

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

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA KAN NÖTROFİL-LENFOSİT VE
TROMBOSİT-LENFOSİT ORANLARI İLE TGF- β DÜZEYLERİ**

DR. MERVE YILMAZ KARS
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. NEDİM YILMAZ SELÇUK

KONYA, 2020

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

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA KAN NÖTROFİL-LENFOSİT VE
TROMBOSİT-LENFOSİT ORANLARI İLE TGF- β DÜZEYLERİ**

DR. MERVE YILMAZ KARS
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. NEDİM YILMAZ SELÇUK

KONYA, 2020

BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlamasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımsırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

02/04/2020

Dr. Merve YILMAZ KARS

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yardım, destek ve bilgilerini esirgemeyen tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tez konusunun belirlenmesi, çalışmanın planlanması ve sürdürülmesi, ortaya çıkan problemlerin çözülmesi konularında desteğini esirgemeyen; uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK'a ve hasta numunelerinin çalışılmasında emeklerinden ötürü Doç. Dr. İbrahim KILINÇ'a, tez için hasta verilerinin toplanması sürecinde benden yardımlarını esirgemeyen Selçuk Üniversitesi İç Hastalıkları Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Lütfullah ALTINTEPE ve Dr. Öğr. Üyesi Zeynep BIYIK'a ve Meram Eğitim Araştırma Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. İbrahim GÜNEY'e teşekkürü borç bilirim. Tez sürecinde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Uzm. Dr. İsmail BALOĞLU'na ve istatistik sürecinde yardımlarını esirgemeyen Arş. Gör. Dr. Güllü EREN'e teşekkürü borç bilirim.

Tez sürecinde ayrıca benden desteklerini esirgemeyen öncelikle sevgili eşim Uzm. Dr. Taha Ulutan KARS ve aileme teşekkürleri bir borç bilirim.

Tez sürecinde isimleri bu bölümde yazılmamış olan, hiçbir beklenti içinde olmadan, yardımları dokunan uzman doktor, asistan doktor, hemşire ve hastane personeli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

ÖZET

HEMODİYALİZ HASTALARINDA KAN NÖTROFİL-LENFOSİT VE TROMBOSİT-LENFOSİT ORANLARI İLE TGF- β DÜZEYLERİ

Amaç: Kronik hemodiyaliz hastalarında mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Bunların da temelinde ateroskleroz vardır. Önemli bir sitokin olan TGF- β (Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta)'nın skleroz meydana gelmesinde önemli rolü olduğu bilinmektedir. Diabetik ve non-diabetik olup kronik hemodiyalize alınan kardiyovasküler hastalığı kanıtlanmış ve kanıtlanmamış hastalarda ateroskleroz patogeneğinde önemli olan inflamasyon ve fibrozun varlığının ve ciddiyetinin belirteçlerle ortaya koyulması, böylece tedavi yönetimine katkıda bulunulması amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza 147 hemodiyaliz hastası ile 23 kişilik sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Hemodiyaliz hastaları diyabetik ve non-diyabetik olarak iki gruba ayrıldı, bu iki grup da kendi aralarında kanıtlanmış kardiyovasküler hastalığı olanlar ve olmayanlar şeklinde gruplandırıldı ve dört grup elde edildi. Ek olarak hemodiyaliz sürelerine göre hastalar 0-12 ay arası hemodiyalize girenler(Grup A), 12-60 ay arası hemodiyalize girenler(Grup B) ve 60 aydan fazla süredir hemodiyalize girenler(Grup C) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hasta gruptan hemodiyalize girilmeyen en uzun dönem sonundaki günde diyaliz öncesi, kontrol grubunda sabah açlıkta biyokimya tüplerine 5 ml venöz kan alındı. İnsan TGF- β düzeyleri Tıbbi Biyokimya A.b.d. laboratuvarı'nda ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemi ile çalışıldı. Ayrıca hasta ve sağlıklı kontrol grubunda NLO (nötrofil-lenfosit oranı), TLO (trombosit-lenfosit oranı) hesaplandı. CRP (C-reaktif protein), total kolesterol, LDL-K (düşük dansiteli lipoprotein), trigliserit, PTH (parathormon), ALP (alkalen fosfataz), fosfor, kalsiyum, ferritin seviyeleri incelendi.

Verilerin analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows v. 15) programı kullanıldı. SPSS'te verilerin normallik analizi için Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı ve verilerin normal dağılmadığının görülmesi üzerine non-parametrik testler kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı analizi için ortalama \pm standart sapma, ortanca (minimum, maximum) değerleri kullanıldı. Gruplar arası sayısal verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal Wallis testi sonucu $p < 0,05$ olan karşılaştırmalarda anlamlılığın hangi grupta olduğunu saptamak için posthoc testi Mann Whitney U yapıldı.

Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman'ın korelasyon testi kullanılarak araştırıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ olarak değerlendirildi.

Bulgular: Dört hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunda TGF- β düzeyleri ve NLO karşılaştırıldığında, hasta gruplarında değerler yüksekti($p < 0,05$); TLO değerlerinde ise istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu dört hasta grubunun kendi aralarındaki karşılaştırmalarda bu parametrelerin hiçbirinde istatistiki olarak anlamlı farklılık yoktu. Hemodiyaliz sürelerine göre incelendiğinde Grup A ile kontrol grubu karşılaştırıldığında TGF- β düzeyi istatistiki olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. Hemodiyaliz sürelerine göre ayrılmış diğer gruplar olan Grup B (12-60 ay arasında hemodiyalize girenler) ve Grup C (60 aydan daha uzun süredir hemodiyalize girenler) kontrol grubuna göre kıyaslanıldığında TGF- β istatistiki olarak anlamlı yüksek bulundu($p < 0.05$). Hemodiyaliz süresi ve TGF- β arasında korelasyon analizi yapıldı ve sonuç $p < 0.05$ olarak istatistiki olarak anlamlı bulundu. Hemodiyaliz süresi arttıkça TGF- β düzeyleri artmaktaydı.

Sonuç: HD'e alınan hastalarda erken dönemde TGF- β düzeylerinin yükselmemesi ve ilerleyen süreçte bu yüksekliğin olması inflamasyon ve ateroskleroz gelişimi nedeniyle olmuş olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız ile alakalı olarak, hastalarda aldosteron düzeyi ve mineralokortikoid reseptör aktivitesinin inhibisyonu ile TGF- β ekspresyonunun azaltılarak fibrozisin ve aterosklerozun gerilediği ile ilgili literatürde çalışmalar mevcuttur. Bu konuda daha çok çalışma yapılmasının literatüre katkısı olacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: kronik böbrek Hastalığı, ateroskleroz, inflamasyon, nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı, TGF- β

ABSTRACT

BLOOD NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE, PLATELET-LYMPHOCYTE RATES AND TGF- β LEVELS IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Purpose: The most important cause of mortality in patients with chronic hemodialysis is cardiovascular diseases. At the core of these are atherosclerosis. It is known that TGF- β (Transforming Growth Factor Beta), an important cytokine, has an important role in the development of sclerosis. This study was planned in order to reveal the presence and severity of inflammation and fibrosis, which are important in the pathogenesis of atherosclerosis, and which are important in the pathogenesis of atherosclerosis, in diabetic and non-diabetic patients who have proven and not proven cardiovascular disease.

Method: Our study included 147 hemodialysis patients and 23 healthy controls. Hemodialysis patients were divided into two groups as diabetic and non-diabetic, both groups were grouped with and without proven cardiovascular disease among them, and four groups were obtained. In addition, patients were divided into three groups according to their hemodialysis duration: those who underwent hemodialysis between 0-12 months (Group A), those who underwent hemodialysis between 12-60 months (Group B) and those who underwent hemodialysis for more than 60 months (Group C). 5 ml of venous blood was collected from the patient group on the day of the longest period without hemodialysis before dialysis, and in the control group in the morning fasting biochemical tubes. Human TGF- β levels Medical Biochemistry U.S.A. laboratory was studied with the ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) method. In addition, NLO (neutrophil-lymphocyte ratio) and TLO (platelet-lymphocyte ratio) were calculated in the patient and healthy control groups. CRP (C-reactive protein), total cholesterol, LDL-K (low density lipoprotein), triglyceride, PTH (parathormone), ALP (alkaline phosphatase), phosphorus, calcium, ferritin levels were examined.

SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows v. 15) program was used for data analysis. Kolmogorov-Smirnov test was used for normality analysis of the data in SPSS and non-parametric tests were used when it was seen that the data were not distributed normally. For the descriptive analysis of the data, mean \pm standard deviation, median (minimum, maximum) values were used. Kruskal Wallis test was used to compare numerical data between groups. Posthoc test Mann Whitney U was used to determine

which group the significance was in comparisons with $p < 0.05$ as a result of the Kruskal Wallis test. Relationships between variables were investigated using Spearman's correlation test. The results were evaluated as 95% confidence interval and significance $p < 0.05$.

Findings: When the TGF- β levels and NLO were compared in four patient groups and the healthy control group, the values were high in the patient groups ($p < 0.05$); There was no statistically significant difference in TLO values. In comparisons between these four patient groups, there was no statistically significant difference in any of these parameters. When the hemodialysis time was analyzed, when compared with Group A and the control group, TGF- β level did not show statistically significant difference. TGF- β was found statistically significantly higher when compared to the control group, Group B (those who underwent hemodialysis between 12-60 months) and Group C (those who had been on hemodialysis for more than 60 months) compared to the hemodialysis time ($p < 0.05$). Correlation analysis was performed between hemodialysis time and TGF- β and the result was statistically significant at $p < 0.05$. TGF- β levels increased as hemodialysis time increased.

Results: The fact that TGF- β levels do not rise in the early period in patients who are taken to HD and this elevation in the following process suggests that it may be due to the development of inflammation and atherosclerosis. In relation to our study, there are studies in the literature about decreasing TGF- β expression and decreasing fibrosis and atherosclerosis by decreasing aldosterone level and mineralocorticoid receptor activity. We think that more studies on this subject will contribute to the literature.

Keywords: chronic kidney disease, atherosclerosis, inflammation, neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, TGF- β

TABLolar

Tablo 1 – Genel Populasyonda ve KBH'ta Ateroskleroz İçin Risk Faktörleri.....	3
Tablo 2 – Hastaların ve Kontrol Grubunun Özellikleri	18
Tablo 3 – Hasta ve Kontrol Grubunda İncelenen Değişkenler (Ortalamaları ve SD)	19
Tablo 4 – Hasta ve Kontrol Grubunda İncelenen Değişkenler (Ortanca)	20
Tablo 5 – Hasta ve Kontrol Grubunda İncelenen Değişkenlerin Güven Aralığı (CI) Değerleri	21
Tablo 6 – Hasta Gruplarının Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması	21
Tablo 7 – Grup 1 ile Diğer Hasta Gruplarının Karşılaştırılması	22
Tablo 8 – Grup 2 ile Grup 3 ve Grup 4'ün Karşılaştırılması	23
Tablo 9 – Grup 3 ile Grup 4'ün Karşılaştırılması	23
Tablo 10 – HD Sürelerine Göre Hasta Gruplarının Ayrılması	24
Tablo 11 – HD Sürelerine Göre Hastala Gruplarında İncelenen Değişkenler (Ortalama ve SD)	24
Tablo 12 – HD Sürelerine Göre Hasta Gruplarının Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması ...	25
Tablo 13 – Grup A ile Grup B ve Grup C'nin Karşılaştırılması	26
Tablo 14 – Grup B ile Grup C'nin Karşılaştırılması	27
Tablo 15 – HD Süresi ve TGF-β Arasındaki Korelasyon Analizinin DM/KVH Gruplarına Göre Sonuçları.....	28

KISALTMALAR

KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
eGFR	: Tahmini Glomeruler Filtrasyon Hızı
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetersizliği
ABH	: Akut Böbrek Hasarı
DM	: Diabetes Mellitus
HT	: Hipertansiyon
PKBH	: Polikistik Böbrek Hastalığı
ACR	: Albumin - Kreatinin Oranı
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease
CKD-EPI	: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
ACE	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ARB	: Anjiotensin-II Reseptör Blokeri
BUN	: Kan Üre Azotu
MRFIT	: Çoklu Risk Faktörü Müdahale Çalışması
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
NSAID	: Non-steroidal Anti-inflamatuar İlaç
TGF- β	: Transforming Growth Factor- β
EGF	: Epitelyal Growth Factor
CRP	: C-Reaktif Protein
BMP	: Kemik Morfojenik Proteini
AGE	: İleri Glikasyon Son Ürünleri
SGLT	: Sodyum-Glukoz Kotransporter
FSGS	: Fokal Segmental Glomeruloskleroz
NLO	: Nötrofil-Lenfosit Oranı
TLO	: Trombosit-Lenfosit Oranı

