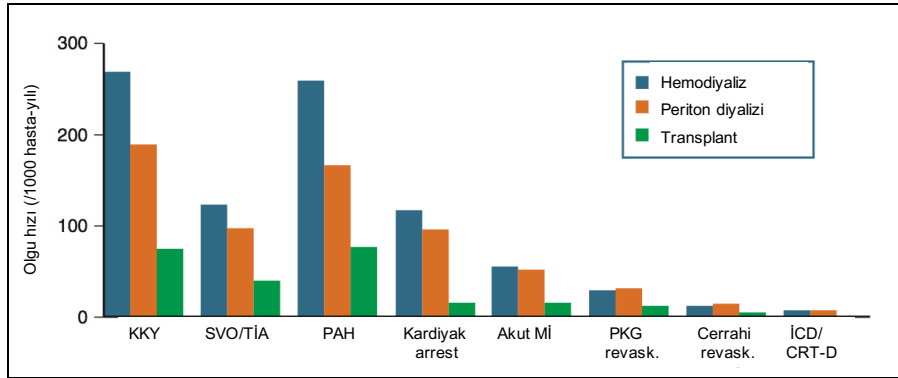
Şekil 2-1. Türkiye'de SDBY sıklığı

(TC Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği 2015 ortak raporu)

2.2. KBH'da Kardiyovasküler Komplikasyonlar

SDBY olan olguların %75'inde sol ventrikül hipertrofisi tespit edilir. GFR'nin düşmesine paralel olarak hipertansiyon prevalansı da progresif olarak yükselir ve diyalize giren hastaların %75 ile %85'inde hipertansiyon saptanır. Hipertansiyon ile birlikte anemi, vasküler kompliyansın azlığı ya da olmaması ve volüm yüklenmesi sol ventrikül hipertrofisi gelişimine katkıda bulunur. Konjestif kalp yetmezliğine de sıkça rastlanan bu hasta popülasyonunda ekokardiyografi ile olguların %85 ile %90'ının sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlarının %50 ve üzerinde olduğu tespit edilir [18]. SDBY tanısı alan olguların yaklaşık olarak %40'ı ilk bir yıl içinde konjestif kalp yetmezliği tanısı almaktadır ve bu hastalarda diastolik disfonksiyon veya dolaşım konjesyonu nedeniyle tekrarlayan volüm yüklenmesi meydana gelebilmektedir. Konjestif kalp yetmezliğine bağlı olarak hospitalizasyon ise uzun dönemli mortalite ile ilişkilidir [19].

KBH'da tıkaçıcı koroner kalp hastalığı sıkça görülmektedir, ancak akut miyokard enfarktüsüne bağlı ölümlerin kardiyak mortalitenin %13'ünden sorumlu olduğu, buna karşın Birleşik Devletler Renal Veri Sistemindeki (USRDS) ölümlerin %69'unun aritmi nedeniyle geliştiği bildirilmiştir [20]. Yeni tanı almış yaşlı diyaliz hastalarında yıllık yeni atrial fibrilasyon gelişme hızı %15 ve buna bağlı olarak mortalite gelişme oranı %59'dur [21]. SDBY olan olgularda izlenen kardiyovasküler olaylar Şekil 2-2'de özetlenmiştir.



Şekil 2-2. SDBY'da tedavi modalitesine göre kardiyovasküler olaylar

(USRDS, 2009)

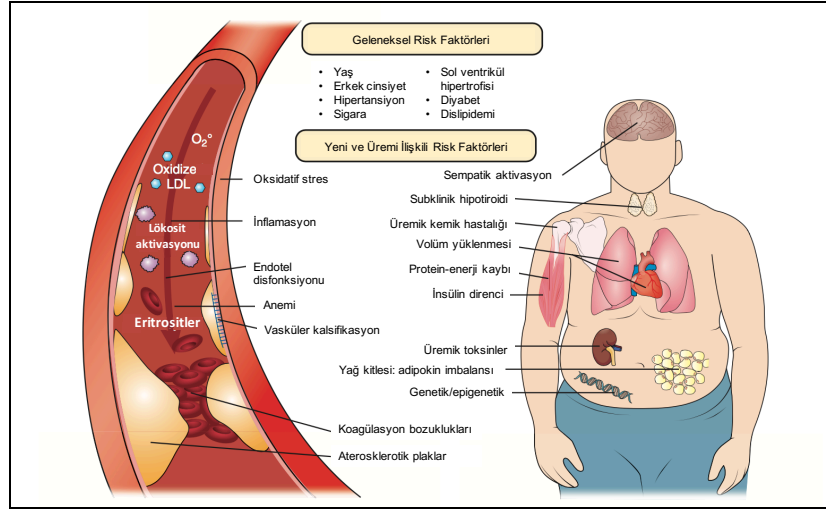
KBH da kardiyovasküler hastalıklar için geleneksel risk faktörleri ileri yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, sigara kullanımı, sol ventrikül hipertrofisi, diyabet, dislipidemi olarak tespit edilmiştir.

2.2.1. Geleneksel olmayan ve üremiye spesifik risk faktörleri

Bazı geniş prospektif popülasyon çalışmalarında hafif KBH'nın dahi hipertansiyondan, diyabetten ve albüminüriden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için bağımsız bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir [22, 23]. Üremik ortam ise aterosklerotik plakları hem kalitatif hem kantitatif olarak etkileyebilir. Üremik hastalardaki koroner lezyonlar artmış media kalınlığı, infiltrasyon, makrofaj aktivasyonu ve belirgin kalsifikasyon ile karakterizedir [24]. Üremik ortamın ateroskleroza hangi mekanizma ile hızlandırdığı tam olarak bilinmemekle birlikte renal fonksiyonların kötüleşmesine paralel olarak oksidatif stres, inflamasyon, vasküler kalsifikasyon gibi

geleneksel olmayan bazı risk faktörlerinin prevalanslarının ve şiddetlerinin arttığı bilinmektedir.

KBH'da kardiyovasküler hastalık gelişimi için belirlenmiş olan risk faktörleri genel olarak Şekil 2-3'de özetlenmiştir.

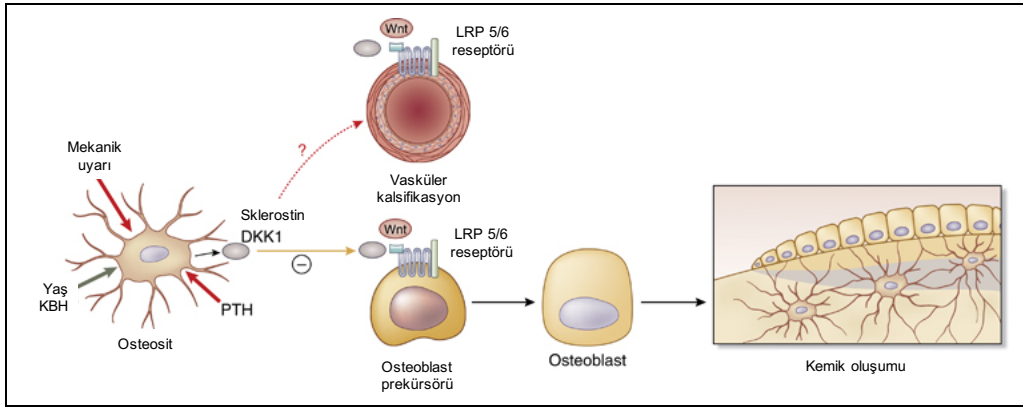


Şekil 2-3. KBH'da kardiyovasküler hastalık risk faktörleri

(Stenvinkel P et al., 2008)

2.3. Sklerostin

Sklerostin, kemik morfogenetik protein antagonistleri olan Cerebrus/Dan protein ailesinden bir proteindir. İlk olarak, sklerostozise [25, 26] ve van Buchem sendromuna [27, 28] neden olan ve 17q12-q21 kromozom lokalizasyonunda yer alan SOST geninin bir ürünü olarak tanımlanmıştır (Şekil 2-4). Sklerostin osteositler [29] ve eklem kondrositleri tarafından sekrete edilir. Wnt sinyal yolağı ile kemik üretimi başta olmak üzere kemik metabolizmasının düzenlenmesinde görev almaktadır [30]. Sklerostin LRP 5/6 reseptörlerine bağlanarak osteoblastlar seviyesinde kemik üretimini inhibe eder [31]. Sklerostin eksikliği durumunda Wnt/ β -katenin sinyal yolağının inhibisyonunun ortadan kalkması nedeniyle [32, 33] osteoblast diferansiasyonu, proliferasyonu ve aktivasyonu gerçekleşir [30, 34]. Ayrıca, sklerostinin KBH ve SDBY'de kemik-vasküler aksında önemli bir rolü olduğuna dair çalışmalar mevcuttur [35].



Şekil 2-4. Sklerostin etki mekanizmaları

(Delanaye P et al., 2015)

2.3.1. *Biyokimyasal ve fizyolojik özellikler*

Osteositlerden sklerostin ekspresyonu mekanik kuvvetler tarafından düzenlenir. İmmobilizasyon durumunda sklerostin barındıran osteositlerin sayısında ve dolaşımdaki sklerostin seviyelerinde artış izlenir [36, 37]. Kalsitonin ve glukokortikoidler stimülatör etki gösterirken, parathormon ve östrojen inhibitördür. Kemik mikroçevresinde prostaglandin E2, onkostatin M, kardiyotropin 1, osterix ve lösemi inhibitör faktör osteositlerden sklerostin ekspresyonunu hızla azaltmaktadır [38].

Dolaşımdaki sklerostin seviyelerinde cinsiyete, yaşa ve mevsimsel özelliklere göre farklılıklar görülür. Sağlıklı erkeklerde belirgin bir sirkadyen ritm vardır ve gece/sabahın ilk saatlerinde pik düzeye ulaşırken, sabah kalktıktan sonra düşüş izlenir [39].