İÇİNDEKİLER

BEYANAT	iii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TABLolar	viii
KISALTMALAR	ix
1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE ATEROSKLERoz	1
1.1. Giriş	1
1.2. KBH'ta Aterosklerozun Tanımlanması	2
1.3. KBH'da Vasküler Hasar Patofizyolojisi	2
1.3.1. Kemik Mineral Metabolizmasındaki Değişiklikler	3
1.3.2. KBH'da Lipidler ve Ateroskleroz	4
1.3.3. İnflamasyon ve Vasküler Hasar	5
1.3.4. Proteinüri ve KVH	6
2. ATEROSKLERozDA TGF- β 'NİN ROLÜ	8
2.1. Giriş	8
2.2. TGF- β Süperailisi	10
2.3. TGF- β 'nın Damar Duvarındaki Etkileri	11
2.3.1. TGF- β ve Monosit/Makrofajlar	11
2.3.2. TGF- β ve Düz Kas Hücreleri	12
2.3.3. TGF- β ve Endotelyal Hücreler	13
3. NÖTROFİL-LENFOSİT VE TROMBOSİT-LENFOSİT ORANLARININ İNFLAMASYONDAKİ YERİ	15
4. GEREÇ VE YÖNTEM	17
4.1. Hasta Seçimi	17
4.2. Yöntem	17
4.3. İstatistiksel Analiz	18
5. BULGULAR	19
6. TARTIŞMA	30
7. KAYNAKLAR	35

1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE ATEROSKLEROZ

1.1. Giriş

KBH, 3 aydan fazla süren böbrek yapısı veya fonksiyonu anormallikleri olarak tanımlanır. En yaygın olarak kullanılan kriterler, GFR <60 mL/dk/1,73m² veya idrar ACR ≥30 mg/g'dır. KBH'li hastalarda, tanı için kullanılan kriterden (GFR veya albüminüri) bağımsız olarak erken mortalite riski artar (Wanner, 2016; Ortiz, 2014; Levey, 2011). Aslında, KBH'ı tanımlayan GFR ve idrar ACR eşikleri de her yaşta artmış tüm neden ve kardiyovasküler ölüm riski ile ilişkilidir ve albüminüri ile ilişkili risk GFR'den bağımsızdır (Hallan, 2012). Son zamanlarda vurgulandığı gibi, hastalarda albüminüri patolojik ise eGFR normal olsa bile KBH olabilir ve sadece albüminüri kriterine göre KBH tanısı konan bu hastalar da artmış kardiyovasküler risk altındadır (Perez-Gomez, 2019). Geleneksel risk faktörlerine eGFR ve idrar ACR'nin eklenmesi, kardiyovasküler sonuçların (kardiyovasküler mortalite, kalp yetmezliği, koroner hastalık ve inme) ayırt edilmesini önemli ölçüde geliştirdi (Matsushita, 2015). Bununla birlikte, artmış KVH mortalitesine aterosklerozun diğer vasküler hasar formlarının (arteriyoskleroz, aterosklerozdan bağımsız vasküler kalsifikasyon, miyokardiyal fibroz, kapiller zayıflık, aritmi ve düzensiz hemostaz) katkısı konusunda hala tartışmalar vardır (Burlacu, 2017; Mathew, 2017). Son zamanlarda KBH'li olmayan hastalarda kardiyovasküler mortaliteyi azaltmak için tasarlanmış çoğu klinik çalışmadaki başarısızlığın, KBH'li diyalitik olmayan hastalar için, statin-ezetimibe hariç, dikkate değer olduğunu vurgulamıştır (Mathew, 2017). Yine de, statinlerin diyaliz hastaları üzerindeki etkileri sınırlıydı: şiddetli ateroskleroz ile ilişkili olaylarda %17'lik risk azalması bulunmuştur, mortalite üzerinde ise hiçbir etkisi yoktur (Baigent, 2011). Hemodiyalize alınan KBH ile hızlanmış ateroskleroz arasında 1970'li yıllarda bir ilişki tanımlanırken, daha yakın zamanda ateroskleroz riskinin, evre G1 ve G2 KBH'ta arttığı ve bu evrelerden sonra yüksek kaldığı, aterom plağının genel kardiyovasküler riskin daha küçük bir bileşeni haline geldiği gösterilmiştir. Artmış ateroskleroz riskinin çok erken KBH ile ilişkisi, aterosklerozun potansiyel bir nedeni olarak patolojik albüminüriye odaklanmaktadır (Wanner, 2016).

1.2. KBH'ta Aterosklerozun Tanımlanması

Aterosklerozun nasıl tanımlandığı önemli bir konudur. Hemodiyalize alından KBH'ta hızlanmış ateroskleroz, ilk olarak, miyokard enfarktüsü gibi muhtemelen aterosklerotik bir olay olarak tanımlandı (Lindner, 1974). Hemodiyaliz döneminde sık görülen aritmiye bağlı ani kardiyak ölüm, kardiyovasküler mortaliteye önemli bir katkıda bulunduğundan, bu tanımın açık eksiklikleri vardır. Primer aritmiye bağlı istenmeyen, hastane dışı ani kardiyak ölüm miyokard enfarktüsü nedeniyle ölümden kolayca ayırt edilemeyebilir (Ortiz, 2014). Farklı, fonksiyonel bir yaklaşım aterosklerozu statin tedavisi ile önlenilecek olaylar olarak tanımlayabilir. Bu tanımın avantajı, hedeflenen müdahalelere verilen yanıt araştırıldığı için nedensel kanıtı sağlayan klinik olarak anlamlı bölümlere odaklanılmasıdır. Bu tanım kullanılarak aterosklerozun KBH'daki etkisinin tanımlanması, yüksek LDL kolesterol seviyeleri gibi bilinen ateroskleroz nedenlerini hedefleyen randomize klinik çalışmalar gerektirecektir. Gerçekten de, bu yaklaşım test edilmiştir ve bu tür çalışmaların başarısızlığının KBH'ta farklı bir KVH patogenezi veya geri dönüşü olmayan bir noktaya işaret edip etmediği konusunda sürekli şüphe vardır (Ortiz, 2014). Son olarak, subklinik aterosklerozun morfolojik bir tanımı da kullanılabilir ve artmış bir intima-media kalınlığı, karotis ve femoral ultrasonografide plakların varlığına veya koroner kalsifikasyonun bilgisayarlı tomografi tarama kanıtlarına dayanabilir. Bu tanımlamadaki sorun ise ateroskleroz ile ilişkili olmayan (Fabry hastalığı, non-ateroskleroz ilişkili koroner kalsifikasyon gibi) intima-media kalınlığı artışını da içine almasıdır (Boutouyrie, 2002).

1.3. KBH'da Vasküler Hasar Patofizyolojisi

Kardiyovasküler mortalite ve morbidite için klasik risk faktörleri KBH hastalarında, özellikle ileri KBH'da, genel popülasyonda olduğu gibi aynı prediktif değere sahip değildir (Stenvinkel, 2008). Bu durum, ortaya çıkan KBH ile ilişkili risk faktörlerine yansiyabilecek ek patojenik süreçlerin olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, KBH ile ilişkili faktörler tarafından tetiklenen spesifik moleküler yollar geri planda kalmaya devam etmektedir. Normal böbrek fonksiyonları olan bireylere kıyasla, ileri KBH hastaların etkilenmemiş arterlerinde çok az gen farklı şekilde eksprese edilmiştir. Vasküler düz kas hücrelerinde sürekli olarak modüle edilen genler arasında sadece 23'ü gen downregüle ve 8'i upregüle idi ve her zaman olmasa da gen ekspresyonuna hücrel protein içeriğindeki paralel değişiklikler eşlik etti. Bu nedenle, üreminin bir sonucu olarak

hipoksi ile indüklenebilir faktör 3'ün hem mRNA ekspresyonu hem de alfa subunitesindeki protein içeriği artmıştır ve vimentinin ise mRNA ekspresyonu azalmasına rağmen miktarı artmıştır (Stubbe, 2018).

TABLO 1 – GENEL POPULASYONDA VE KBH'TA ATEROSKLEROZ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Klasik Risk Faktörleri	KBH'ta Tetikleyen Faktörler
Yaş	Kemik mineral metabolizması
Erkek cinsiyet	Vasküler kalsifikasyon
HT	Üremik toksinler
Sol ventrikül hipertrofisi	Anormal lipid modifikasyonu
Sigara	İnflamasyon
DM	Oksidatif stres
Dislipidemi	Endotel disfonksiyonu
Fiziksel inaktivite	

1.3.1. Kemik Mineral Metabolizmasındaki Değişiklikler

Bazı incelemeler, kemik mineral metabolizması düzensizliklerinin KBH ile ilişkili vasküler hasara katkısını analiz etmiş ve kardiyovasküler kalsiyum birikimi hipotezini desteklemiştir (Stubbe, 2018; Moe, 2008). Bununla birlikte, KBH hastalarında sıklıkla gözlenen medial vasküler kalsifikasyonun genel popülasyonda gözlenene benzer bir aterosklerotik süreç veya tamamen KBH'a özgü farklı bir süreç olarak kabul edilip edilemeyeceği konusunda hala tartışmalar bulunmaktadır (McCullough, 2008). Bu nedenle, büyük arterlerde vasküler kalsifikasyon, aterom plakların varlığıyla ilişkiliyken; vasküler düz kas hücrelerince zengin küçük arterlerde, plaksız medial kalsifikasyon sıklıkla görülür (Coll, 2011).

Diğer özelliklerin yanı sıra vasküler kalsifikasyon ile karakterize edilen KBH'a bağlı kemik ve mineral bozuklukları, KBH sırasında çok erken gelişmeye başlar (Ketteler, 2017). Anti-aging ve fosfatürük özellikteki faktör Klotho'nun böbrekte sentezinin azalması, GFR'nin hala normal olduğunda KBH evre G1'de zaten gözlemlenmiştir, ancak albuminüri mevcut olabilir (Hu, 2011). Albuminürinin kendisi, lokal veya sistemik inflamasyon gibi Klotho ekspresyonunun doğrudan baskılayıcısıdır (Fernandez-Fernandez, 2018). Klotho,

fosfaturik hormon olan FGF-23 için bir ko-reseptördür ve Klotho eksikliği, KBH evre G2 ve vasküler kalsifikasyonda gözlemlenen FGF23 seviyelerinin artmasına neden olur (Hu, 2011).

Vasküler kalsifikasyon KBH'da yaygındır. Genel olarak, dolaşımdaki kalsiyum ve fosfat iyonlarındaki dengesizlik ve vasküler düz kas hücrelerinin osteoblast/kondroblast benzeri hücrelere anormal farklılaşması vasküler kalsifikasyonun temelidir. İyonik değişiklikler, kalsiyum-fosfat homeostazındaki kayıptan ve bu değişiklikleri düzeltmek için desteklerin veya ilaçların (örneğin; kalsiyum takviyeleri ve vitamin D) yetersiz uygulanmasından kaynaklanmaktadır. Bunun da ötesinde, yumuşak doku kalsifikasyonuna neden olan veya önleyen faktörler arasındaki dengesizlik, KBH'da kalsifikasyonun artması lehinedir. Vasküler düz kas hücrelerinin anormal farklılaşması; üremik toksinler, biyoaktif metabolitler, makrofajlardan parakrin sinyalleri ve hücre stimülasyonundan sonra otokrin sinyalleri gibi çoklu hücre dışı uyaranlara bağlıdır (Pai, 2010; Kendrick, 2011; Valcheva, 2014; Torremade, 2016). İlginç bir şekilde KBH'ın daha ileri aşamalarında, KBH'a bağlı mineral veya kemik değişikliklerinin ana aktörlerinden 2'si olan fosfat ve kalsitriol, vasküler düz kas hücre fenotipini doğrudan modifiye edebilir. Yüksek fosfat konsantrasyonu varlığında vasküler düz kas hücrelerinden osteoblastik bir fenomen gelişir (Alesutan, 2017; Mokaş, 2016; Crouthamel, 2013; de Oca, 2010). Kalsitriolün etkisi muhtemelen doza bağımlıdır ve kalsiyum ile fosfat mevcudiyeti ve diğer çevresel faktörlerle etkileşimi ile düzenlenir. Kalsitriol kaynaklı hem vasküler düz kas kalsifikasyonunda doğrudan bir artış hem de zıt etki tarif edilmiştir. Her durumda, yüksek dozlarda kalsitriol, KBH hastalarında kalsiyum ve fosfatın bağırsak emilimini artırır. (Mary, 2015; Cardus, 2007).

Diğer bir vasküler kalsifikasyon mekanizması, arterlerin intimal tabakasında kalsiyum birikimi ile ilgilidir. Endotel hücre biyolojisi de KBH tarafından modifiye edilir, ancak bu hücreler osteoblast benzeri bir fenotip geliştirmez. Dolaşımdaki kalsiyum tuzlarındaki dengesizliğin ve KBH ile ilişkili olan veya olmayan zararlı uyaranlara yanıt olarak endotel yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin, intimal kalsifikasyonun major nedenleri olduğu düşünülmektedir. (Coll, 2011).

1.3.2. KBH'da Lipidler ve Ateroskleroz

Artmış lipid konsantrasyonları, genel popülasyonda aterosklerozun major sebeplerinden biridir, ancak plazma konsantrasyonundaki değişikliklerin bir sonucu olarak

vasküler duvarlarda lipid birikimi sorunun sadece bir yönüdür. Bu nedenle, oksitlenmiş lipoproteinler gibi kimyasal olarak modifiye edilmiş lipoproteinler, vasküler veya dolaşımdaki hücrelerdeki spesifik reseptörlerle etkileşir ve vasküler hasara katkıda bulunur (Kwan, 2007; Florens, 2016). KBH'da, klasik serum lipidlerindeki kantitatif değişiklikler özellikle proaterojenik değildir (Reiss, 2015; Keane, 2013). Bu bakımdan, trigliserid düzeyleri KBH evre G3'te subklinik ateroskleroz ile ilişkili iken, sadece total kolesterol düzeyleri evre G4-5'te plak varlığı ile zayıf bir ilişki göstermiştir (Betriu, 2014). Son olarak LDL-kolesterol düzeyleri, KBH hastalarındaki koroner riski göstermede genel popülasyona göre daha az belirleyiciydi (Tonelli, 2013).

Bununla birlikte, KBH'da gözlenen lipid profilindeki kalitatif değişiklikler, daha yüksek bir aterojenik profil ile ilişkili olabilir. Bu nedenle KBH, VLDL kolesterol partiküllerinin birikmesi, LDL kolesterol partikül büyüklüğünün azalması ve LDL kolesterol ile HDL kolesteroldeki trigliserid ve kolesterol içeriğindeki değişiklikler ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (Bermudez-Lopez, 2019). Lipoproteinlerin bileşimindeki diğer çarpıcı kalitatif değişiklikler arasında, patojenik yolların ve reseptörlerin (proinflamatuvar lektin benzeri oksitlenmiş LDL reseptörü-1 gibi) aktivasyonu ile ilişkili olan glikasyon, oksidasyon ve karbamilasyon gibi LDL ve HDL kolesteroldeki kimyasal modifikasyonlar bulunur (Bermudez-Lopez, 2017; Speer, 2013). Gerçekten de, KBH hastalarındaki HDL kolesterol vasküler koruyucu fonksiyonları kaybeder ve hatta vasküler biyoloji üzerinde zararlı etkiler kazanabilir (Ferro, 2018). KBH'da, nefrotik sendrom veya periton diyalizi olanlarda olduğu gibi protein kaybı büyük olan hastalarda ve büyük apo (a) izoformları olan kişilerde lipoprotein (a) seviyeleri artar (Hopewell, 2018).

1.3.3. İnflamasyon ve Vasküler Hasar

İnflamasyon artık aterosklerozun ana mekanizmalarından biri olarak kabul edilir ve KBH sistemik inflamasyon ile karakterizedir (Swaminathan, 2011; Menon, 2005; Castillo-Rodriguez, 2017; Zoccali, 2017). İleri böbrek hastalığı olan hastalarda proinflamatuvar değişiklikler arasında dolaşımda artmış CRP ve sitokin konsantrasyonları, aktifleşen monositler ve inflamasyonla tetiklenen artmış reaktif oksijen radikalleri bulunur (Menon, 2005; Zimmermann, 1999; Pecoits-Filho, 2002; Porazko, 2009; Kalantar-Zadeh, 2006; Merino, 2011). Aslında, CRP düzeyleri KBH hastalarında plak varlığı ve genel popülasyonda koroner kalp hastalığı ile ilişkili bulunmuştur (Tehrani, 2013). Üremi ile ilişkili proinflamatuvar durumun oluşumunda birden fazla sitokin gösterilmiştir.

KBH'daki proinflamatuvar ortamın, inflamatuvar mediatörlerde hem artmış senteze hem de azalmış klerensine bağlı olduğu düşünülmektedir (Castillo-Rodrigues, 2017). Böylece, örneğin; kalsiyum-fosfat kristalleri, makrofajlarda proinflamatuvar bir süreci indükler (Nadra, 2005). Üremik toksinler ayrıca enflamatuvar yanıtların aktivasyonunda yer alır. Bağırsak mikrobiyota metabolitlerinden üretilen üremik toksinlerin, makrofajlar ve vasküler ve parankimal hücrelerdeki proinflamatuvar yanıtları uyardığı ve genetik olarak modifiye edilmiş farelerde aterosjenezi tetiklediği gösterilmiştir (Chang, 2014; Adesso, 2013; Schepers, 2007; Poveda, 2014; Jing, 2016). Bu toksinler makrofajlar ve endotelial hücreler arasındaki çapraz reaksiyonu uyarır ve inflamatuvar hücreler tarafından vasküler duvar infiltrasyonunu tetikler (Ito, 2010). Dolaşımdaki monositlerin aktif formlarının vasküler hasarda rol aldığı öngörülmüştür (Ramirez, 2011). Tersine, anti-inflamatuvar faktörlerin kaybı da katkıda bulunabilir. Bu nedenle, böbrek tarafından üretilen kalsitriol veya Klotho, anti-inflamatuvar özelliklere sahiptir, bu da KBH sırasında böbrek tarafından üretilen moleküllerin eksikliğinin de enflamatuvar bir sürece katkıda bulunduğunu gösterir (Zhang, 2012; Sanchez-Nino, 2012; Carracedo, 2012).

Hücre yaşlanmasının, son zamanlarda, üremi ile ilişkili vasküler hasarın gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. Yaşlanan hücrelerin fenotipi, azalan rejeneratif yetenek, fizyolojik fonksiyonların kaybı, DNA birikimi ile oksidatif hasar ile karakterizedir (Sedelnikova, 2010; Schumacher, 2007). Vasküler duvar hücresi yaşlanması erişkinlerde ve daha da ilginç olarak pediatrik KBH hastalarında gözlenmiştir (Stenvinkel, 2017; Sanchis, 2018). Pediatrik örneklerde yaşlanan fenotip, kısmen kalsiyum-fosfat düzensizliğine bağlı vasküler kalsifikasyona bağlıydı. Hasarlı vasküler düz kas hücrelerinin, normal hücrelerin kalsifikasyonunu indükleyen eksozomlar ürettiği gösterilmiştir (Dusso, 2018). Yaşlanma sadece bozulmuş kalsiyum-fosfat metabolizmasına bağlı değildir. Hem mineral rahatsızlıkları hem de üremik toksinler vasküler yaşlanmaya neden olmaktadır (Muteliefu, 2012).

1.3.4. Proteinüri ve KVH

Nefrotik sendroma yol açan şiddetli proteinürinin, uzun süredir yüksek LDL kolesterol seviyeleri ve yüksek lipoprotein (a) seviyeleri ile karakterize bir proaterojenik lipid profili ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Dincer, 2019). Son zamanlarda düşük proteinüri seviyeleri ve daha önce mikroalbuminüri olarak adlandırılan ve şimdi albuminüri evre A2 albuminürininin (idrara ACR > 30mg/g) artmış kardiyovasküler mortalite,

kalp yetmezliği, koroner hastalık riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve bu ilişki GFR'nin etkisinden bağımsızdı (Ortiz, 2015). Aslında, geleneksel risk faktörlerine albüminürinin eklenmesinin etkisi, eGFR'nin eklenmesinin etkisinden daha büyüktü (Matsushita, 2015). KVH ile hafif albuminüri arasında bağlantıyı sağlayan moleküler faktörler hala belirsizdir. Bununla birlikte albümin, sadece proksimal tübüler hücrelerin reabsorbsiyon kapasitesi aşıldığında idrara geçer. Yani, hafif albüminüri bile filtre edilen proteinlerle yüklü proksimal tübüler hücrelerle ve bu durumun neden olduğu tubuler hücre stresi ile ilişkilidir ve bu da tübüler Klotho üretimini azaltır ve inflamatuvar bir yanıtı tetikler (Navarro-Gonzalez, 2018).



2. ATEROSKLEROZDA TGF-B'NİN ROLÜ

2.1. Giriş

Kalp krizinin, inmenin ve periferik arter hastalıklarının ana nedeni olan ateroskleroz, gelişmekte olan ülkelerde giderek artmakta ve batı dünyasındaki tüm ölümlerin %40'ından fazlasından sorumlu tutulmaktadır. Büyük arterlerin iç tabakasında esas olarak kolesterol, diğer lipitler ve hücrelölümden kaynaklanan kalıntılardan oluşan bir plak oluşumu ile karakterize ilerleyici bir hastalıktır. Bu çok faktörlü bozukluk için genetik yatkınlık, yaş, erkek cinsiyet, sigara içme, hipertentasyon, sedanter yaşam tarzı, diyabet ve yüksek seviyelerde dolaşımdaki kolesterol ve triasilgliseroller dahil olmak üzere bir dizi risk faktörü tanımlanmıştır (Lusis, 2000; Glass; 2001; Lusis, 2004).

Ateroskleroz, çeşitli risk faktörleri tarafından vasküler endotele kronik yaralanmalara yanıt olarak tetiklenir. Endotel hücrelerinde bir dizi hücre yüzeyi adezyon proteininin yüksek ekspresyonu ve bir dizi sitokin salınımı nedeniyle endotelin yapışkanlığı artar. Bu kemokinler daha sonra monositleri, T-lenfositleri ve diğer inflamatuvar hücreleri hasar bölgesine çeker ve arter duvarının intimaya göçlerini uyarır (Lusis, 2000; Glass; 2001; Lusis, 2004). İntimaya giren monositler, birkaç çöpçü reseptörünün artan ekspresyonu ile karakterize edilen bir süreç olan makrofajlara farklılaşır. Bu reseptörlerin normal fonksiyonunun apoptotik hücre ve patojenlerin alımı olduğuna inanılsa da, modifiye edilmiş lipoproteinleri alabilme yeteneğine sahiptirler (Li, 2002; Shashkin, 2005, Choudhury, 2005). Bu, makrofajların, hastalığın erken aşamalarında görülen yağlı çizgilenmenin oluşumundan sorumlu olan lipit yüklü köpük hücrelerine dönüştürülmesiyle sonuçlanır. Daha sonra yağlı çizgilenme, T-lenfositleri ve zayıf gelişmiş bir hücre dışı matriksi olan köpük hücreleri ve düz kas hücrelerinden oluşan bir ara lezyona ilerler. Düz kas hücrelerinin intimaya göçü ile daha karmaşık lezyonlar oluşur, burada çoğalırlar, lipoproteinlerin alınmasıyla daha fazla köpük hücre oluşumuna katkıda bulunurlar ve fibröz bir plağın gelişmesine yol açan hücre dışı matriks proteinlerini sentezlerler. Daha gelişmiş lezyonlar, arteriyel lümeneye çıkıntı yapan ve düz kas hücreleri, makrofajlar, hücre dışı matriks, T-lenfositleri ve ölmekte olan hücrelerin kalıntılarında oluşan yoğun bir lifli plak içerir. Bu tür plaklar kararsız hale gelebilir ve yırtılabilir, böylece tromboz oluşumuna ve hastalığın akut klinik komplikasyonlarına neden olabilir (Lusis, 2000; Glass; 2001; Lusis, 2004).

Aterosklerozun aslında inflamatuvar bir hastalık olduğunu öne sürülmüştür (Ross, 1999). İnflamatuvar bir yanıt sitokinler tarafından düzenlendiği için, lezyonda bulunan tüm hücre tipleri tarafından üretilmeleri ve enflamatuvar hücrelerin lezyona alınması, köpük hücre oluşumu, hücre dışı matriksin sentezi ve bozulması, kemotaksi, hücrel çoğalma, apoptoz ve plak stabilitesinin kontrolü gibi hastalığın tüm aşamalarını düzenlemeleri şaşırtıcı değildir (Mehra, 2005; Tedgui, 2006; Sheikine, 2006). Bu sitokinler, hedef hücrelerin yüzeyi üzerindeki spesifik reseptörlerle etkileşime girerek eylemlerine aracılık ederler, bu da sonuçta gen ekspresyonunun kontrolüne ve hücrelerin işlevinde ve özelliklerinde karakteristik değişikliklere yol açar. Bir aterosklerotik lezyonda yüksek seviyelerde eksprese olduğu saptanan sitokinler arasında IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ , TNF- α , MCP-1 ve TGF- β bulunmaktadır. Bu sitokinler arasında, IL-1, IL-6, IFN- γ , TNF- α ve MCP-1'in baskın olarak pro-aterojenik olduğu açıktır, buna karşın IL-10 esas olarak anti-aterojenik bir şekilde etki eder. TGF- β 'nın aterosklerozdaki kesin rolünde hem proaterojenik hem de anti-aterojenik eylemler bildirildiği için geçmişte yoğun bir tartışma konusu olmuştur (Libby, 2002; Hansson, 2005; Libby, 2006; Mehra, 2005; Tedgui, 2006; Sheikine, 2006; Daugherty, 2005; Harvey, 2005).

TGF- β çoğu hücrede proliferasyon, hücrel değişim ve apoptozis ve matriks üretimi gibi diğer fonksiyonları kontrol eden sitokin tipidir. TGF- β , biyolojik olayların çoğunu düzenleyen pleotropik bir polipeptittir. Embriyolojik gelişim, kök hücre başkalaşımı, immün sistem düzenlenilmesi, yara iyileşmesi ve inflamasyon gibi biyolojik olaylarda yer alır(Lifshitz, 2013).