2.3.2. *Kronik böbrek hastalığında ve Böbrek Transplantasyonu Sonrasında Sklerostinin Önemi*

Kronik böbrek hastalığında artmış vasküler kalsifikasyonun ve bozulmuş kemik yapım-yıkımının kardiyovasküler mortalite ile yakından ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. *In vivo* veriler Wnt sinyal yolağının vasküler kalsifikasyon gelişiminde yeri olduğunu göstermektedir ve vasküler kalsifikasyon gelişen farelerin media tabakalarında sklerostin ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir. Bunun dışında, sklerostin ekspresyonunun artmış olduğu; hemodiyaliz hastalarının kalsifiye aort kapaklarında ve kalsifikasyonu olan hemodiyaliz hastalarının cilt biyopsilerinde gösterilmiştir [35].

Qureshi ve ark. [40] tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada böbrek transplantasyonu geçiren hastalarda sklerostin ile vasküler kalsifikasyon arasındaki ilişkiler değerlendirilmiş ve dolaşımdaki sklerostin düzeyleri ile vasküler kalsifikasyon arasında anlamlı bir ilişki olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak bu çalışmada ilginç olarak kalsifiye vasküler dokularda sklerostin ekspresyonu tespit edilememiştir. Bu konuda yapılan diğer çalışmalarda da çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin bazı araştırmacılar diyabeti olmayan hemodiyaliz ve KBH hastalarında dolaşımdaki sklerostin seviyeleri ile vasküler kalsifikasyon arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirirken, diğer bazı araştırmacılar diyabetiklerde ve kronik hemodiyaliz hastalarında negatif bir korelasyonun olduğunu ya da peritoneal diyaliz hastaların herhangi bir korelasyon bulunmadığını bildirmişlerdir [41]. Kırkpantur ve ark. [10] tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada ise hemodiyaliz hastalarında serum sklerostin seviyelerinin karotis arter plağı olan hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu ve ayrıca KİMK ile korele olduğu bildirilmiştir. Tüm bu veriler bir arada değerlendirildiğinde sklerostin ile vasküler kalsifikasyon ve ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişkilerin henüz tam olarak netleşmediği ifade edilebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma protokolü Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilerek 2016-546 onay numarası ile kabul edilmiştir. Ayrıca, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 161518020 proje numarası ile desteklenmesi uygun görülmüştür.

Araştırmada, daha önce 2015-152 numaralı Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu kararı ile onaylanmış ve 151518012 proje numarası ile Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmesi kabul edilmiş olan “Kronik Böbrek ve Renal Transplant Hastalarında Decoy Reseptör 3’ün İnflamasyon ve Aterosklerozdaki Rolü” başlıklı çalışmaya dahil edilen katılımcılardan rutin laboratuvar istemi için alınan kan örneklerinden arta kalan kan örneklerinden elde edilen serum/plazma örnekleri kullanılmıştır.

Çalışma katılımcıları 4 gruba ayrılmışlardır. Bu gruplar:

Grup 1: Renal transplant grubu. Bu grupta renal transplantasyon yapılan ve trans sonrasında en az 6 ay geçen olgular yer almıştır.

Grup 2: Kronik böbrek hasta grubu. Bu grupta evre 2-5 kronik böbrek hastalığı bulunan, idrar çıkışı olan hastalar dahil edilmiştir. Kronik böbrek hastalığı tanısı MDRD formülüne göre konmuştur.

Grup 3: Diyaliz hasta grubu. Bu grupta hemodiyaliz ve periton diyalizi tedavisi alan hastalar bulunmaktadır.

Grup 4: Kontrol grubu. Bu grupta çeşitli nedenlerle Meram Tıp Fakültesi Dahiliye polikliniğine başvuran, fizik muayene ve tetkiklerinde herhangi bir patoloji saptanmayan hastalar yer almıştır.

Çalışmada yer alan olgular için dışlama kriterleri:

- Hastanın kontrol için polikliniğe geldiği gün:
 - Akut böbrek yetmezliği varlığı
 - Kardiyovasküler olaylar
 - İnme
 - Kontrolsüz hipertansiyon
 - Herhangi bir infeksiyöz hastalık
- yönünde şikayetlerinin ve muayene bulgularının bulunması,
- Acil tıbbi (interstisyel hastalığa bağlı solunum yetmezliği gibi) durum bulunması
- Kardiyovasküler hastalığı olması
- İnflamasyon parametreleri üzerine etki eden takviye ilaç kullanımı

olarak belirlenmiştir.

Katılımcılara ait numunelerde serum sklerostin düzeyleri Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi biyokimya araştırma laboratuvarında ELİSA yöntemi ile belirlenmiştir. Ayrıca çalışma katılımcılarının ölçülmüş olan karotis intima media kalınlıkları (KİMK) ve plak volümü değerleri de çalışmada değerlendirilmiştir.

3.1. İstatistiksel Yöntem

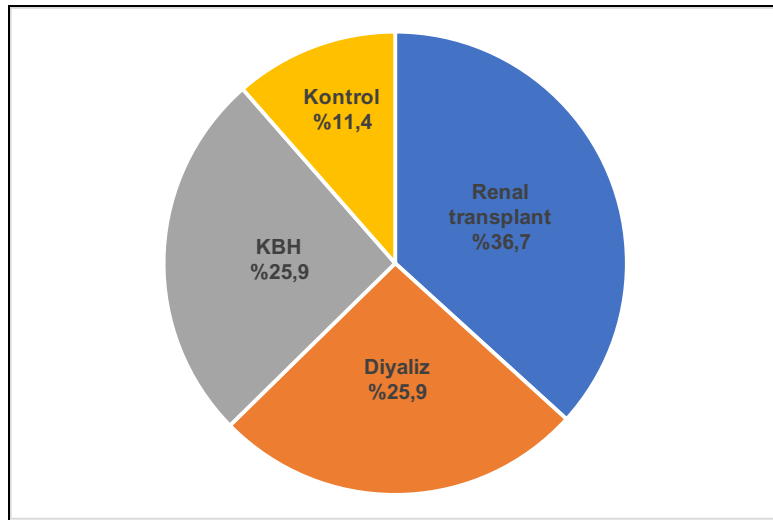
Çalışmanın tanımlayıcı istatistiklerinin sunumunda sayısal veriler için ortalama ve standart sapma değerleri, kategorik veriler için ise sıklık ve yüzde değerleri kullanılmıştır. Çalışmanın bağımsız grupları arasında yapılan sayısal veri karşılaştırmalarında ikiden fazla grup için Kruskal-Wallis testi, iki grup için Mann-Whitney U testi, kategorik veri karşılaştırmalarında ise Ki-kare testi kullanılmıştır. Korelasyon analizleri için Spearman non-parametrik korelasyon analizi kullanılmıştır. Karotis intima-media kalınlığının bağımsız belirleyicilerinin tespiti için doğrusal regresyon analizi yapılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık sınırı olarak Tip 1 hata payı %5 olarak belirlenmiştir. Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 21 (IBM Inc., Armonk, NY) yazılımı ile gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmada toplam 166 katılımcıdan alınmış olan serum örneklerinden biyokimyasal ölçümler gerçekleştirilmiştir. Çalışma gruplarının dağılımı Tablo 4-1'de özetlenmiştir. Renal transplant grubunda 61 (%36,7), diyaliz grubunda 43 (%25,9), kronik böbrek hastalığı (KBH) grubunda 43 (%25,9) ve kontrol grubunda 19 (%11,4) katılımcının değerlendirilmesi yapılmıştır (Şekil 4-1).

Tablo 4-1. Çalışma gruplarının dağılımı

	N	%
Renal transplant	61	36,7
Diyaliz	43	25,9
KBH	43	25,9
Kontrol	19	11,4
Toplam	166	100



Şekil 4-1. Çalışma gruplarının dağılımı

Renal transplant grubunun genel özellikleri incelendiğinde hastaların ortalama yaşlarının $45,4 \pm 12,2$ yıl olduğu, serum sklerostin değerlerinin ortalamasının ise $134,6 \pm 56,3$ pg/mL olduğu görüldü. Hastaların sağ KİMK ölçümlerinin ortalama değeri $0,68 \pm 0,12$ mm, sol KİMK ölçümlerinin ortalama değerleri ise $0,70 \pm 0,15$ mm idi. Sağ karotis arterde plak varlığı incelendiğinde hastaların %14,8'inde kalsifiye, %1,6'sında ise kalsifiye olmayan plak mevcuttu. Sol karotis arterde plak varlığı incelendiğinde ise %16,4'ünde kalsifiye, %1,6'sında kalsifiye olmayan plak bulunduğu görüldü (Tablo 4-2).

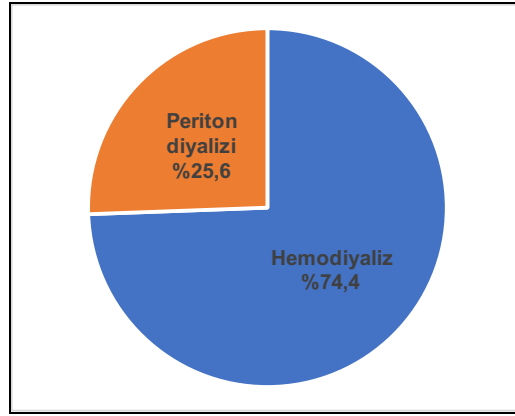
Tablo 4-2. Renal transplant grubunun klinik özellikleri

	Renal transplant (n=61)	
	Ortalama	Standart Sapma
Yaş (yıl)	45,4	12,2
Serum sklerostin (pg/ml)	134,6	56,3
Karotis intima-media kalınlığı (mm)		
<i>Sağ</i>	0,68	0,12
<i>Sol</i>	0,70	0,15
	n	%
Karotid arterde plak		
<i>Sağ</i>		
<i>Plak yok</i>	51	83,6
<i>Plak var, kalsifiye değil</i>	1	1,6
<i>Plak var, kalsifiye</i>	9	14,8
<i>Sol</i>		
<i>Plak yok</i>	50	82,0
<i>Plak var, kalsifiye değil</i>	1	1,6
<i>Plak var, kalsifiye</i>	10	16,4

Diyaliz grubunda yer alan hastaların %74,4'ü hemodiyalize girerken, %25,6'sında periton diyalizi uygulanıyordu (Tablo 4-3, Şekil 4-2).