TGF- β , epitelin mezenkimal hücre haline dönüşümünü düzenleyen kritik bir profibrotik büyüme faktörüdür. TGF- β , pek çok farklı durumda renal fibrozisin önemli bir mediatörü olarak bilinir(Fedespiel, 2019).

TGF- β , birçok hücre tipinin gelişimini inhibe edebilir, ayrıca ekstrasellüler matriks ve anjiogenezis oluşturuca faktör üretimini sağlayabilir(Merril, 1993).

TGF- β , çoğu immün cevabı antagonize edebilir; T hücre ve makrofaj aktivasyonunu antagonize eder. Bu nedenle TGF- β immün cevapların güçlü bir negatif düzenleyicisidir(Merril, 1993).

TGF- β , esasen fibrozis ve doku tamiri ile ilişkili bir sitokindir. TGF- β , çok çeşitli hücre yapılarından üretilmektedir, bunlar; trombositler, T hücreleri, Polimorf nüveli lökositler, mononükleer hücreler, fibroblastlar, epitelyal ve endotelyal hücrelerdir. Monosit ve makofaj için güçlü bir kimyasal cezbedici olarak hareket eder. TGF- β aktivitesinin net sonucu IL-2 etkilerinin bozulması ve Th1 cevabının inhibisyonudur(Good, 2017)

TGF- β , immün cevabın her safhasında ve yara iyileşmesinde önemli bir rol oynar. TGF- β tarafından aktive edilen hücre içi yollar ve doku fibrozisi yapan kollajen ve fibronektin gibi maddeleri kodlayan genlerin transkripsiyonunu meydana getirdiği iyi bilinmektedir(Crow,2019).

2.2. TGF- β Süperailisi

Hem omurgalılarda hem de omurgasız organizmalarda 35'ten fazla TGF- β süperailisi üyesi tespit edilmiştir. Aile, TGF- β üyesi prototiplerden ve bir dizi ilgili faktörden oluşur. Farklı üyeler yapısal olarak ilişkilidir, böylece ortak bir atadan gelen genlerden kaynaklandığını düşündürür. Aile üyelerinin olgun aktif formu tipik olarak çoğunlukla tek bir disülfür bağı ile bağlı olan iki 12-15 kDa alt biriminden oluşan dimerlerden oluşur. Aile üyeleri esas olarak homodimerler olarak var olmalarına rağmen heterodimerler tanımlanmıştır (Massague, 1998; Massague, 2000; Shi, 2003; de Caestecker, 2003).

TGF- β , hücrel çöğalma, farklılaşma, adezyon ve apoptoz, hücre dışı matriks bileşenlerinin üretilmesi ve bağışıklık sisteminin modülasyonu gibi bir dizi işlevi düzenler (Li, 2006; Bertolino, 2005, Kim, 2005). Sitokin, moleküler ağırlığı 75 kDa olan bir homodimerik pro-protein olarak sentezlenir (Annes, 2003). Dimerik pro-peptid, golgi aparatında olgun, 24 kDa olan disülfür bağlantılı TGF- β dimerini oluşturmak için ayrılır. Pro-peptidin alışılmadık bir özelliği, bölünmüş TGF- β 'ya karşı güçlü bir afiniteye sahip olması ve küçük bir latent kompleks olarak salgılanmalarıdır. Bu formdaki TGF- β reseptörüne bağlanamaz ve bu nedenle pro-peptide, gecikme ile ilişkili protein (LAP) denir. LAP dimeri genellikle disülfür bağı ile latent TGF- β bağlayıcı proteinlerin (LTBP) üyesi ikinci bir proteine bağlanır ve üçlü moleküler yapıya büyük latent kompleks denir. TGF- β 'nın böyle bir kompleksten ayrılması çok önemli bir düzenleyici olaydır, çünkü tüm sitokinler latent bir form olarak salgılanır (Annes, 2003; Todorovic, 2005; Rifkin, 2005). Aktif TGF- β 'nın bu şekilde serbest bırakılması, trombospondin-1 (TSP-1), plazmin, katepsin D, furin benzeri pro-protein konvertazları, integrinler, ısı değişiklikleri, pH, radyasyon ve diğer birçok ajandaki değişiklikler ile elde edilebilir. Bunlardan TSP-1 ve integrin avb6'nın TGF- β 'yi aktive ettiği gösterilmiştir. LTBP'nin büyük latent kompleksi hücre dışı matrikse hedeflemede önemli bir rol oynayabileceğine inanılmaktadır, burada aktif TGF- β proteolitik bölünme ile serbest bırakılmaktadır. (Lawrence, 2001; Annes, 2003; Todorovic, 2005; Rifkin, 2005).

TGF- β ; endotelial hücreler, düz kas hücreleri, monositler ve makrofajlar, trombositler, düzenleyici T hücreleri ve vasküler duvardaki miyofibroblastlar dahil olmak üzere bir dizi hücre tipi ile eksprese edilir (Clark, 1998). Ek olarak, TGF- β sentezi, gen transkripsiyonu ve/veya mRNA stabilitesi seviyesinde bir dizi faktör tarafından düzenlenir (Massague, 1990; Kim, 1994). TGF- β 1 ayrıca kendi mRNA ekspresyonunu aktive edebilir, böylece kendi salgısını artırır. Böyle bir otomatik indüksiyonun, aktivatör protein-1'in promoter bölgesindeki tanıma sekansı ile etkileşimi yoluyla aracılık ettiğine inanılmaktadır (Kim, 1990). Sentezine ek olarak, latent formundan aktif TGF- β formuna geçiş de ateroskleroz açısından bazı sonuçları olan düzenlemelere tabidir. Örneğin; okside LDL kolesterol, TSP-1 ile etkileşime girer ve etkisini azaltır (Sakamoto, 2005). Bir aterojenik molekül olan lipoprotein (a), latent TGF- β 'nin aktivasyonunu da inhibe edebilen plazminojen benzeri yapılar içerir (Kojima, 1991). Son olarak, TGF- β 'nin etkisi ayrıca triaçilgliserol bakımından zengin lipoprotein partikülleri ve hücre dışı matris bileşenleri tarafından sekestrasyon yoluyla inhibe edilebilir (Grainger, 1997).

2.3. TGF- β 'nin Damar Duvarındaki Etkileri

TGF- β ve reseptörlerinin hepsinin fibröz plaklarda yüksek seviyelerde eksprese olduğu bulunmuştur (Kalinina, 2004). Böyle bir ekspresyon profiliyle tutarlı olarak, TGF- β 'nin aterosklerotik lezyonlarda bulunduğu bilinen tüm hücre tiplerinin özelliklerini ve fonksiyonunu etkilediği bulunmuştur.

2.3.1. TGF- β ve Monosit/Makrofajlar

Monositlerin arter duvarındaki hasar bölgesine alınması, makrofajlara farklılaşması ve daha sonra lipit yüklü köpük hücrelerine dönüşmesi ateroskleroz patogeneğinde kritik erken adımlardır. Monositler/makrofajlar ayrıca bir dizi sitokin ve diğer efektörleri salgılayarak hastalığa katkıda bulunur (Lusis, 2000; Glass; 2001; Lusis, 2004). TGF- β 'nin makrofajlar üzerindeki etkisi baskın olarak antiaterojenik ve antiinflamatuardır. TGF- β , bir dizi makrofaj aktivasyon markerinin lipopolisakarit ve proinflamatuvar sitokin kaynaklı ekspresyonunu inhibe eder (Feinberg, 2004). Ek olarak, sitokin, makrofajlarda proinflamatuvar sinyalleme bir aracısı olan kruppel-benzeri faktör 4'ün ekspresyonunu baskılar (Feinberg, 2005). Ayrıca TGF- β , inflamatuvar yanıtı modüle etmede rol oynayan nitrik oksit ve süperoksit radikallerinin makrofajlardaki üretimini inhibe eder (Tsunawaki, 1998). TGF- β ayrıca antiinflamatuvar sitokin olan IL-10'un üretimini artmasına neden olur

ve makrofajları apoptozdan korur (Maeda, 1995; Chin, 1999). Bununla birlikte, TGF- β 'nin monositler/makrofajlar üzerindeki tüm etkileri antiaterojenik değildir. TGF- β 'nin ekzojen uygulaması MAC-1 reseptörünün ekspresyonunu artırır, bu da monositlerde transmigrasyonda ve endotelial adezyonda artış ile sonuçlanır (van Royen, 2002). Ek olarak, sitokin monositler için bir kemoatraktan görevi görür ve ekstrasellüler matrikse monositlerin bağlanmasına izin veren adezyon molekül hücrelerinde IL-1 ve IL-6'nın ekspresyonunu stimüle eder (Wahl, 1993). Sitokin ayrıca monositik farklılaşmayı modüle eder ve makrofajlarla NADPH oksidize-phox peptitlerinin ekspresyonunu artırır, böylece reaktif oksijen türlerinin üretiminde bir artışa katkıda bulunur (Geissmann, 1998; Kalinina, 2002).

Köpük hücre oluşumu basit bir şekilde kolesterolün alınması ve dışarı akışı arasında bir denge olarak görülebilir. Birkaç genin ürünleri, doğrudan veya dolaylı olarak, makrofajlar tarafından kolesterolün alımında veya akışında belirtilmiştir. Örneğin; plazma lipoprotein sınıfının önemli bir bileşeni olan apoE, makrofaj kolesterol akışını ve ters kolesterol taşınmasını uyarır (Greenow, 2005). Ek olarak, ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı (ABC) -A1, hücrel kolesterol ve fosfolipitlerin lipid bakımından fakir apolipoproteinlere akışına aracılık eder (Oram, 2005). ABCA1'deki mutasyonlara bağlı Tangier hastalığı olan hastalar, düşük HDL seviyeleri ve köpük hücrelerinin birikmesi nedeniyle artmış ateroskleroz ile karakterizedir (Marcil, 1999). Dahası, makrofajlar tarafından eksprese edilen ABCA1, apoptoz ile üretilen ölü hücrelerin yutulmasında rol oynar ve bu hücrelerden apoE salgılanmasını teşvik eder (Eck, 2002). İlginç bir şekilde, TGF- β 'nin ABCA1, ABCG1 ve apoE ekspresyonunu indükleyerek makrofaj kolesterol akışını uyardığı gösterilmiştir (Argmann, 2011). Ek olarak, TGF- β , lipoproteinlerin hücrel alımında da rol oynayan lipoprotein lipaz ekspresyonunu inhibe eder (Irvine, 2005). Bununla birlikte, TGF- β 'nin aracılık ettiği tüm gen ekspresyon değişikliklerinin köpük hücre oluşumunu azaltmadığına dikkat etmek önemlidir (Minami, 2000).

2.3.2. TGF- β ve Düz Kas Hücreleri

Arteriyel düz kas hücrelerinin aktivasyonu, proliferasyonu ve migrasyonu ateroskleroz patogenezinde önemli olaylardır (Lusis, 2000; Glass, 2001; Lusis, 2004). Sağlıklı damarlarda ve normal fizyolojik koşullar altında, proliferatif olmayan düz kas hücrelerinin rolü damar duvarının yapısını korumaktır. Bununla birlikte, plak oluşumunun erken aşamalarında arteriyel intimaya göç ederler, burada çoğalırlar ve daha sonraki

aşamalarda stres koşulları altında proinflamatuvar sitokinleri salgırlar (Zampetaki, 2005). TGF- β , düz kas hücrelerinde proteoglikanların ve hücre dışı matriks proteinlerinin ve diğer bazı hücre tiplerinin sentezi için güçlü bir uyarıcıdır (Little, 2012). Ek olarak, sitokin vasküler düz kas hücrelerinin aktivasyonunu inhibe eder ve antiaterojenik IL-1 reseptör antagonisti ve anjiojenik sitokinlerin, bazik fibroblast büyüme faktörünün ve vasküler endotelial büyüme faktörünün ekspresyonunu uyarır (Brogi, 1994). Ayrıca, TGF- β 'nin düz kas aktin, düz kas miyozin ve kalponin ekspresyonunu artırarak düz kas hücrelerinin farklılaşmasına neden olduğu gösterilmiştir (Owens, 2004). Ayrıca sitokin, mitojenik büyüme faktörleri ve proinflamatuvar sitokinlerin neden olduğu in vitro düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu inhibe eder (Kirschenlohr, 1995).

Yukarıda detaylandırılan olayların aksine, TGF- β hem trombosit kaynaklı büyüme faktörüne bağlı hem de bağımsız bir şekilde düşük konsantrasyonlarda düz kas hücre proliferasyonunu uyarır (Stouffer, 1994). Ek olarak, TGF- β 1'in transgenik ekspresyonu veya uygulaması hücre dışı matriksin sentezini ve normal ve yaralı arterde intima ve medyanın hücrel hiperplazisini artırır (Kanzaki, 1995).

Tüm bu bulgular lezyon oluşumunda TGF- β sinyalizasyonunda önemli bir rol oynamasına rağmen, ateroskleroz gelişimindeki kesin işlevi tam olarak anlayamamıştır. ApoE eksikliğinde TGF- β sinyalizasyonunun inhibisyonu, sitokinin hücre dışı matriks üretimi ve stabil bir plak fenotipinin korunması için kritik olabileceğini düşündürmektedir. Gerçekten de, stabil lezyonlardaki düz kas hücreleri, kararsız lezyonlardan daha fazla miktarda TGF- β içerir (Cippolone, 2004).