Tablo 4-3. Diyaliz grubunun dağılımı

	N	%
HD	32	74,4
PD	11	25,6
Total	43	100



Şekil 4-2. Diyaliz grubunun dağılımı

Diyaliz grubunun genel özellikleri incelendiğinde hastaların ortalama yaşlarının $49,2 \pm 14,3$ yıl olduğu, serum sklerostin değerlerinin ortalamasının ise $269,6 \pm 161,5$ pg/mL olduğu görüldü. Hastaların sağ ve sol KİMK ölçümlerinin ortalama değerlerinin her ikisi de $0,72 \pm 0,16$ mm idi. Sağ karotis arterde plak varlığı incelendiğinde hastaların %21,4'ünde kalsifiye, %2,4'ünde ise kalsifiye olmayan plak mevcuttu. Sol karotis arterde plak varlığı incelendiğinde ise %26,2'sinde kalsifiye, %2,4'ünde kalsifiye olmayan plak bulunduğu görüldü (Tablo 4-4).

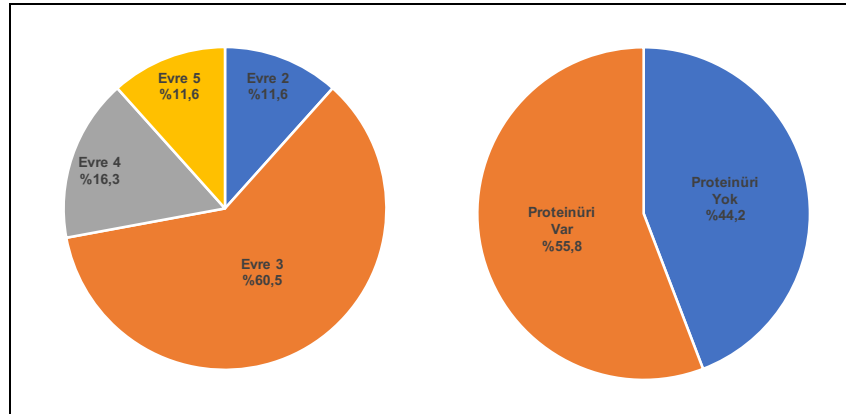
Tablo 4-4. Diyaliz grubunun klinik özellikleri

	Diyaliz (n=43)	
	Ortalama	Standart Sapma
Yaş (yıl)	49,2	14,3
Serum sklerostin (pg/ml)	269,6	161,5
Karotis intima-media kalınlığı (mm)		
<i>Sağ</i>	0,72	0,16
<i>Sol</i>	0,72	0,16
	n	%
Karotid arterde plak		
<i>Sağ</i>		
<i>Plak yok</i>	32	76,2
<i>Plak var, kalsifiye değil</i>	1	2,4
<i>Plak var, kalsifiye</i>	9	21,4
<i>Sol</i>		
<i>Plak yok</i>	30	71,4
<i>Plak var, kalsifiye değil</i>	1	2,4
<i>Plak var, kalsifiye</i>	11	26,2

KBH grubunun demografik özellikleri incelendiğinde 5 hastanın evre 2 (%11,6), 26 hastanın evre 3 (%60,5), 7 hastanın evre 4 (%16,3) ve 5 hastanın da evre 5 (%11,6) KBH olduğu görüldü. Tüm hastaların %55,8'inin proteinürisi mevcuttu. KBH'li hastaların ortalama serum kreatinin değerleri $2,38 \pm 1,84$ mg/dL idi (Tablo 4-5, Şekil 4-3).

Tablo 4-5. KBH grubunun demografik özellikleri

	N	%
Evre		
2	5	11,6
3	26	60,5
4	7	16,3
5	5	11,6
Proteinüri		
Yok	19	44,2
Var	24	55,8
	Ortalama	Standart Sapma
Serum kreatinin (mg/dL)	2,38	1,84



Şekil 4-3. KBH grubunun demografik özellikleri

KBH grubunun genel özellikleri incelendiğinde hastaların ortalama yaşlarının $63,9 \pm 14,2$ yıl olduğu, serum sklerostin değerlerinin ortalamasının ise $188 \pm 92,7$ pg/mL olduğu görüldü. Hastaların sağ KİMK ölçümlerinin ortalama değerleri $0,78 \pm 0,14$ mm ve sol KİMK ölçümlerinin ortalama değerleri $0,78 \pm 0,2$ mm idi. Sağ karotis arterde plak varlığı incelendiğinde hastaların %34,6'sında kalsifiye, %3,8'inde ise kalsifiye olmayan plak mevcuttu. Sol karotis arterde plak varlığı incelendiğinde ise %23,1'inde kalsifiye, %11,5'inde kalsifiye olmayan plak bulunduğu görüldü (Tablo 4-6).

Tablo 4-6. KBH grubunun klinik özellikleri

	KBY (n=43)	
	Ortalama	Standart Sapma
Yaş (yıl)	63,9	14,2
Serum sklerostin (pg/ml)	188	92,7
Karotis intima-media kalınlığı (mm)		
<i>Sağ</i>	0,78	0,14
<i>Sol</i>	0,78	0,2
	N	%
Karotid arterde plak		
<i>Sağ</i>		
<i>Plak yok</i>	16	61,5
<i>Plak var, kalsifiye değil</i>	1	3,8
<i>Plak var, kalsifiye</i>	9	34,6
<i>Sol</i>		
<i>Plak yok</i>	17	65,4
<i>Plak var, kalsifiye değil</i>	3	11,5
<i>Plak var, kalsifiye</i>	6	23,1

Kontrol grubunun genel özellikleri incelendiğinde katılımcıların ortalama yaşlarının $40,1 \pm 13,7$ yıl olduğu, serum sklerostin değerlerinin ortalamasının ise $126 \pm 59,7$ pg/mL olduğu görüldü. Katılımcıların sağ KİMK ölçümlerinin ortalama değerleri $0,60 \pm 0,08$ mm ve sol KİMK ölçümlerinin ortalama değerleri $0,61 \pm 0,09$ mm idi. Kontrol grubunda yer alan katılımcıların hiçbirinde karotis arterde plak tespit edilmedi (Tablo 4-7).

Tablo 4-7. Kontrol grubunun klinik özellikleri

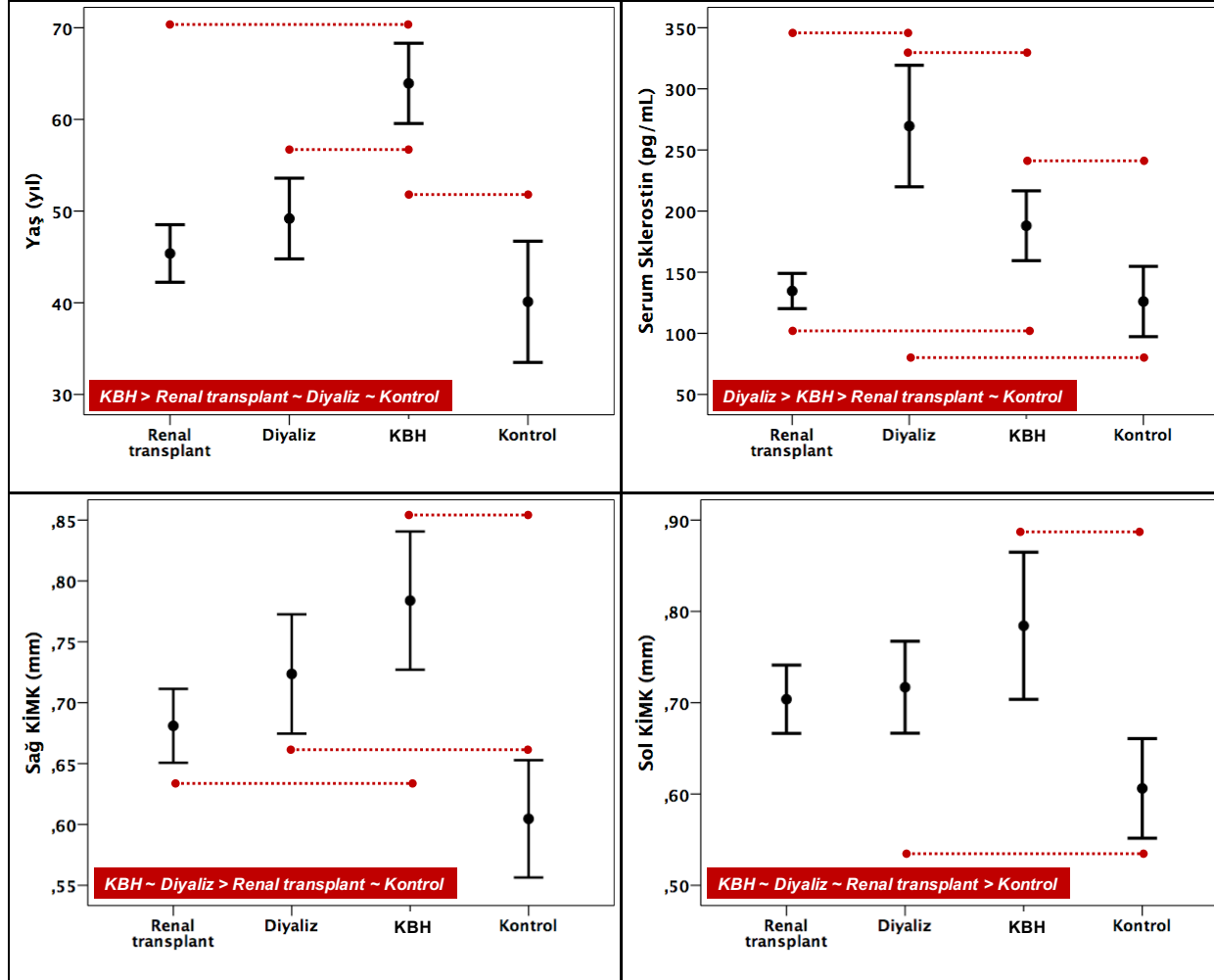
	Kontrol (n=19)	
	Ortalama	Standart Sapma
Yaş (yıl)	40,1	13,7
Serum sklerostin (pg/ml)	126	59,7
Karotis intima-media kalınlığı (mm)		
<i>Sağ</i>	0,60	0,08
<i>Sol</i>	0,61	0,09
	n	%
Karotid arterde plak		
<i>Sağ</i>		
<i>Plak yok</i>	13	100,0
<i>Plak var, kalsifiye değil</i>	-	-
<i>Plak var, kalsifiye</i>	-	-
<i>Sol</i>		
<i>Plak yok</i>	13	100,0
<i>Plak var, kalsifiye değil</i>	-	-
<i>Plak var, kalsifiye</i>	-	-