2.3.3. TGF- β ve Endotelial Hücreler

Vasküler endoteliumun inflamasyonu sırasında monositlerin adezyonu ateroskleroz sırasında önemli bir başlangıç mekanizmasıdır (Lusis, 2000; Glass, 2001; Lusis, 2004). Monositlerin adezyonu, lökositler endotelin yüzeyine bağlandığında endotel boyunca yuvarlanmalarına aracılık eden selektinlerin yardımıyla gerçekleşir. Bu yuvarlanan lökositler inflamasyonu veya hasar bölgelerinde endotelial hücrelerde VCAM-1 ve ICAM-1 ile karşılaştığında yuvarlanmayı durdurur ve endotele bağlanır (Cybulski, 1991). TGF- β 'nin p-selektin, e-selektin ve ICAM-1 dahil proinflamatuvar ajanlar tarafından bir dizi adezyon proteininin indüklenmiş ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (DiChiara, 2000). TGF- β ayrıca kemoatraktanların, IL-6 ve IL-8'in sitokin kaynaklı ekspresyonunu inhibe eder (Chen, 1996). Sitokin ayrıca endotelial hücrelerin çoğalmasını ve

transmigrasyonunu da engeller ve bu hücrelerin apoptozunu regüle eder (Manganini, 2000). İlginç bir şekilde, diyetsel yağ ve düşük TGF- β seviyeleri, vasküler endotelyumun aktivasyonunu ve lipid lezyonlarının oluşumuna neden olmak için sinerjik olarak etki eder (Grainger, 2000).



3. NÖTROFİL-LENFOSİT VE TROMBOSİT-LENFOSİT ORANLARININ İNFLAMASYONDAKİ YERİ

Hemodiyaliz (HD) ve periton diyalizi (PD) alan SDBY olan hastalarda kardiyovasküler hastalıklar en sık görülen morbidite ve mortalite nedeni olarak kabul edilmektedir (Kremen, 2006). Bununla birlikte, SDBY olmayan popülasyonda kardiyovasküler sonuçları öngörmeye işlev gören birkaç geleneksel kardiyovasküler risk faktörünün diyaliz hastaları arasındaki mortalite ilişkilerini gösteremediği ifade edilmiştir (Reddan, 2003). Buna göre, protrombotik lipitler veya hsCRP, TNF-a ve interlökin-6 gibi biyobelirteçlerin yansıttığı endotel enflamasyonu gibi geleneksel olmayan risk faktörlerinin malnütrisyon ile inflamasyon kısır döngüsünde, aterosklerozda ve SDBY hastalarında kardiyovasküler olaylar ve genel mortalite risk artışında merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir (Turkmen, 2012; Stenvinkel, 2005; Turkmen, 2014).

Araşidonik asit metabolitleri ve trombosit agregasyon faktörleri gibi çeşitli biyokimyasal yollara aracılık ederek ateroskleroz ile komplikasyonlarının gelişimindeki merkezi rolleri nedeniyle lökositler, çeşitli koroner risk faktörlerinden bağımsız olarak klasik inflamatuvar belirteçler arasında kabul edilir (Ertürk, 2014; Kannel, 1992; Friedman, 1990; Gurm, 2003). Artmış toplam lökosit sayısı, artmış nötrofil sayısı ve rölatif lenfositopeni, genel popülasyonda, koroner arter hastalığı ve SDBY hastalarında aterosklerozun biyobelirteçidir (Reddan, 2003; Turkmen, 2014; Weijenberg, 1996; Ernst, 1997; Arruda-Olson, 2009; Rudiger, 2006). Ek olarak, daha yüksek seviyelerde inflamatuvar belirteçlerin hastalarda KBH'nin daha hızlı ilerlemesi ile ilişkili olduğu bildirilirken, toplam lökosit sayısının böbrek fonksiyonunun bozulmasını tahmin ettiği bildirilmiştir (Tonelli, 2005; Bash, 2009; Rees, 2006). Son zamanlarda, NLO, sistemik inflamasyonun ve aterosklerozun şiddetini ve genişlemesini yansıtan ve olumsuz klinik sonuçları öngören ve SDBY dahil kardiyak ve kardiyak olmayan bozukluklarda sağkalımı tahmin eden yeni, ucuz ve kolayca elde edilebilir bir gösterge olarak tanıtıldı (Turkmen, 2014; Tamhane, 2008, Nunez, 2008; Turkmen, 2012; Horne, 2005). NLO'nun hem HD hem de PD hastalarında artmış inflamasyon ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (Turkmen, 2012). PLO, son zamanlarda çeşitli kardiyovasküler ve onkolojik hastalıklarda önemli olumsuz sonuçları tahmin eden yeni bir inflamatuvar belirteç olarak araştırılmıştır (Sunbul, 2014; Açar, 2015; Gary, 2013; Ugur, 2014; Kwon, 2012).

Diyaliz hastalarında konvansiyonel risk faktörleri ile kardiyovasküler mortalite arasındaki sınırlı korelasyona rağmen, konvansiyonel olmayan risk faktörleri ve mortalite

risklerinin benzer profili genel popülasyon ve diyaliz hastaları için belirgindir (Reddan, 2003). Bu nedenle, toplam lökosit sayısı ve lökositlerin alt bileşenleri gibi hematolojik ölçümlerin diyaliz popülasyonu için mortalite riskini öngöreceği ileri sürülmüştür (Reddan, 2003).

Her ne kadar birçok çalışmada NLO'nun kardiyovasküler olaylardaki prognostik önemi görülmüş ve PLO'nun birkaç çalışmada akut miyokard enfarktüsü olan hastalarda tüm nedenlerle mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiş olsa da, NLR ve PLR'nin özellikle KBH'ta inflamasyon ile ilişkili olarak değerlendirilmesine dair veriler oldukça sınırlıdır (Akkaya, 2014; Pearson, 2003).



4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Hasta Seçimi

Araştırma grubunun, 06.04.2018 tarih 2018/1285 numaralı Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu kararı ile onaylanmış “Hemodiyaliz Hastalarında Kan Nötrofil-Lenfosit ve Trombosit-Lenfosit Oranları ile TGF- β Düzeyleri” başlıklı çalışmaya dahil edilen 147 hasta ve 23 sağlıklı olgudan alınan serum ve plazma örnekleri üzerinden yürütülmesi planlandı.

Hiperparatiroidi nedenli vasküler kalsifikasyonu olan hastalar ile bilinen aktif ya da kronik enfeksiyon öyküsü olanlar ve malignite öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmamıza diyabetik ve non-diyabetik olup aterosklerotik vasküler hastalığı kanıtlanmış (anjiyografi ile koroner arter hastalığı gösterilmiş, miyokard infarktüsü öyküsü olan, koroner arter stent veya bypass operasyonu uygulanmış hastalar; serebrovasküler olay geçirmiş hastalar; anjiyografi, stent veya damar grefti yapıldığı bilinen periferik damar hastaları) hemodiyaliz hastaları ile kanıtlanmış aterosklerotik hastalığı olmayan hemodiyaliz hastaları ve kontrol grubu kişiler dahil edildi. Hastaların anamnezi ve dosyalarının incelenmesi ile diabetes mellitus ve kanıtlanmış kardiyovasküler hastalığının olup olmadığı araştırıldı ve gruplar şu şekilde oluşturuldu:

- Diyabetik olan ve aterosklerotik hastalığı olan hasta grubu (n=38)
- Diyabetik olan ve aterosklerotik hastalığı olmayan hasta grubu (n=33)
- Diyabetik olmayan ve aterosklerotik hastalığı olan hasta grubu (n=33)
- Diyabetik olmayan ve aterosklerotik hastalığı olmayan hasta grubu (n=43)
- Kontrol grubu (n=23)

4.2. Yöntem

- Hemodiyaliz süreleri, hastaların yaşları, diyabet ve kardiyovasküler hastalık özgeçmiş dosya kayıtlarından elde edildi;
- Hasta gruplarında idrar miktarı, eGFR (MDRD), CRP, nötrofil-lenfosit oranı ve trombosit-lenfosit oranının son 1 yıl sonuçlarının retrospektif taranması ve ortalamaların alınması gerçekleştirildi;
- Ateroskleroza hızlandırıcı lipid anormallikleri için trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL düzeyleri dosya takiplerinden elde edildi;

- Vasküler kalsifikasyon varlığı için retrospektif olarak serum parathormon, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz düzeylerine bakıldı, paratiroidektomi öyküsü araştırıldı ve önceden çekilmiş grafler incelendi.

TGF- β düzeyi, hastalardan hemodiyalize girilmeyen en uzun dönem sonundaki günde diyaliz öncesi alınan kanda ve kontrol grubunda bakıldı. Çalışmaya katılan tüm bireylerden, venöz kan örnekleri rutin biyokimya tüplerine alındı. Alınan kan örnekleri HettichRotina 46R (HettichZentrifugen, Tuttlingen, Almanya) marka soğutmalı santrifüj cihazında 4°C, 1.000 g hızda ve 10 dk süreyle santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı. İnsan TGF- β 1 düzeyleri çalışılincaya kadar serum örnekleri -80°C’ de New Brunswick U570 (New BrunswickScientific, New Jersey, ABD) buzdolabında saklandı. İnsan TGF- β 1 düzeyleri Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya araştırma laboratuvarında Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile ölçüldü. Serum insan TGF- β 1 düzeyinin ölçümü için BT-Lab Human ELISA (E0134 Hu, Bioassay Technology Laboratory Inc., Shanghai, Çin) kiti kullanıldı. İnsan TGF- β 1 düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitinin sensitivitesi 5,11 ng/L ve % CV değerleri inter-assay <%8 ve intra-assay <%10’dur. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropateabsorbans okuyucu xMark (Bio-radLaboratories, California, ABD) sistemi kullanılarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre TGF- β 1 sonuçları “ng/L” olarak hesaplandı.

4.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows v. 15) programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı analizi için ortalama \pm standart sapma, ortanca (minimum, maximum) değerleri kullanıldı. SPSS’te verilerin normallik analizi için Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı ve verilerin normal dağılmadığının görülmesi üzerine non-parametrik testler kullanıldı. Gruplar arası sayısal verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal Wallis testi sonucu $p < 0,05$ olan karşılaştırmalarda anlamlılığın hangi grupta olduğunu saptamak için posthoc testi Mann Whitney U yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman’ın korelasyon testi kullanılarak araştırıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ olarak değerlendirildi.

5. BULGULAR

Çalışmamıza SDBY olan ve rutin olarak HD'e alınan toplam 147 hasta dahil edildi. Kontrol grubu ise böbrek fonksiyonları normal olan ve yaş ortalamaları hastalarla benzer olan kişilerden, 12 erkek (%52,1) ve 11 kadın (%47,9) toplam 23 kişi ile oluşturuldu.

Hastaların yaş ortalaması $56,9 \pm 1,33$, kontrol grubunun yaş ortalaması $58,7 \pm 3,26$ idi.

Hasta grupta hastaların özellikleri Tablo-2'de gösterilmiştir.

Diyabeti ve kardiyovasküler hastalığı olan hastalar "Grup 1", diyabeti ve kardiyovasküler hastalığı olmayan hastalar "Grup 2", diyabeti olup kardiyovasküler hastalığı olmayan hastalar "Grup 3", diyabeti olmayıp kardiyovasküler hastalığı olan hastalar "Grup 4" olarak ifade edilmiştir. Bu dört hasta grubunda ve kontrol grubunda çalışılan parametrelerin ortalamaları ve standart sapmaları (SD) Tablo-3'te gösterildiği gibidir.