Çalışma grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda; yaş ($p<0,001$), serum sklerostin ($p<0,001$), sağ ($p<0,001$) ve sol ($p=0,014$) KİMK değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdikleri, ancak sağ ($p=0,089$) ve sol ($p=0,081$) karotis arterde plak varlığının anlamlı fark göstermediği tespit edildi (Tablo 4-8).

Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda farklı oldukları tespit edilen değerlere ait post-hoc analizlerde (Şekil 4-4) yaş değerlerinin KBH > Renal transplant ~ Diyaliz ~ Kontrol, serum sklerostin değerlerinin Diyaliz > KBH > Renal transplant ~ Kontrol, sağ KİMK değerlerinin KBH ~ Diyaliz > Renal transplant ~ Kontrol ve sol KİMK değerlerinin KBH ~ Diyaliz ~ Renal transplant > Kontrol şeklinde sıralandığı tespit edilmiştir.

Tablo 4-8. Çalışma grupları arasında klinik özelliklerin karşılaştırılması

	Renal transplant (n=61)	Diyaliz (n=43)	KBH (n=43)	Kontrol (n=19)	p
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Yaş (yıl)	45,4±12,2	49,2±14,3	63,9±14,2	40,1±13,7	<0,001
Serum sklerostin (pg/mL)	134,6±56,3	269,6±161,5	188±92,7	126±59,7	<0,001
Karotis intima-media kalınlığı (mm)					
<i>Sağ</i>	0,68±0,12	0,72±0,16	0,78±0,14	0,6±0,08	<0,001
<i>Sol</i>	0,7±0,15	0,72±0,16	0,78±0,2	0,61±0,09	0,014
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p
Karotid arterde plak					
<i>Sağ</i>					0,089
<i>Plak yok</i>	51 (83,6)	32 (76,2)	16 (61,5)	13 (100)	
<i>Plak var, kalsifiye değil</i>	1 (1,6)	1 (2,4)	1 (3,8)	-	
<i>Plak var, kalsifiye</i>	9 (14,8)	9 (21,4)	9 (34,6)	-	
<i>Sol</i>					0,081
<i>Plak yok</i>	50 (82)	30 (71,4)	17 (65,4)	13 (100)	
<i>Plak var, kalsifiye değil</i>	1 (1,6)	1 (2,4)	3 (11,5)	-	
<i>Plak var, kalsifiye</i>	10 (16,4)	11 (26,2)	6 (23,1)	-	



..... İstatistiksel olarak anlamlı derecede fark gösteren gruplar

Şekil 4-4. Çalışma grupları arasında klinik özelliklerin post-hoc analizleri

Serum sklerostin düzeyleri ile sağ KİMK arasındaki ilişki değerlendirildiğinde renal transplant grubunda ($r=0,082$; $p=0,529$), diyaliz grubunda ($r=0,180$; $p=0,254$) ve kontrol grubunda ($r=0,213$; $p=0,485$) bu iki parametre arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadığı, ancak KBH grubunda orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki bulunduğu ($r=0,451$; $p=0,021$) belirlendi. Serum sklerostin düzeyleri ile sol KİMK arasında ise renal transplant ($r=0,159$; $p=0,220$) ve diyaliz ($r=0,063$; $p=0,691$) gruplarında anlamlı bir ilişki bulunmadığı, KBH grubunda ise orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki bulunduğu ($r=0,396$; $p=0,045$) tespit edildi (Tablo 4-9).

Tablo 4-9. Sklerostin seviyelerinin yaş ve KİMK ile ilişkisi

	Yaş (yıl)		Sağ KİMK		Sol KİMK	
	r	p	R	p	R	p
Sklerostin						
<i>Renal transplant</i>	0,334	0,009	0,082	0,529	0,159	0,22
<i>Diyaliz</i>	0,249	0,107	0,18	0,254	0,063	0,691
<i>KBH</i>	0,358	0,018	0,451	0,021	0,396	0,045

Renal transplant grubunda serum sklerostin değerlerinin ne sağ ($p=0,075$) ne de sol ($p=0,077$) karotis arter plak volümleri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermedikleri tespit edildi (Tablo 4-10). Benzer şekilde diyaliz grubunda da serum sklerostin değerlerinin ne sağ ($p=0,972$) ne de sol ($p=0,738$) karotis arter plak volümleri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermedikleri tespit edildi (Tablo 4-11).

KBH grubunda ise serum sklerostin değerlerinin hem sağ ($p=0,037$) hem sol ($p=0,009$) tarafta kalsifiye plak varlığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 4-12).

Tablo 4-10. Renal transplant grubunda karotis plağı ile sklerostin ilişkisi

	Serum sklerostin	
	Ortalama	Standart Sapma
Sağ		
<i>Plak yok</i>	126,3	49,5
<i>Plak var, kalsifiye değil</i>	188,8	-
<i>Plak var, kalsifiye</i>	176,1	75,3
p		0,075
Sol		
<i>Plak yok</i>	126,8	51,9
<i>Plak var, kalsifiye değil</i>	188,8	-
<i>Plak var, kalsifiye</i>	168,4	67,2
p		0,077

Tablo 4-11. Diyaliz grubunda karotis plağı ile sklerostin ilişkisi

	Serum sklerostin	
	Ortalama	Standart Sapma
Sağ		
<i>Plak yok</i>	263,2	126,9
<i>Plak var, kalsifiye değil</i>	231	-
<i>Plak var, kalsifiye</i>	319	257,3
p		0,972
Sol		
<i>Plak yok</i>	259,7	124
<i>Plak var, kalsifiye değil</i>	196,6	-
<i>Plak var, kalsifiye</i>	321,7	238,7
p		0,738

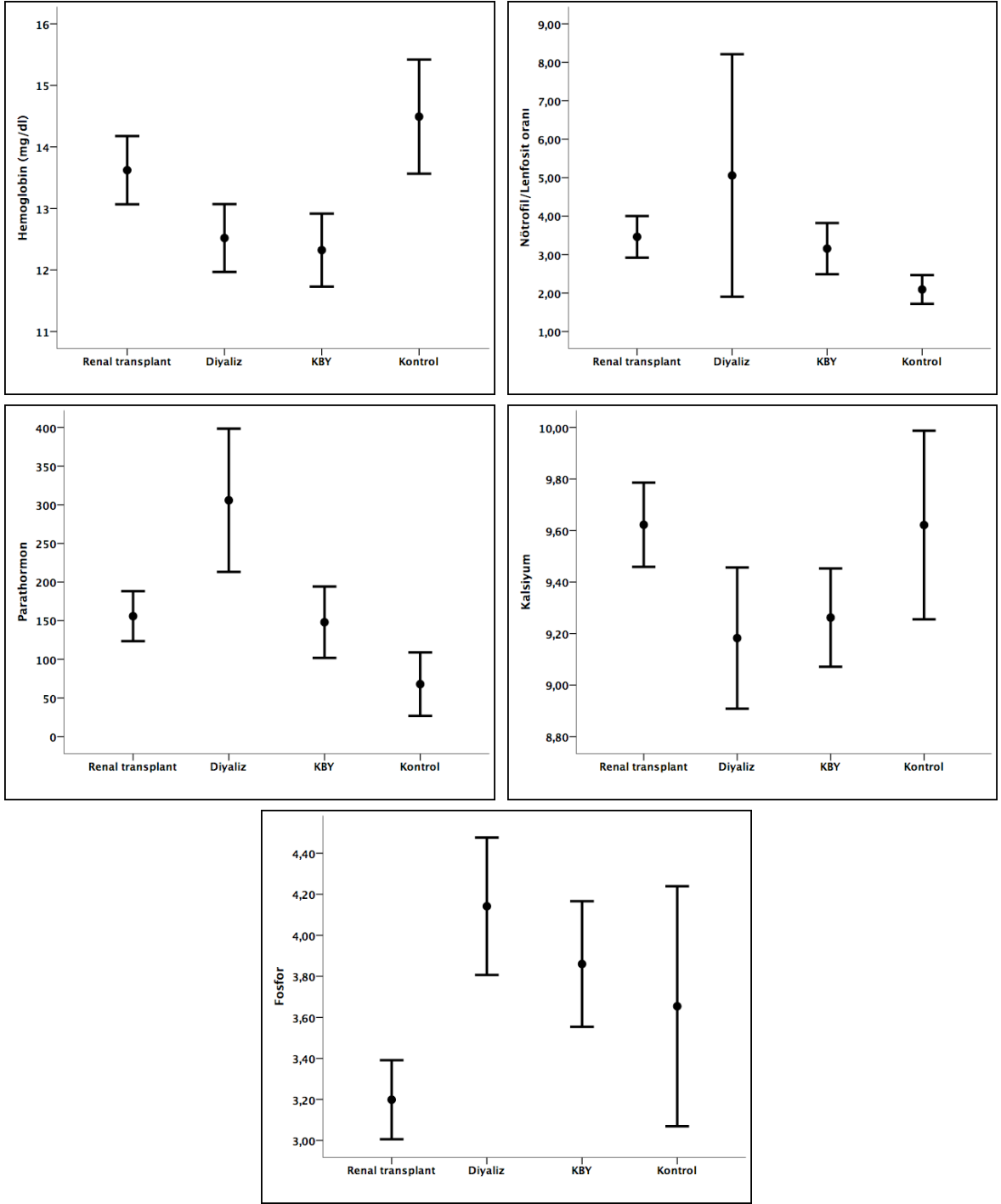
Tablo 4-12. KBH grubunda karotis plağı ile sklerostin ilişkisi

	Serum sklerostin	
	Ortalama	Standart Sapma
Sağ		
<i>Plak yok</i>	144,3	69,3
<i>Plak var, kalsifiye değil</i>	143,3	-
<i>Plak var, kalsifiye</i>	211,7	70,6
p		0,037
Sol		
<i>Plak yok</i>	140,5	63,4
<i>Plak var, kalsifiye değil</i>	167,2	39,6
<i>Plak var, kalsifiye</i>	244,5	68,3
p		0,009

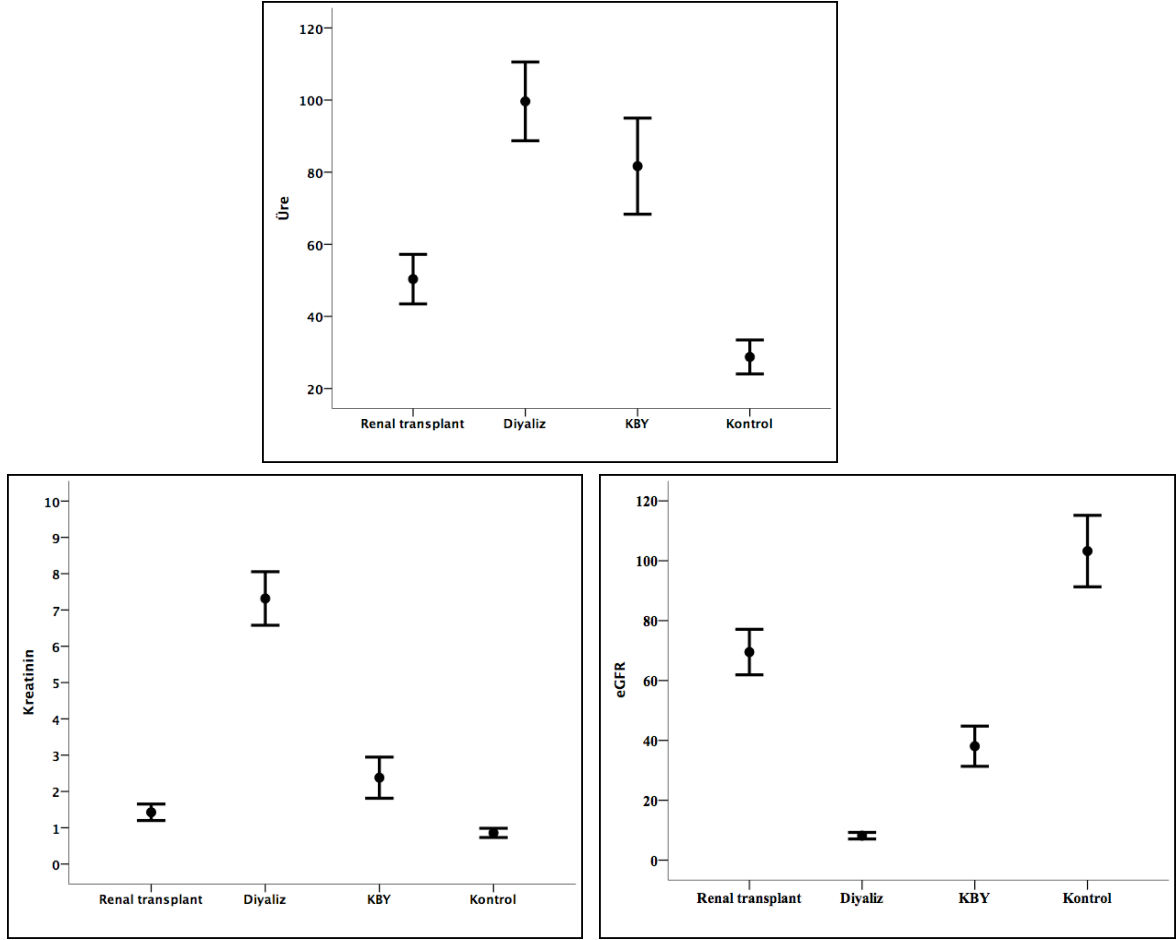
Biyokimyasal parametreler çalışma grupları arasında karşılaştırıldığında hemoglobin ($p<0,001$), n6tروفیل/lenfosit oranı (NLR) ($p=0,013$), parathormon ($p=0,001$), kalsiyum ($p=0,003$), fosfor ($p<0,001$), 6re ($p<0,001$), kreatin ($p<0,001$) ve eGFR ($p<0,001$) değerlerinin gruplar arasında anlamlı derecede fark g6sterdiği tespit edildi (Tablo 4-13). Gruplar arasında anlamlı fark g6steren parametrelerin dağılımları Şekil 4-5 ve Şekil 4-6'da sunulmuştur.

Tablo 4-13. Hasta grupları arasında biyokimyasal ölçümlerin değerlendirilmesi

	Renal transplant	Diyaliz	KBH	Kontrol	p
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
CRP (mg/dl)	8,43±11,68	15,56±23,11	15,71±33,74	3,43±3,06	0,102
Hemoglobin (g/dl)	13,62±2,15	12,52±1,77	12,32±1,93	14,49±1,46	<0,001
Nötrofil (x10 ³ /μl)	5,64±1,92	5,8±2,49	5,01±1,9	4,48±1,06	0,109
Lenfosit (x10 ³ /μl)	1,91±0,75	1,88±1,24	1,8±0,65	2,2±0,33	0,083
NLR	3,46±2,09	5,06±10,12	3,16±2,16	2,09±0,59	0,013
Parathormon (pg/ml)	155,83±102,33	305,83±285,86	147,98±150,06	67,85±25,81	0,001
Kalsiyum (mg/dl)	9,62±0,59	9,18±0,87	9,26±0,62	9,62±0,4	0,003
Fosfor (mg/dl)	3,2±0,72	4,14±1,06	3,86±0,99	3,65±0,47	<0,001
Üre (mg/dl)	50,34±26,6	99,63±35,03	81,66±43,3	28,75±7,41	<0,001
Kreatinin (mg/dl)	1,43±0,88	7,32±2,37	2,38±1,84	0,86±0,2	<0,001
eGFR (ml/dk/1.73m ²)	69,5±29,45	8,17±3,51	38,05±21,83	103,23±18,79	<0,001



Şekil 4-5. Çalışma gruplarında biyokimyasal parametreler



Şekil 4-6. Çalışma gruplarında böbrek fonksiyon testleri

Karotis intima media kalınlığının bağımsız belirleyicilerinin tespiti için gerçekleştirilen çok değişkenli doğrusal regresyon analizinin sonuçlarına göre renal transplant grubunda NLR ve yaş, diyaliz grubunda sklerostin ve yaş, KBH grubunda ise yaş değerlerinin KİMK için bağımsız öngörücü bağımsız belirleyici olduğu belirlendi. Hasta grupları bir arada değerlendirildiğinde ise sklerostin ve yaş değerlerinin KİMK için istatistiksel olarak bağımsız öngörücü parametreler olduğu tespit edildi (Tablo 4-14).

Tablo 4-14. KİMK bağımsız belirleyicileri

Grup	Model	Parametre	KİMK		
			Beta	p	
Renal transplant	1	Sabit		0,075	
		NLR	0,575	0,001	
		CRP (mg/dl)	-0,081	0,592	
		Fosfor (mg/dl)	-0,101	0,591	
		Serum sklerostin (pg/ml)	-0,078	0,668	
		Parathormon (pg/ml)	-0,153	0,323	
		eGFR (ml/dk/1.73m ²)	0,017	0,93	
		Yaş (yıl)	0,449	0,013	
	6	Sabit		<0,001	
		NLR	0,521	<0,001	
		Yaş (yıl)	0,34	0,013	
	Diyaliz	1	Sabit		0,122
			NLR	0,205	0,235
CRP (mg/dl)			0,007	0,971	
Fosfor (mg/dl)			0,205	0,21	
Serum sklerostin (pg/ml)			0,496	0,005	
Parathormon (pg/ml)			-0,159	0,331	
eGFR (ml/dk/1.73m ²)			0,031	0,873	
Yaş (yıl)			0,226	0,162	
6		Sabit		<0,001	
		Serum sklerostin (pg/ml)	0,467	0,003	
		Yaş (yıl)	0,279	0,065	
KBY		1	Sabit		0,002
			NLR	0,043	0,862
	CRP (mg/dl)		0,098	0,674	
	Fosfor (mg/dl)		-0,111	0,745	
	Serum sklerostin (pg/ml)		0,116	0,635	
	Parathormon (pg/ml)		-0,154	0,675	
	eGFR (ml/dk/1.73m ²)		-0,383	0,144	
	Yaş (yıl)		0,272	0,318	
	7	Sabit		<0,001	
		Yaş (yıl)	0,433	0,031	
	Tüm Hastalar (kontrol grubu hariç)	1	Sabit		<0,001
			NLR	0,112	0,221
			CRP (mg/dl)	0,046	0,626
			Fosfor (mg/dl)	0,075	0,472
Serum sklerostin (pg/ml)			0,277	0,008	
Parathormon (pg/ml)			-0,09	0,382	
eGFR (ml/dk/1.73m ²)			0,114	0,337	
Yaş (yıl)			0,375	<0,001	
6		Sabit		<0,001	
		Serum sklerostin (pg/ml)	0,24	0,008	
		Yaş (yıl)	0,41	<0,001	