TABLO 2 – HASTALARIN VE KONTROL GRUBUNUN ÖZELLİKLERİ

	Hasta	Kontrol
Cinsiyet (n, %)		
Kadın	67 (%45,6)	11 (%47,8)
Erkek	80 (%54,4)	12 (%52,2)
Yaş (yıl, ortalama \pm SD)	$56,9 \pm 16,1$	$58,7 \pm 15,6$
Komorbütide (n,%)		
DM (+), KVH (+)	38 (%25,9)	-
DM (-), KVH (-)	43 (%29,3)	-
DM (+), KVH (-)	33 (%22,4)	-
DM (-), KVH (+)	33 (%22,4)	-
GFR (mL/dk, ortalama \pm SD)	$7,98 \pm 0,18$	$87,13 \pm 1,81$
HD Giriş Yolu (n, %)		
Fistül	78 (%53,1)	-
Kateter	69 (%46,9)	-

TABLO 3 – HASTA VE KONTROL GRUBUNDA İNCELENEN DEĞİŞKENLER (ORTALAMA + SD)

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4	KONTROL
CRP (mg/L)	17,46 ± 15,5	12,42 ± 10,07	18,33 ± 15,39	15,28 ± 12,13	1,86 ± 1,68
Ferritin (mL/ng)	507,2 ± 187,2	525,5 ± 362,1	500,3 ± 224,4	492,2 ± 206,5	58,3 ± 42,3
PTH (pg/mL)	322,1 ± 224,3	452,5 ± 419,2	440,5 ± 328,1	431,5 ± 344,0	42,5 ± 11,2
Ca (mg/dL)	8,75 ± 0,57	8,67 ± 0,6	8,42 ± 0,63	8,59 ± 0,81	9,55 ± 0,32
P (mg/dL)	4,34 ± 0,79	4,71 ± 1,01	4,66 ± 1,13	4,56 ± 1,20	3,34 ± 0,69
ALP (U/L)	104,1 ± 36,8	134,7 ± 125,7	117,8 ± 84,4	114,6 ± 46,7	69,6 ± 16,8
Total Kol. (mg/dL)	167,9 ± 38,2	174,8 ± 82,6	158,0 ± 31,6	165,9 ± 46,8	199,2 ± 34,4
LDL-Kol. (mg/dL)	97,8 ± 29,1	98,3 ± 45,8	91,6 ± 22,2	101,1 ± 35,5	121,0 ± 33,0
Trigliserid (mg/dL)	190,9 ± 93,9	177,3 ± 77,9	155,9 ± 76,5	149,8 ± 73,5	132,9 ± 53,8
NLR	3,36 ± 1,31	3,00 ± 1,04	3,23 ± 1,76	3,12 ± 1,05	1,86 ± 0,53
PLR	151,23 ± 65,3	135,94 ± 49,08	145,14 ± 68,80	153,1 ± 67,32	119,2 ± 33,01
TGF-β (ng/L)	340,09 ± 546,47	560,12 ± 736,86	405,71 ± 640,66	819,70 ± 964,90	49,60 ± 62,26

Dört hasta grubunda ve kontrol grubunda çalışılan parametrelerin ortancaları Tablo-4'te gösterilmiştir.

TABLO 4 –HASTA VE KONTROL GRUBUNDA İNCELENEN DEĞİŞKENLER (ORTANCA)

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4	KONTROL
CRP (mg/L)	13,0 (1,6 – 62,9)	9,8 (1,1 – 58,3)	16,2 (1,6 – 66,1)	16,2 (1,5 – 58,8)	1,0 (0,3 – 5,8)
Ferritin (mL/ng)	449,2 (190,4 – 1088,7)	497,2 (148,3 – 2481,6)	511,7 (71,5 – 959,3)	469,4 (150,7 – 1004,6)	474,10 (10,0 – 155,0)
PTH (pg/mL)	274,8 (14 – 1009,8)	344,0 (31,2 – 2567,2)	353,6 (87,2 – 1384,9)	329,6 (30,7 – 1406,2)	329,60 (30,1 – 85,0)
Ca (mg/dL)	8,7 (7,5 – 9,8)	8,8 (6,8 – 10,0)	8,4 (6,6 – 9,6)	8,6 (5,3 – 9,7)	8,70 (9,0 – 10,1)
P (mg/dL)	4,3 (2,8 – 5,7)	4,9 (1,9 – 6,3)	4,5 (2,7 – 7,6)	4,3 (2,4 – 8,0)	4,5 (2,3 – 4,1)
ALP (U/L)	93,5 (39 – 196,6)	99,5 (42,2 – 787,0)	95,5 (46,0 – 502,6)	95,5 (54,5 – 240,7)	97,2 (46,0 – 102,0)
Total Kol. (mg/dL)	165,2 (83,9 – 258)	164,0 (105,5 – 648,2)	159,3 (86,2 – 229,0)	161,6 (78,0 – 349,5)	162,3 (109,0 – 268,0)
LDL-Kol. (mg/dL)	97,9 (32,2 – 185)	88,6 (44,0 – 586,2)	97,9 (41,0 – 150,0)	98,0 (44,5 – 254,0)	96,0 (33,2 – 179,0)
Trigliserid (mg/dL)	180,2 (64,5 – 448,2)	170,9 (48,3 – 389,9)	143,0 (40,0 – 397,6)	121,3 (75,0 – 404,5)	151,9 (37,0 – 261,0)
NLR	3,39 (1,59 – 7,23)	2,77 (1,66 – 5,56)	2,84 (1,52 – 10,41)	2,86 (1,39 – 5,34)	2,90 (1,18 – 3,54)
PLR	130,51 (62,13 – 385,67)	126,97 (68,23 – 256,57)	127,73 (69,50 – 412,26)	137,97 (74,71 – 462,78)	131,90 (54,14 – 169,29)
TGF-β (ng/L)	126,2 (8,9 – 2504,5)	194,3 (8,5 – 2694,2)	135,8 (2,9 – 2492,4)	210,4 (8,5 – 2576,6)	48,1 (8,3 – 103,5)

Hastalarda ve kontrol grubunda incelenen bu parametrelerin güven aralığı (CI) değerleri Tablo-5’te gösterilmiştir.

TABLO 5 –HASTA VE KONTROL GRUBUNDA İNCELENEN DEĞİŞKENLERİN GÜVEN ARALIĞI (CI) DEĞERLERİ

	HASTA	KONTROL
HD Süresi (Ay)	42,42 – 58,65	-
Yaş	54,29 – 59,56	52,02 – 55,54
CRP (mg/L)	13,50 – 17,88	1,13 – 2,59
Ferritin (mL/ng)	465,46 – 549,95	40,06 – 76,69
PTH (pg/mL)	355,98 – 466,88	37,67 – 47,37
Ca (mg/dL)	8,51 – 8,72	9,41 – 9,69
P (mg/dL)	4,40 – 4,74	3,04 – 3,64
ALP (U/L)	104,82 – 132,24	62,32 – 76,89
Total Kol. (mg/dL)	158,24 – 176,31	184,34 – 214,10
LDL-Kol. (mg/dL)	91,67 – 103,04	106,71 – 135,30
Trigliserid (mg/dL)	156,54 – 183,27	109,67 – 156,23
NLR	2,96 – 3,38	1,63 – 2,09
PLR	135,69 – 155,93	104,92 – 133,47
TGF-β (ng/L)	405,09 – 648,62	35,64 – 63,55

Bu verilerin normallik analizi için Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı ve verilerin normal dağılmadığının görülmesi üzerine non-parametrik testler kullanıldı. Gruplar arası sayısal verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal Wallis testi sonucu $p < 0,05$ olan karşılaştırmalarda anlamlılığın hangi grupta olduğunu saptamak için posthoc testi Mann Whitney U yapıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Hasta gruplar ile kontrol grubunda çalışılan bu parametrelerin karşılaştırılması sonucu anlamlılık düzeyleri Tablo-6’da; Grup 1 ile diğer üç grubun karşılaştırılması Tablo-7’de; Grup 2 ile Grup 3 ve Grup 4’ün karşılaştırılması Tablo 8’de; Grup 3 ile Grup 4’ün karşılaştırılması ise Tablo-9’da gösterilmiştir.

TABLO 6 –HASTA GRUPLARININ KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI

		GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
KONTROL	CRP	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
	Ferritin	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
	PTH	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Ca	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
P	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
ALP	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Total-K	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
LDL-K	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Trigliserid	p<0,05	p<0,05	p=0,377	p<0,05
NLO	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
TLO	p=0,065	p=0,336	p=0,254	p=0,232
TGF-β	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05

Tüm hasta gruplarında CRP, ferritin, PTH, Ca, P, ALP, total kolesterol, LDL-kolesterol, NLO, TGF-β düzeyleri kontrol grubundaki düzeylerden daha yüksekti. TLO ise kontrol grubundan farklı değildi. Triglisericid düzeyleri Grup 1, Grup 2 ve Grup 4'te kontrol grubundaki düzeylerden yüksek, Grup 3'te ise kontrol grubundaki düzeyler ile aynı idi.

TABLE 7 – GRUP 1 İLE DİĞER HASTA GRUPLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

		GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
GRUP 1	CRP	p=0,201	p=0,764	p=0,716
	Ferritin	p=0,806	p=0,594	p=0,936
	PTH	p=0,12	p=0,097	p=0,217
	Ca	p=0,831	p=0,032	p=0,514
	P	p=0,039	p=0,294	p=0,777
	ALP	p=0,74	p=0,995	p=0,56
	Total-K	p=0,688	p=0,316	p=0,564
	LDL-K	p=0,293	p=0,297	p=0,804
	Trigliserid	p=0,452	p=0,063	p=0,016
	NLO	p=0,266	p=0,327	p=0,568
	TLO	p=0,344	p=0,496	p=0,782
	TGF-β	p=0,095	p=0,822	p=0,116

Grup 1 ile Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 arasında CRP, ferritin, PTH, Ca, P, ALP, total kolesterol, LDL-kolesterol, NLO, TLO ve TGF- β düzeyleri farklılık göstermiyordu. Trigliserid düzeyleri Grup 1’de, Grup 4’e göre anlamlı olarak yüksekti.

TABLO 8 – GRUP 2 İLE GRUP 3 VE GRUP 4’ÜN KARŞILAŞTIRILMASI

		GRUP 3	GRUP 4
GRUP 2	CRP	p=0,147	p=0,348
	Ferritin	p=0,71	p=0,987
	PTH	p=0,937	p=0,863
	Ca	p=0,035	p=0,69
	P	p=0,506	p=0,151
	ALP	p=0,867	p=0,683
	Total-K	p=0,641	p=0,975
	LDL-K	p=0,785	p=0,207
	Trigliserid	p=0,135	p=0,041
	NLO	p=0,954	p=0,55
	TLO	p=0,729	p=0,157
	TGF-β	p=0,121	p=0,822

Grup 2 ile Grup 3 ve Grup 4’teki hastaların karşılaştırılmasında Grup 2 ile Grup 3 arasında Ca değerlerinin ve Grup 2 ile Grup 4 arasındaki trigliserid değerlerinin anlamlı farklılık gösterdiği, diğer incelenen parametrelerde anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

TABLO 9 – GRUP 3 İLE GRUP 4’ÜN KARŞILAŞTIRILMASI

		GRUP 4
GRUP 3	CRP	p=0,631
	Ferritin	p=0,715
	PTH	p=0,793
	Ca	p=0,138
	P	p=0,501
	ALP	p=0,449
	Total-K	p=0,682

	LDL-K	p=0,213
	Trigliserid	p=0,423
	NLO	p=0,64
	TLO	p=0,359
	TGF-β	p=0,191

Grup 3 ve Grup 4'teki hastaların parametreleri karşılaştırıldığında hiçbir parametrede anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi.

HD'e alınma süreleri göz önüne alınarak hastalar yeniden gruplandırıldı. 12 aydan az süredir HD'e girmekte olan hastalar "Grup A", 12 ay ile 60 ay arası zamanda HD'e girmekte olan hastalar "Grup B", 60 aydan uzun süredir HD'e girmekte olan hastalar "Grup C" olarak gruplandırıldı (Tablo 10). Hastaların önemli bir kısmı (%64) 12-60 ay arası HD'e girmekteydi.

TABLO 10 – HEMODİYALİZ SÜRELERİNE GÖRE HASTALARIN AYRILMASI

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Grup A (< 12 ay)	14	9,5
Grup B (12 – 60 ay)	94	64,0
Grup C (>60 ay)	39	26,5

Bu üç gruptaki parametrelerin ortalamaları ve standart sapma (SD) değerleri Tablo 11'de gösterilmiştir.

TABLO 11 – HEMODİYALİZ SÜRELERİNE GÖRE HASTALARDA PARAMETRELERİN ORTALAMALARI VE STANDART SAPMALARI

	GRUP A	GRUP B	GRUP C
CRP (mg/L)	14,57 \pm 12,11	15,87 \pm 13,61	15,65 \pm 13,69

Ferritin (mL/ng)	441,01 ± 257,44	495,38 ± 190,46	561,33 ± 376,33
PTH (pg/mL)	256,39 ± 180,88	388,71 ± 277,70	521,84 ± 471,19
Ca (mg/dL)	8,37 ± 0,48	8,59 ± 0,68	8,76 ± 0,64
P (mg/dL)	4,31 ± 0,78	4,57 ± 1,03	4,67 ± 1,11
ALP (U/L)	96,83 ± 47,83	112,31 ± 63,81	141,31 ± 125,01
Total Kol. (mg/dL)	9,43 ± 1,86	8,03 ± 2,40	7,37 ± 1,71
LDL-Kol. (mg/dL)	116,24 ± 44,01	94,01 ± 27,19	98,62 ± 45,14
Trigliserid (mg/dL)	190,47 ± 50,71	163,36 ± 35,21	168,40 ± 87,44
NLR	3,22 ± 0,95	3,21 ± 1,43	3,06 ± 1,07
PLR	128,59 ± 31,59	149,00 ± 69,96	144,31 ± 48,47
TGF-β (ng/L)	312,01 ± 706,23	546,78 ± 762,74	555,94 ± 728,41

Bu üç grup ile kontrol grubunda çalışılan parametrelerin anlamlılık düzeylerinin karşılaştırılması Tablo-12’de gösterilmiştir.