5. TARTIŞMA

Renal transplant hastalarında, diyaliz tedavisi alan ve almayan KBH hastalarında ve sağlıklı kontrollerde serum sklerostin seviyelerinin değerlendirildiği ve bu parametrelerin KİMK ve karotis plak volümü ile ilişkilerinin değerlendirildiği bu çalışmada tespit ettiğimiz bulgular genel olarak değerlendirildiğinde en yüksek serum sklerostin değerlerinin diyalize giren hastalarda görüldüğü, bunu diyalize girmeyen KBH hastalarının izlediği, en düşük değerlerin ise renal transplant ve sağlıklı kontrollerde bulunduğu tespit edilmiştir. Sklerostin değerlerinin KİMK ile olan ilişkisi değerlendirildiğinde sadece KBH grubunda KİMK ile sklerostin düzeyleri arasında orta derecede kuvvetli doğrusal bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Karotis plağı volümü ile sklerostin seviyeleri arasındaki ilişkiler incelendiğinde ise sadece KBH grubunda anlamlı bir ilişki izlendiği ve karotis arterde kalsifiye plak varlığı durumunda serum sklerostin seviyelerinin anlamlı derecede yüksek seyrettiği görülmüştür. Çalışmamızda KİMK değerlerinin bağımsız belirleyicilerini tespit etmek üzere gerçekleştirilen çok değişkenli doğrusal regresyon analizlerinde renal transplantlı hastalarda nötrofil lenfosit oranının ve yaşın, diyalize giren hastalarda ise serum sklerostin değerlerinin ve yaşın, KBH grubunda ise yaşın KİMK için bağımsız belirteçler olduğu tespit edilmiştir. Tüm hastalar bir arada değerlendirildiğinde serum sklerostin değerlerinin ve yaşın KİMK için bağımsız belirteç olduğu belirlenmiştir.

Wnt/ sinyal yolağında düşük dansiteli lipoprotein reseptörü ilişkili proteinler olan LRP4, LRP5 ve LRP6 ya bağlanan sklerostin yolak da antagonistik etki gösterir, sinyalin hücre içine iletilmesini inhibe eder [42]. Sklerostin aortik vasküler düz kas hücrelerinde de eksprese edilmektedir ve arteriosklerotik kalsifikasyon sürecinde upregüle edilmektedir [43]. Bu konuda yapılan bir araştırmada Kırkpantur ve ark. [10] hemodiyalize giren hastalarda dolaşımdaki sklerostin ile karotis arter aterosklerozu arasındaki ilişkileri incelemişler ve aterosklerotik plakları olan hastaların sklerostin değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre, özellikle KBH olan hastalarda bilateral karotis arterlerde kalsifiye plak varlığında serum sklerostin seviyelerinin belirgin olarak yükselmiş olması ve KİMK ile sklerostinin korele olması bu bilgiyi destekleyen bir bulgudur.

Wnt sinyal yolağı özellikle kemik üretimi başta olmak üzere kemik metabolizmasının düzenlenmesinde görev almaktadır [30]. Sklerostin LRP 5/6 reseptörlerine bağlanarak osteoblastlar seviyesinde kemik üretimini inhibe eder [31]. Sklerostin seviyelerinin KBH ve SDBY olan hastalarda yükseldiği tespit edilebilir [44, 45].

Viaene ve ark. [46] tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada diyalize giren hastalarda sklerostin seviyelerinin yüksek olması durumunda sağkalımın yüksek olduğu bildirilmiş olmasına karşın, sklerostin seviyelerinin böbrek transplantasyonu sonrasında nasıl değiştiği yönünde kesin bilgiler bulunmamaktadır. Tartaglione ve ark. [47] tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada renal transplantasyon sonrasında serum sklerostin düzeyleri ile renal fonksiyonlar arasındaki ilişkiler değerlendirilmiş ve transplantlı hastalar ile kontrol grubu arasında sklerostin seviyelerinin anlamlı fark göstermediği ve sağlıklı popülasyon için bildirilen değerler ile uyumlu olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar elde ettikleri bulgulara göre sklerostinin renal transplantasyonda KBY-mineral kemik hastalığındaki mineral homeostazı üzerine olan kompleks rolünü vurgulamışlar ve bu karmaşık rolün iskelet dışı kalsifikasyon süreçleri ile olan ilişkisini de ön plana çıkarmışlardır. Tüm bu bakımlardan sklerostinin vasküler kalsifikasyon üzerinden kardiyovasküler mortalite ile olan ilişkilerini de vurgulamışlardır. Hsu ve ark. [48] tarafından gerçekleştirilen diğer bir çalışmada renal transplantlı hastalarda periferik arter sertliğinin bir belirteci olarak sklerostinin rolü incelenmiş, çok değişkenli analizlerin sonuçlarına göre transplantasyon sonrasında geçen sürenin uzamasının ve sklerostin değerlerinin periferik arter sertliğinin bağımsız belirleyicileri olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, bu çalışmada renal transplantlı hastalarda Wnt sinyal yolağında yer alan sklerostin ve dickkopf-1 moleküllerinden sadece sklerostinin periferik arteriyel sertliğin patogenezinde yer aldığı belirtilmiştir. Bonani ve ark. [49] tarafından gerçekleştirilen diğer bir çalışmada ise SDBY olan olgularda sklerostin seviyelerinin transplantasyon öncesinde normalin 2 ila 3 katı yüksekliğindeki değerlere ulaştığı, transplantasyonun hemen ardından normalin alt sınırlarına ve bazı hastalarda normal değerlerin de altına gerilediği, ancak transplantasyondan sonraki bir yıl içinde normal sınırlar içinde kalmakla birlikte tekrar yükselme trendine girebildiği bildirilmiştir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular özetlenecek olursa serum sklerostin seviyeleri KBH gelişimi ile birlikte yükselmeye başlamakta olup diyalize giren SDBY olgularında en yüksek seviyeye ulaşmakta, transplant hastalarında ise sağlıklı kontroller düzeyine düşmektedir ve bu bulgularımız literatür bilgileri ile uyumludur. Transplant hastalarımızın serum sklerostin düzeyleri ise sağlıklı kontrollerle istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemekle birlikte bir miktar daha yüksek tespit edilmiştir.

Transplantasyon hastalarında sklerostin seviyelerinin düşmesinde etkili olabilecek faktörlerin değerlendirildiği çalışmalarda hasta yaşının, transplantasyon sonrasında geçen sürenin, fosfat ve magnezyum seviyelerinin, transplantasyon öncesi sklerostin düzeylerinin ve vitamin D tedavisinin transplantasyon sonrasında ölçülen sklerostin seviyeleri ile pozitif korele olduğu, ancak vücut kitle indeksi ve parathormon düzeylerinin

negatif korelasyon sergilediği tespit edilmiştir [49]. Pelletier ve ark. [45], Mödder ve ark. [50] ve Amrein ve ark. [51] tarafından gerçekleştirilen çalışmalarda da serum sklerostin seviyelerinin hasta yaşı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre de serum sklerostin seviyelerinin renal transplantlı ve KBH'li hastalar ile sağlıklı kontrollerde yaş ile pozitif korele olduğu bulunmuş, ancak diyalize giren hastalarda yaş ile sklerostin düzeyleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda hemoglobin değerlerinin çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark gösterdiği tespit edilmiştir. Yapılan karşılaştırmalarda kontrol grubunun hemoglobin değerlerinin en yüksek olduğu, renal transplant grubundaki değerlerin kontrol grubuna göre düşük olmakla birlikte benzer olduğu, ancak diyaliz ve KBY grubundaki değerlerin bunlardan daha düşük olduğu tespit edildi. Literatürde hemoglobin değerlerinin renal hastalıklarda sıklıkla düşük seyrettiği ve aneminin kronik böbrek hastalıklarının önemli klinik belirtilerinden biri olduğu bildirilmektedir [52]. Tedavi edilmeyen anemi bu hastalarda bazı fizyolojik anomalilere neden olmakta ve hastaların yaşam kalitelerini belirgin olarak düşürmektedir [53]. Kronik böbrek hastalığında izlenen aneminin tedavisinde eritropoez stimulan ajanlar yaygın olarak kullanılmaktadır [54]. Diyaliz hastalarında hemoglobin, ferritin, transferrin saturasyon indeksi ve paratiroid hormon gibi farklı klinik parametreler renal kökenli aneminin etiyojisi ve tanısında rol oynamaktadır. Diyaliz esnasında gerçekleşen demir eksikliği anemilerinde periton diyalizi ve hemodiyaliz hastaları arasında yapılan karşılaştırmalarda ferritin ve transferrin saturasyonunun anlamlı fark göstermediği tespit edilmiştir [53]. Bunun dışında paratiroid hormonun da üremik bir toksin olarak eritropoez üzerine olan etkileri de farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Buna göre yüksek serum paratiroid seviyelerinin kırmızı kan hücrelerinin sağkalımını ve bu hücrelerin progenitörlerinin sayısını düşürdüğü bildirilmiştir [55]. Bizim çalışmamızda yaptığımız değerlendirmelerde de parathormon düzeylerinin çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm grupların anlamlı derecede yüksek değerlere sahip oldukları, en yüksek değerlerin de diyaliz grubunda bulunduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu bulguların literatür ile uyumlu oldukları görülmüştür.

Çalışmamızda nötrofil lenfosit oranının çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu tespit edilmiştir. Analizlerde en yüksek değerlerin diyaliz grubunda bulunduğu, kontrol grubunun ise diğer gruplardan daha düşük değerlere sahip olduğu görülmüştür. Kronik böbrek hastalığı bulunan kişilerde, özellikle de son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda kronik olarak aktive bir immün sistem ve buna bağlı olarak da inatçı inflamasyon ve yüksek mortalite oranları görülür. Bu hasta

grubundaki mortalitenin önemli bir nedeni olan kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde üremik ortamda meydana gelen değişiklikler önemli yer tutar. Lökositler ve alt grupları böbrek hastalığı gelişiminde ve bu hastalıklarla ilişkili ciddi sonuçları ortaya çıkışında rol oynamaktadır. İmmün değişikliklerin rolü henüz net olarak anlaşılamamış olsa da beyaz küre alt grupları ve klinik sonuçlar arasındaki ilişkiler hakkında bulgular ortaya çıkarılmaya başlanmıştır. Reddan ve ark. [58] tarafından gerçekleştirilen bir araştırmada hemodiyalize giren hastalarda nötrofil sayısındaki artışın ve lenfosit sayısındaki azalmanın mortalite bakımından bağımsız belirteç olduğu bildirilmiştir. Johnson ve ark. [59] tarafından gerçekleştirilen bir araştırmada ise bazal nötrofil düzeylerindeki yüksekliğin periton diyalizine giren hastalarda sadece genel mortalite oranlarını değil, kardiyovasküler mortaliteyi de öngörebileceği bildirilmiştir. Carvounis ve ark. [60] tarafından periton diyalizine giren hastalarla gerçekleştirilen bir diğer çalışmada ise mortalite öngörücülüğü bakımından azalmış lenfosit sayılarının albümininden daha iyi bir belirteç olduğu bildirilmiştir. Azab ve ark. [61] ile Koçyiğit ve ark. [62] tarafından gerçekleştirilen yakın zamanlı araştırmalarda nötrofil lenfosit oranının böbrek yetmezliği ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiş, Abe ve ark. [63] tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada ise bu oranın hemodiyalize giren hastalarda hem genel hem de kardiyovasküler mortaliteyi kuvvetli bir şekilde predikte edebileceği bildirilmiştir.

SDBY olan hastalarda kardiyovasküler mortalitenin oldukça yüksek olduğu bilinmekle birlikte, geleneksel risk faktörleri olan diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi ve obezitenin bu yüksek riski açıklamakta yetersiz kaldığı bildirilmektedir [64]. Bu noktada diğer risk faktörleri olan anemi, inflamasyon, koroner arter kalsifikasyonları ve endotel disfonksiyonunun bu artmış riske katkıda bulunabileceği belirtilmektedir [65]. Bu risk faktörlerinden sistemik inflamasyonun KBY olan olgularda koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. KBY olan hastaların birçoğunun serumlarındaki CRP, TNF- α , IL-6 ve pentraksin-3 gibi inflamatuvar mediatörlerin seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir [66-68]. Ayrıca nötrofil ve rölatif lenfositopeninin akut kalp yetmezliği olan olgularda mortalitenin bağımsız belirleyicileri olduğu da tespit edilmiştir [69]. Bu kapsamda yapılan çalışmalarda nötrofil lenfosit oranının kardiyak ve kardiyak olmayan bozukluklarda inflamasyonun potansiyel bir belirteci olduğu ve perkütan koroner girişim yapılan hastalarda uzun dönem mortalite için bir prediktör olduğu da ortaya konmuştur [70, 71]. Bu konuda yapılmış çalışmalardan bir diğeri Türkmen ve ark. [72] tarafından gerçekleştirilmiştir. Araştırmacılar SDBY olan olgularda nötrofil lenfosit oranı ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve hemodiyalize giren hastalar ile karşılaştırıldığında periton diyalizine girenlerde CRP, IL-6 ve TNF- α gibi inflamasyon belirteçlerinin belirgin olarak yükseldiğini, nötrofil lenfosit oranının da periton diyalizine giren hastalarda belirgin

olarak yüksek olduğunu ve nötrofil lenfosit oranı ile TNF- α arasında pozitif bir korelasyon bulunduğunu tespit etmişlerdir.

SDBY olan olgularda kardiyovasküler hastalıkların gelişimi bakımından en önemli risk faktörlerinin ateroskleroz ve inflamasyon olduğu bilinmektedir. Ancak, renal transplantasyonun aterogenez üzerindeki etkileri net olarak tespit edilebilmiş değildir ve bu konudaki çalışmalar sürmektedir. Bu konuda Türkmen ve ark. [73] tarafından gerçekleştirilmiş olan bir çalışmada renal transplantlı hastalarda inflamasyon, nötrofil lenfosit oranı ve karotis intima-media kalınlığı arasındaki ilişkiler değerlendirilmiş ve renal transplantlı hastalarda böbrek fonksiyonlarında belirgin bir düzelme izlenmesine rağmen inflamasyon ve aterosklerozun devam ettiği, ancak bu hastalarda inflamasyon ve nötrofil lenfosit oranının KİMK için bir belirleyici olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre ise renal transplantlı hastalarda nötrofil lenfosit oranının ve yaşı KİMK için bağımsız bir belirleyici olduğu görülmüş ve böbrek hastalığı olan tüm olgular bir arada değerlendirildiğinde ise serum sklerostin değerinin ve yaşı KİMK için belirleyici olduğu görülmüştür.

Tüm bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, nötrofil lenfosit oranının kronik böbrek hastalıklarında meydana gelen inflamatuvar ve immün süreçlerin bir bileşeni olarak yüksekliğinin klinik açıdan önem taşıdığı görülmektedir. Hasta grubumuzdaki nötrofil lenfosit oranlarının kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş olması bu bakımdan literatür ile uyumlu bir bulgudur. Ayrıca, çok değişkenli doğrusal regresyon analizi modelinde nötrofil lenfosit oranının renal transplantlı hastalarda KİMK'nın bağımsız bir belirleyicisi olduğu da tespit edilmiştir. Nötrofil lenfosit oranının kronik inflamatuvar süreçler ve kronik böbrek hastalığında kardiyovasküler komplikasyonlar ile olan ilişkileri göz önüne alındığında KİMK'nın bağımsız bir belirleyicisi olduğunun tespit edilmesi literatür ile uyumlu bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamız genel olarak değerlendirildiğinde renal transplantlı olgularda ateroskleroz riskinin diyalize giren ve girmeyen KBH'li olgular ile doğrudan kıyaslama imkanı sağlamış olması ve bulguların sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucunda patofizyolojik süreçler hakkında fikir sahibi olunmasını sağlaması bakımından kıymetli olduğu düşünülmektedir. Bulgularımız literatürde bu konudaki verileri büyük oranda destekleyici nitelikte olup daha sonra gerçekleştirilecek geniş kapsamlı prospektif araştırmalar için kaynak teşkil edecektir.

6. SONUÇ

Renal transplant hastalarında, diyaliz tedavisi alan ve almayan KBH hastalarında ve sağlıklı kontrollerde serum sklerostin seviyelerinin değerlendirildiği ve bu parametrelerin KİMK ve karotis plak volümü ile ilişkilerinin değerlendirildiği bu çalışmada tespit ettiğimiz bulgular genel olarak özetlenecek olursa:

- En yüksek serum sklerostin değerlerinin diyalize giren hastalarda görüldüğü, bunu diyalize girmeyen KBH hastalarının izlediği, en düşük değerlerin ise renal transplant ve sağlıklı kontrollerde bulunduğu tespit edilmiştir.
- Sklerostin değerlerinin KİMK ile olan ilişkisi değerlendirildiğinde sadece KBH grubunda KİMK ile sklerostin düzeyleri arasında orta derecede kuvvetli doğrusal bir ilişki olduğu belirlenmiştir.
- Karotis plağı volümü ile sklerostin seviyeleri arasındaki ilişkiler incelendiğinde ise sadece KBH grubunda anlamlı bir ilişki izlendiği ve karotis arterde kalsifiye plak varlığı durumunda serum sklerostin seviyelerinin anlamlı derecede yüksek seyrettiği görülmüştür.
- Çalışmamızda KİMK değerlerinin bağımsız belirleyicilerini tespit etmek üzere gerçekleştirilen çok değişkenli doğrusal regresyon analizlerinde renal transplantlı hastalarda nötrofil lenfosit oranının ve yaşın, diyalize giren hastalarda serum sklerostin değerlerinin ve yaşın, KBH grubunda ise yaşın KİMK için bağımsız belirteçler olduğu tespit edilmiştir. Tüm hastalar bir arada değerlendirildiğinde serum sklerostin değerlerinin ve yaşın KİMK için bağımsız belirteç olduğu belirlenmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Foley RN. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *J Ren Care* 2010; 36 Suppl 1: 4-8.
2. Carrero JJ, Stenvinkel P. Persistent inflammation as a catalyst for other risk factors in chronic kidney disease: a hypothesis proposal. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4 Suppl 1: S49-55.
3. Morris ST, McMurray JJ, Rodger RS et al. Endothelial dysfunction in renal transplant recipients maintained on cyclosporine. *Kidney Int* 2000; 57: 1100-1106.
4. Hornum M, Clausen P, Idorn T et al. 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: 2370-2377.
5. Seyahi N, Cebi D, Altiparmak MR et al. Progression of coronary artery calcification in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2101-2107.
6. Himmelfarb J. Uremic toxicity, oxidative stress, and hemodialysis as renal replacement therapy. *Semin Dial* 2009; 22: 636-643.
7. Turkmen K, Tonbul HZ, Toker A et al. The relationship between oxidative stress, inflammation, and atherosclerosis in renal transplant and end-stage renal disease patients. *Ren Fail* 2012; 34: 1229-1237.
8. Jean G, Chazot C, Bresson E et al. High Serum Sclerostin Levels Are Associated with a Better Outcome in Haemodialysis Patients. *Nephron* 2016; 132: 181-190.
9. Desjardins L, Liabeuf S, Oliveira RB et al. Uremic toxicity and sclerostin in chronic kidney disease patients. *Nephrol Ther* 2014; 10: 463-470.
10. Kirkpantur A, Balci M, Turkvatan A, Afsar B. Independent association between serum sclerostin levels and carotid artery atherosclerosis in prevalent haemodialysis patients. *Clin Kidney J* 2015; 8: 737-743.
11. Hurst RT, Ng DW, Kendall C, Khandheria B. Clinical use of carotid intima-media thickness: review of the literature. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 907-914.
12. AlMuhanna K, Hossain MM, Zhao L et al. Carotid plaque morphometric assessment with three-dimensional ultrasound imaging. *J Vasc Surg* 2015; 61: 690-697.
13. Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J et al. Cystatin C versus Creatinine in Determining Risk Based on Kidney Function. *New England Journal of Medicine* 2013; 369: 932-943.