TABLO 12 – HEMODİYALİZ SÜRELERİNE GÖRE AYRILMIŞ GRUPLARDAKİ PARAMETRELERİN KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI

		GRUP A	GRUP B	GRUP C
KONTROL	CRP	p<0,05	p<0,05	p<0,05
	Ferritin	p<0,05	p<0,05	p<0,05
	PTH	p<0,05	p<0,05	p<0,05
	Ca	p<0,05	p<0,05	p<0,05

	P	p<0,05	p<0,05	p<0,05
	ALP	p=0,115	p<0,05	p<0,05
	Total-K	p=0,088	p<0,05	p<0,05
	LDL-K	p=0,244	p<0,05	p<0,05
	Trigliserid	p=0,165	p=0,072	p=0,135
	NLO	p<0,05	p<0,05	p<0,05
	TLO	p=0,452	p=0,086	p=0,073
	TGF-β	p=0,147	p<0,05	p<0,05

Trigliserid ve TLO değerlerinin HD süresine göre değişiklik göstermediği; Grup A'daki hastalarda TGF-β, TLO, ALP, total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında farklılık göstermediği; Grup B ve Grup C'deki hastalarda TGF-β düzeyi başta olmak üzere CRP, ferritin, PTH, Ca, P, ALP, total kolesterol, LDL-kolesterol ve NLO değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükseklik gösterdiği bulundu.

Grup A ile Grup B ve Grup C arasındaki farklılık düzeyleri Tablo-13'te gösterilmiştir.

TABLO 13 – GRUP A İLE GRUP B VE GRUP C'NİN KARŞILAŞTIRILMASI

		GRUP B	GRUP C
GRUP A	CRP	p=0,745	p=0,832
	Ferritin	p=0,293	p=0,226
	PTH	p=0,041	p=0,019
	Ca	p=0,109	p=0,021
	P	p=0,450	p=0,303
	ALP	p=0,291	p=0,123
	Total-K	p=0,040	p=0,013
	LDL-K	p=0,042	p=0,043
	Trigliserid	p=0,738	p=0,687
	NLO	p=0,525	p=0,559

	TLO	p=0,499	p=0,380
	TGF-β	p=0,026	p=0,044

Grup A'daki TGF- β düzeyleri, Grup B ve Grup C'ye kıyasla anlamlı olarak düşük saptandı. Ayrıca Grup A'da PTH, total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri de diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşüktü.

Grup B ile Grup C arasındaki farklılık incelemesi Tablo 14'te ifade edilmiştir.

TABLO 14 – GRUP B İLE GRUP C'NİN KARŞILAŞTIRILMASI

		GRUP C
GRUP B	CRP	p=0,799
	Ferritin	p=0,505
	PTH	p=0,176
	Ca	p=0,155
	P	p=0,626
	ALP	p=0,273
	Total-K	p=0,290
	LDL-K	p=0,870
	Trigliserid	p=0,947
	NLO	p=0,953
	TLO	p=0,776
	TGF-β	p=0,771

Grup B ile Grup C arasında hiçbir parametrede anlamlı farklılık yoktu.

Tüm hastaların HD süreleri ile TGF- β arasındaki ilişki için yapılan korelasyon analizinde $p < 0,05$ ($p < 0,00$ yüksek pozitif) olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı idi yani HD süresi arttıkça TGF- β düzeyleri artış göstermekteydi. Gruplar arasında ayrıca korelasyon analizi yapıldı ve anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 15).

TABLO 15 –HD SÜRESİ VE TGF- β ARASINDAKİ KORELASYON ANALİZİNİN DM/KVH GRUPLARINA GÖRE SONUÇLARI

GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
p=0,333	p=0,521	p=0,056	p=0,414

6. TARTIŞMA

Çalışmamızda dört grupta ele alınan hasta grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında her bir hasta grubu ile kontrol grubunda ateroskleroz oluşumunda katkıları olan ve inflamasyonu gösteren CRP ve ferritin düzeyleri; lipid yükünü gösteren total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid [DM (-) KVH (-) grup hariç] düzeyleri ile vasküler kalsifikasyonu gösteren PTH, Ca ve P düzeyleri ile çalışmamızın temasını oluşturan NLO ve TGF- β düzeyleri arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. TLO ise hiçbir grupta, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı değildi. Dört grupta ele alınan hasta gruplarında aynı parametreler kendi aralarında karşılaştırıldığında ise karşılaştırılan hasta grupların hiçbirinde hiçbir parametrede anlamlı farklılık saptanamamıştır. Bu durum hemodiyaliz hastalarında aterosklerozun birden çok nedene bağlı olabileceğini göstermiştir. Bu sonuç Wanner ve arkadaşlarının 2004'te yapmış olduğu 4D (Deutsche Diabetes Dialyse Studie) çalışmasında dislipidemi tedavisinin ateroskleroz gelişmesini etkilemediği sonucu ile uyumludur. Mevcut çalışmada HMG koenzim A redüktaz inhibitörlerinin bu hasta grubunda vasküler morbidite ve mortaliteyi azaltacağını varsayılmıştır. 4D çalışması, Almanya genelinde 178 diyaliz merkezini içeren prospektif, randomize, çift kör bir çalışmadır. Mart 1998 ve Ekim 2002 arasında, 1255 hasta 20 mg atorvastatin veya plasebo ile randomize edilmiş; 30 – 83 yaş arası 677 erkek ve 578 kadın çalışmaya dahil edilmiştir. Primer kombine sonlanım noktası olan 424 hasta (kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya ölümcül/ölümcül olmayan SVO) meydana geldiği anda çalışma sonlandırılacak şekilde çalışma yapılmıştır (Wanner, 2004).

Ateroskleroz, arter duvarının kronik bir enflamatuvar hastalığıdır. Ateroskleroz, vasküler inflamasyon ve plak oluşumuna yol açan immünolojik mekanizmalar ile karakterizedir. Yapılan çalışmalarda TGF- β 'nın fibro-yagli lezyonlarda ve fibröz plaklarda eksprese edildiği bulunmuştur. Böyle bir ekspresyon profiliyle tutarlı olarak TGF- β 'nın ekstrasellüler hücreler, düz kas hücreleri, monositler/makrofajlar, trombositler, T hücreleri ve miyofibroblastlar gibi aterosklerotik lezyonlarda bulunduğu bilinen tüm hücre tiplerinin özelliklerini ve fonksiyonunu etkilediği bulunmuştur (Bobik, 1999; Frostegard, 1999; Kalinina, 2004). Başlangıçta TGF- β 'nın antiaterojenik etkili olduğu ve böylece vasküler hücre proliferasyonunu, plak stabilitesini, bağışıklık sistemi fonksiyonunu veya anti-inflamatuvar fonksiyonunu düzenleyerek koruyucu bir role sahip olduğu ileri sürülmüştür (Grainger, 2004; Dabek, 2006; Mallat, 2002). İlginç bir şekilde, serum TGF- β 1 düzeyleri

ile ateroskleroz gelişimi arasında ters bir ilişki olduğu ve TGF- β 1 düzeylerinin ileri aterosklerozda ciddi bir şekilde azaldığı gösterilmiştir (Borkowski, 1995; Grainger, 1995; Hering, 2002). Yine HD hastalarında, özellikle kardiyovasküler hastalığın bulunduğu grupta TGF- β düzeylerinin azaldığı ve azalan TGF- β düzeylerinin aterosklerozu hızlandırabileceği ifade edilmiştir. Bu nedenle başlangıçtaki TGF- β , DM durumu ve albümin düzeylerinin HD hastalarında ateroskleroz gelişiminde bağımsız risk faktörleri olduğu iddia edilmiştir (Stefoni, 2002). TGF'nin ateroprotektif etkilerinin aksine, daha sonradan yapılan çoğu çalışmada aterojenik uyarıların artmış TGF- β ekspresyonu ile sonuçlandığı gösterilmiştir (Negishi, 2001; Leonarduzzi, 2001; Siegert, 1999; Redondo, 2003). Yine başka bir çalışmada aterosklerotik lezyonlardan yapılan örneklemelerde TGF- β 1 ekspresyonu artmış bulunmuş ve artmış TGF- β 1 seviyeleri ileri ateroskleroz ile korele edilmiştir (Panutsopoulos, 2005; Wang, 1997). Ayari, derlemesinde TGF- β 'nin "ateroprotektif" veya "aterojenik" faktör olarak etiketlemesini cazip bulsa da, TGF- β 'nin hem normal hem de patolojik vasküler onarımda merkezi bir rol oynama olasılığının daha yüksek olduğunu ifade etmiştir (Ayari, 2014).

Çalışmamızda dört hasta grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında, hasta grupta TGF- β düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıkması, TGF- β 'nin aterosklerotik ve inflamatuvar süreçte aktif rol aldığını desteklemektedir. Dört hasta grubunun kendi aralarındaki karşılaştırmalarına bakıldığında TGF- β düzeylerinde anlamlı fark saptanamaması ise TGF- β 'nin daha çok inflamatuvar süreçte aktif rol aldığına yönelik bulguları desteklemektedir. Çünkü hasta grupların kendi aralarındaki kıyaslamalarında ortak nokta hastaların tümünde KBH olup HD'e alınmaları idi ve bu kıyaslamada bilinen DM ya da kanıtlanmış KVH tanısı olmayan hasta grubu da mevcuttu. Literatürde KBH tanısı alıp rutin HD programı uygulanan hastalarda bizim çalışmamızdaki gibi DM ve KVH durumlarına göre gruplandırma yapılarak ve bu gruplarda kendi aralarında kıyaslama yapılarak karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Kronik inflamasyon, SDBY hastalarında yetersiz beslenme-inflamasyon-ateroskleroz sendromunun bir parçası olarak tanımlanmıştır (Stenvinkel, 2001; Turkmen, 2011). SDBY'li hastalarda aterosklerozun patogenez sürecindeki değişikliklerin tanımlanması ile kronik inflamasyonun büyük bir rol oynadığı ortaya çıkarılmıştır (Stenvinkel, 2001). Son zamanlarda ise NLO ve TLO'nun yeni inflamatuvar belirteçler olarak kullanılabilirliğine dair çalışmalar mevcuttur (Tamhane, 2008; Walsh, 2005; Dotsenko, 2007). NLO'nun akut koroner sendromunda inflamatuvar hadiseyi ortaya

koymada pratik bir yöntem olduğu gösterilmiştir (Tamhane, 2008). Son çalışmalar, aktif trombositlerin özellikle inflamasyon döneminde artmış aterogenezin önemli bir parçası olabileceğini göstermiştir. Trombositlerin arter duvarında endotel hücreleri, dendritik hücreler, T lenfositler ve nötrofillerle etkileşerek inflamatuvar yanıtı artırdığı gösterilmiştir (Borisoff, 2011).

Dört hasta grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında, hasta grupta NLO'nun kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıkması, yine TGF- β 'da olduğu gibi NLO'nun da aterosklerotik ve inflamatuvar süreci gösterdiğini düşündürmektedir. Gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamasının sebebi olarak ise yine hasta gruplarının kendi aralarındaki kıyaslamalarında ortak noktanın hastaların tümünde KBH olup HD'e alınmaları düşünüldü.

İlginç olarak çalışmamızda literatürdeki çoğu çalışmanın gösterdiği sonuçların aksine TLO; dört hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırılmasında hasta gruplarında daha yüksekti, ancak bu yükseklik istatistiki olarak bir anlamlılığa sahip değildi. Dört hasta grubun da kendi aralarında karşılaştırılmasında farklılık saptanmaması, TLO'nun hem inflamasyonu hem de ateroskerozu göstermede yetersiz olduğunu düşündürmektedir.

HD'a alınma süreleri ele alındığında 12 aydan daha kısa süredir HD'e alınan hastalarda TGF- β düzeyleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermemiş iken; 12-60 ay arası zamanda ve 60 aydan uzun süredir HD'e alınan hastalarda anlamlı farklılık göstermiştir. İnflamasyon ile ilişkili diğer parametreler olan CRP ve ferritin düzeyleri ise her üç grupta da kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermiştir. Bu durum, HD'e alınan hastalarda erken dönemde TGF- β düzeylerinin yükselmediğini, ilerleyen süreçte bu yüksekliğin olması ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim yine erken dönemde lipid yükünü gösteren total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermezken, ilerleyen dönemde anlamlı farklılık göstermiştir; bu sonuçlar HD'e alınma süresi ilerledikçe aterosklerotik sürecin hızlanarak ilerlediğini desteklemektedir. Yine bu gruplarda ele alınan NLO'nun tüm süreçte kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermesi ateroskleroza ilerleyen sürecin bir parçası olan inflamasyonun varlığını ve HD'e alınan hastalarda bu sürecin en başından beri geliştiğini akla getirmektedir. Hatta erken dönemde TGF- β 'nın kontrol grubuna göre anlamlı fark göstermezken, NLO'nun anlamlı farklılığa sahip olması, NLO'nun gelişen bu süreçte daha erken bir gösterge

olduğu fikrini doğurmuştur. TLO ise yine tüm bu süreçte kontrol grubuna göre hiçbir anlamlı farklılık göstermemiş ve ateroskleroz gelişim sürecinde kullanışlı bir gösterge olmadığını düşündürmüştür. Elde edilen bu verilerle ilgili olarak literatürde kıyaslama yapılabilecek bizim çalışma planımıza benzer bir çalışma bulunamamıştır.