14. U.S. Renal Data System. USRDS 2014 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. In. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2014.
15. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* . In. 2013;3.
16. Grams ME, Juraschek SP, Selvin E et al. Trends in the Prevalence of Reduced GFR in the United States: A Comparison of Creatinine- and Cystatin C-Based Estimates. *American Journal of Kidney Diseases* 2013; 62: 253-260.
17. Seyahi N, Ateş K, Süleymanlar G. Current Status of Renal Replacement Therapies in Turkey: Turkish Society of Nephrology Registry 2014 Summary Report. *Turkish Nephrology Dialysis Transplantation* 2016; 25: 135-141.
18. Yamada S, Ishii H, Takahashi H et al. Prognostic Value of Reduced Left Ventricular Ejection Fraction at Start of Hemodialysis Therapy on Cardiovascular and All-Cause Mortality in End-Stage Renal Disease Patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2010; 5: 1793-1798.
19. Banerjee D, Ma JZ, Collins AJ, Herzog CA. Long-term survival of incident hemodialysis patients who are hospitalized for congestive heart failure, pulmonary edema, or fluid overload. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1186-1190.
20. U.S. Renal Data System. USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. In. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2010.
21. Goldstein BA, Arce CM, Hlatky MA et al. Trends in the incidence of atrial fibrillation in older patients initiating dialysis in the United States. *Circulation* 2012; 126: 2293-2301.
22. Fox CS, Matsushita K, Woodward M et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012; 380: 1662-1673.
23. Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2012; 380: 1649-1661.
24. Schwarz U, Buzello M, Ritz E et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 218-223.
25. Balemans W, Ebeling M, Patel N et al. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Hum Mol Genet* 2001; 10: 537-543.
26. Brunkow ME, Gardner JC, Van Ness J et al. Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 577-589.
27. Balemans W, Patel N, Ebeling M et al. Identification of a 52 kb deletion downstream of the SOST gene in patients with van Buchem disease. *J Med Genet* 2002; 39: 91-97.

28. Staehling-Hampton K, Proll S, Paepfer BW et al. A 52-kb deletion in the SOST-MEOX1 intergenic region on 17q12-q21 is associated with van Buchem disease in the Dutch population. *Am J Med Genet* 2002; 110: 144-152.
29. van Bezooijen RL, Roelen BA, Visser A et al. Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *J Exp Med* 2004; 199: 805-814.
30. Baron R, Rawadi G. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. *Endocrinology* 2007; 148: 2635-2643.
31. Williams BO. Insights into the mechanisms of sclerostin action in regulating bone mass accrual. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 24-28.
32. Semenov M, Tamai K, He X. SOST is a ligand for LRP5/LRP6 and a Wnt signaling inhibitor. *J Biol Chem* 2005; 280: 26770-26775.
33. Winkler DG, Sutherland MS, Ojala E et al. Sclerostin inhibition of Wnt-3a-induced C3H10T1/2 cell differentiation is indirect and mediated by bone morphogenetic proteins. *J Biol Chem* 2005; 280: 2498-2502.
34. Li X, Zhang Y, Kang H et al. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem* 2005; 280: 19883-19887.
35. Brandenburg VM, D'Haese P, Deck A et al. From skeletal to cardiovascular disease in 12 steps-the evolution of sclerostin as a major player in CKD-MBD. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 195-206.
36. Gaudio A, Pennisi P, Bratengeier C et al. Increased sclerostin serum levels associated with bone formation and resorption markers in patients with immobilization-induced bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2248-2253.
37. Spatz JM, Wein MN, Gooi JH et al. The Wnt Inhibitor Sclerostin Is Up-regulated by Mechanical Unloading in Osteocytes in Vitro. *J Biol Chem* 2015; 290: 16744-16758.
38. Compton JT, Lee FY. A review of osteocyte function and the emerging importance of sclerostin. *J Bone Joint Surg Am* 2014; 96: 1659-1668.
39. Shankarnarayan SH, Ahluwalia R, Hamilton A et al. Circadian rhythm of circulating sclerostin in healthy young men. *Endocrine Abstracts* 2013.
40. Qureshi AR, Olauson H, Witasz A et al. Increased circulating sclerostin levels in end-stage renal disease predict biopsy-verified vascular medial calcification and coronary artery calcification. *Kidney Int* 2015; 88: 1356-1364.
41. Delanaye P, Krzesinski JM, Warling X et al. Clinical and biological determinants of sclerostin plasma concentration in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2014; 128: 127-134.
42. Burgers TA, Williams BO. Regulation of Wnt/beta-catenin signaling within and from osteocytes. *Bone* 2013; 54: 244-249.
43. Shao J-S, Cheng S-L, Pingsterhaus JM et al. Msx2 promotes cardiovascular calcification by activating paracrine Wnt signals. *Journal of Clinical Investigation* 2005; 115: 1210-1220.

44. Cejka D, Jager-Lansky A, Kieweg H et al. Sclerostin serum levels correlate positively with bone mineral density and microarchitecture in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 226-230.
45. Pelletier S, Dubourg L, Carlier MC et al. The relation between renal function and serum sclerostin in adult patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 819-823.
46. Viaene L, Behets GJ, Claes K et al. Sclerostin: another bone-related protein related to all-cause mortality in haemodialysis? *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 3024-3030.
47. Tartaglione L, Pasquali M, Rotondi S et al. Interactions of sclerostin with FGF23, soluble klotho and vitamin D in renal transplantation. *PLoS One* 2017; 12: e0178637.
48. Hsu B-G, Liou H-H, Lee C-J et al. Serum Sclerostin as an Independent Marker of Peripheral Arterial Stiffness in Renal Transplantation Recipients. *Medicine* 2016; 95: e3300.
49. Bonani M, Rodriguez D, Fehr T et al. Sclerostin Blood Levels Before and After Kidney Transplantation. *Kidney and Blood Pressure Research* 2014; 39: 230-239.
50. Modder UI, Hoey KA, Amin S et al. Relation of age, gender, and bone mass to circulating sclerostin levels in women and men. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 373-379.
51. Amrein K, Amrein S, Drexler C et al. Sclerostin and its association with physical activity, age, gender, body composition, and bone mineral content in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 148-154.
52. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1780-1786.
53. Wang WN, Zhang WL, Sun T et al. Effect of peritoneal dialysis versus hemodialysis on renal anemia in renal in end-stage disease patients: a meta-analysis. *Ren Fail* 2017; 39: 59-66.
54. Eschbach JW, Adamson JW. Recombinant human erythropoietin: implications for nephrology. *Am J Kidney Dis* 1988; 11: 203-209.
55. Meytes D, Bogin E, Ma A et al. Effect of parathyroid hormone on erythropoiesis. *Journal of Clinical Investigation* 1981; 67: 1263-1269.
56. Rysz J, Gluba-Brzozka A, Franczyk B et al. Novel Biomarkers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease and the Prediction of Its Outcome. *Int J Mol Sci* 2017; 18.
57. Steubl D, Block M, Herbst V et al. Plasma Uromodulin Correlates With Kidney Function and Identifies Early Stages in Chronic Kidney Disease Patients. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3011.
58. Reddan DN, Klassen PS, Szczech LA et al. White blood cells as a novel mortality predictor in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1167-1173.

59. Johnson DW, Wiggins KJ, Armstrong KA et al. Elevated white cell count at commencement of peritoneal dialysis predicts overall and cardiac mortality. *Kidney Int* 2005; 67: 738-743.
60. Carvounis CP, Manis T, Coritsidis G et al. Total lymphocyte count: a promising prognostic index of mortality in patients on CAPD. *Perit Dial Int* 2000; 20: 33-38.
61. Azab B, Daoud J, Naeem FB et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of worsening renal function in diabetic patients (3-year follow-up study). *Ren Fail* 2012; 34: 571-576.
62. Kocyigit I, Eroglu E, Unal A et al. Role of neutrophil/lymphocyte ratio in prediction of disease progression in patients with stage-4 chronic kidney disease. *J Nephrol* 2013; 26: 358-365.
63. Abe T, Kato S, Tsuruta Y et al. Neutrophil/lymphocyte ratio as a predictor of cardiovascular events in incident dialysis patients: a Japanese prospective cohort study. *Clin Exp Nephrol* 2015; 19: 718-724.
64. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58: 353-362.
65. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J et al. 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: 505-521.
66. Ikeda U. Inflammation and coronary artery disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2003; 1: 65-70.
67. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ et al. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia--the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int* 2005; 67: 1216-1233.
68. Latini R, Maggioni AP, Peri G et al. Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 110: 2349-2354.
69. Arruda-Olson AM, Reeder GS, Bell MR et al. Neutrophilia predicts death and heart failure after myocardial infarction: a community-based study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2: 656-662.
70. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008; 102: 653-657.
71. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V et al. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006; 97: 993-996.
72. Turkmen K, Guney I, Yerlikaya FH, Tonbul HZ. The Relationship Between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Inflammation in End-Stage Renal Disease Patients. *Renal Failure* 2011; 34: 155-159.
73. Turkmen K, Erdur FM, Guney I et al. Relationship between Plasma Pentraxin-3, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, and Atherosclerosis in Renal Transplant Patients. *Cardiorenal Medicine* 2012; 2: 298-307.