Tüm bu bulgular ışığında TGF- β düzeylerinin ve NLO'nun direk ateroskleroza göstermek yerine ateroskleroza giden sürecin bir parçası olan inflamasyonu göstermede daha başarılı olduğunu, NLO'nun ateroskleroza giden süreci TGF- β 'dan daha erken gösterebileceğini, bu nedenle hastalığın gidişatını ve komplikasyonların gelişebileceğini erken dönemde saptayabileceğini ve bu değerlere bakılmasının komplikasyon gelişmeden erken müdahale şansı tanıyabileceğini düşündürmektedir.

2012'de Toma ve arkadaşlarının yayınladığı bir reviewa göre, doku onarımın erken aşamalarında, TGF- β trombositlerden serbest bırakılır ve matriks rezervuarlarını ve daha sonrasında kemotaksisi uyarır. Hücreleri onarır, bağışıklık ve inflamasyonu modüle eder ve matriks üretimini indükler. Daha sonraki aşamalarda, olumsuz güçlü antiproliferatif yoluyla fibrozu düzenler ve fibrotik hücreler üzerinde apoptotik etkileri mevcuttur. İleri lezyonlarda, TGF- β arteriyel kalsifikasyonda önemli olabilir ve bu yaygın olarak ateroskleroz olarak adlandırılır. TGF- β , hücre proliferasyonu, hücre göçü, matriks sentezi, yara kontraksiyonu, bağışıklık yanıtı ile ilişkilidir. Ve bunlar aterosklerotik sürecin bileşenleri olup ateroprotektif rol oynamaktadır. TGF- β sinyallemesi de dahil olmak üzere vasküler onarımı düzenleyen moleküler mekanizmalar, tıkaçıcı vasküler hastalıklara yönelik tedavilerin geliştirilmesi için çok önemlidir. TGF- β , “ateroprotektif” veya “aterojenik” faktör olarak etiketlemek cazip gelse de, TGF- β hem normal hem de patolojik vasküler onarımda merkezi bir rol oynama olasılığı daha yüksek olarak görülmüştür(Toma, 2012).

Ateroskleroz, endotel lipit retansiyonu arasındaki etkileşimin tetiklediği ilerleyici bir vasküler hastalıktır. Endotelyal, aterosklerotik plakların birikmesi ile karakterize edilen hastalık ilerlemesinden sorumlu olduğu düşünülen kronik bir inflamatuvar yanıtı yol açar. Bu inflamasyona katkıda bulunan faktörleri anlamak için, araştırma ekibi, vücutta geniş bir hücre ve doku yelpazesini düzenleyen, TGF- β adı verilen bir protein grubuna odaklandı. Kültürlenmiş insan hücrelerini kullanan araştırmacılar, TGF- β proteinlerinin endotel hücrelerinde inflamasyonu tetiklediğini keşfettiler. Her genin ekspresyonunu ölçen RNA-Sekans Analizi adı verilen bir teknikle TGF- β 'nın fare modellerinde bu hücrelerde inflamasyona neden olduğunu gösterdiler. Ayrıca, TGF- β reseptör geni endotelyal

hücrelerde silindiğinde, damar endotelindeki inflamasyon ve aterom plağının önemli ölçüde azaldığı Araştırmacılar tarafından gösterildi. Bu bulgular TGF- β sinyalizasyonunu kronik endotel inflamasyonunun ana nedeni olarak tanımlar ve bu yolun bozulmasının, inflamasyonun kesilmesine ve mevcut plağın önemli ölçüde gerilemesine yol açtığını gösterir.

Mary ve arkadaşlarının 2015'te yayınladıkları bir derlemeye göre Mineralokortikoid reseptör (MR) antagonistlerinin kardiyovasküler hastalarda sonuçları iyileştirdiğini ve tersine, aldosteron hormonu tarafından artmış MR aktivasyonu, artan MI, SVO ve kardiyovasküler ölüm riski ile ilişkilidir. Aldosteron ve MR'nin vasküler inflamasyon ve ateroskleroz patogenezinde rol oynamaktadır, çünkü risk faktörü kaynaklı endotel disfonksiyonu ve inflamasyon; plak oluşumu, progresyon ve nihayetinde tromboz ile plak yırtılması ve akut iskemi ile sonuçlanmaktadır. Tedavi edilmemiş esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda, yüksek aldosteron düzeyleri artmış serum inflamatuvar ve pro-trombotik belirteçler ile ilişkili bulunmuştur. Fare ateroskleroz modelinde aldosteron tedavisi, dolaşımdaki sitokinleri ve dalak boyutunu arttırmış olup periton diyalizi, spironolakton tedavisinin bir sıçan modelinde, TGF- β ekspresyonunu azaltarak peritoneal inflamasyonu ve fibrozu hafiflettiği görülmüştür(Mary,2015).

Bounafine ve arkadaşlarının 2017'de yayınladığı bir derlemeye göre, distal nefronda mineralokortikoid reseptörünün (MR) aktivasyonu ligandı ile aldosteron, sodyum reabsorpsiyonu ve kan basıncı regülasyonunda önemli bir rol oynar. Bununla birlikte, MR'nin aktivasyonunun doku hasarına yol açabileceği çeşitli diğer dokularda ifade edilir. Kardiyovasküler sistemdeki MR aktivasyonunun hipertansiyon, fibroz ve inflamasyonu arttırdığı gösterilmiştir. MR'nin farmakolojik blokajı, birçok hayvan kardiyovasküler hastalık modelinde koruyucu etkilere sahiptir. Ayrıca, MR antagonistlerinin kullanımı kalp yetmezliği için faydalı olup mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir. Mekanizmalar MR aktivasyonunun zararlı etkilerinde oksidatif stres, inflamasyon ve fibrozun yer aldığını göstermektedir(Bounafine,2017).

Literatürdeki bu bulgular bizim çalışmamız ile uyumlu olup HD süresi arttıkça ateroskleroz maruziyetinin artması sebebiyle hastalara MR antagonist tedavisinin erken dönemde başlanması düşünülmüş olup, daha geniş çaplı çalışmalar ile desteklenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Wanner, Christoph, Kerstin Amann, and Tetsuo Shoji. "The heart and vascular system in dialysis." *The Lancet* 388.10041 (2016): 276-284.
2. Ortiz, Alberto, et al. "Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure." *The lancet* 383.9931 (2014): 1831-1843.
3. Hallan, Stein I., et al. "Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease." *Jama* 308.22 (2012): 2349-2360.
4. Perez-Gomez, Maria Vanessa, et al. "Clarifying the concept of chronic kidney disease for non-nephrologists." *Clinical kidney journal* 12.2 (2019): 258-261.
5. Matsushita, Kunihiro, et al. "Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data." *The lancet Diabetes & endocrinology* 3.7 (2015): 514-525.
6. Burlacu, Alexandru, et al. "The quest for equilibrium: exploring the thin red line between bleeding and ischaemic risks in the management of acute coronary syndromes in chronic kidney disease patients." *Nephrology Dialysis Transplantation* 32.12 (2017): 1967-1976.
7. Mathew, Roy O., et al. "Diagnosis and management of atherosclerotic cardiovascular disease in chronic kidney disease: a review." *Kidney international* 91.4 (2017): 797-807.
8. Baigent, Colin, et al. "The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial." *The Lancet* 377.9784 (2011): 2181-2192.
9. Lindner, Armando, et al. "Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis." *New England Journal of Medicine* 290.13 (1974): 697-701.
10. Stenvinkel, Peter, et al. "Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle?." *Clinical journal of the American Society of Nephrology* 3.2 (2008): 505-521.
11. Stubbe, Jane, et al. "Identification of differential gene expression patterns in human arteries from patients with chronic kidney disease." *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 314.6 (2018): F1117-F1128.
12. Moe, Sharon M., and Neal X. Chen. "Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease." *Journal of the American Society of Nephrology* 19.2 (2008): 213-216.
13. McCullough, Peter A., et al. "Accelerated atherosclerotic calcification and Mönckeberg's sclerosis: a continuum of advanced vascular pathology in chronic kidney disease." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 3.6 (2008): 1585-1598.
14. Coll, Blai, et al. "Large artery calcification on dialysis patients is located in the intima and related to atherosclerosis." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 6.2 (2011): 303-310.
15. Ketteler, Markus, et al. "Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters." *Kidney international* 92.1 (2017): 26-36.

16. Hu, Ming Chang, et al. "Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease." *Journal of the American Society of Nephrology* 22.1 (2011): 124-136.
17. Pai, Ashwini S., and Cecilia M. Giachelli. "Matrix remodeling in vascular calcification associated with chronic kidney disease." *Journal of the American Society of Nephrology* 21.10 (2010): 1637-1640.
18. Kendrick, Jessica, and Michel Chonchol. "The role of phosphorus in the development and progression of vascular calcification." *American Journal of Kidney Diseases* 58.5 (2011): 826-834.
19. Valcheva, Petya, et al. "Lack of vitamin D receptor causes stress-induced premature senescence in vascular smooth muscle cells through enhanced local angiotensin-II signals." *Atherosclerosis* 235.2 (2014): 247-255.
20. Torremadé, Noelia, et al. "Vascular Calcification Induced by Chronic Kidney Disease Is Mediated by an Increase of 1 α -Hydroxylase Expression in Vascular Smooth Muscle Cells." *Journal of Bone and Mineral Research* 31.10 (2016): 1865-1876.
21. Alesutan, Ioana, et al. "Involvement of vascular aldosterone synthase in phosphate-induced osteogenic transformation of vascular smooth muscle cells." *Scientific reports* 7.1 (2017): 1-15.
22. Mokaš, Sophie, et al. "Hypoxia-inducible factor-1 plays a role in phosphate-induced vascular smooth muscle cell calcification." *Kidney international* 90.3 (2016): 598-609.
23. Crouthamel, Matthew H., et al. "Sodium-dependent phosphate cotransporters and phosphate-induced calcification of vascular smooth muscle cells: redundant roles for PiT-1 and PiT-2." *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 33.11 (2013): 2625-2632.
24. de Oca, Addy Montes, et al. "High-phosphate-induced calcification is related to SM22 α promoter methylation in vascular smooth muscle cells." *Journal of Bone and Mineral Research* 25.9 (2010): 1996-2005.
25. Mary, Aurélien, et al. "Calcitriol prevents in vitro vascular smooth muscle cell mineralization by regulating calcium-sensing receptor expression." *Endocrinology* 156.6 (2015): 1965-1974.
26. Kwan, Bonnie CH, et al. "Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease." *Journal of the American Society of Nephrology* 18.4 (2007): 1246-1261.
27. Florens, Nans, et al. "Modified lipids and lipoproteins in chronic kidney disease: a new class of uremic toxins." *Toxins* 8.12 (2016): 376.
28. Reiss, Allison B., et al. "Cholesterol metabolism in CKD." *American Journal of Kidney Diseases* 66.6 (2015): 1071-1082.
29. Keane, William F., Joanne E. Tomassini, and David R. Neff. "Lipid abnormalities in patients with chronic kidney disease: implications for the pathophysiology of atherosclerosis." *Journal of atherosclerosis and thrombosis* (2012): 12849.
30. Betriu, Angels, et al. "Prevalence of subclinical atheromatosis and associated risk factors in chronic kidney disease: the NEFRONA study." *Nephrology Dialysis Transplantation* 29.7 (2014): 1415-1422.
31. Tonelli, Marcello, et al. "Association between LDL-C and risk of myocardial infarction in CKD." *Journal of the American Society of Nephrology* 24.6 (2013): 979-986.

32. Bermudez-Lopez, Marcelino, et al. "An in-depth analysis shows a hidden atherogenic lipoprotein profile in non-diabetic chronic kidney disease patients." *Expert opinion on therapeutic targets* 23.7 (2019): 619-630.
33. Bermúdez-López, Marcelino, et al. "New perspectives on CKD-induced dyslipidemia." *Expert opinion on therapeutic targets* 21.10 (2017): 967-976.
34. Speer, Thimoteus, Stephen Zewinger, and Danilo Fliser. "Uraemic dyslipidaemia revisited: role of high-density lipoprotein." *Nephrology Dialysis Transplantation* 28.10 (2013): 2456-2463.
35. Ferro, Charles J., et al. "Lipid management in patients with chronic kidney disease." *Nature Reviews Nephrology* 14.12 (2018): 727-749.
36. Hopewell, Jemma C., Richard Haynes, and Colin Baigent. "The role of lipoprotein (a) in chronic kidney disease." *Journal of lipid research* 59.4 (2018): 577-585.
37. Swaminathan, Sundararaman, and Sudhir V. Shah. "Novel inflammatory mechanisms of accelerated atherosclerosis in kidney disease." *Kidney international* 80.5 (2011): 453-463.
38. Menon, Vandana, and Mark J. Sarnak. "The epidemiology of chronic kidney disease stages 1 to 4 and cardiovascular disease: a high-risk combination." *American journal of kidney diseases* 45.1 (2005): 223-232.
39. Castillo-Rodríguez, Esmeralda, et al. "Inflammatory cytokines as uremic toxins: "Ni son todos los que estan, ni estan todos los que son". " *Toxins* 9.4 (2017): 114.
40. Zoccali, Carmine, et al. "The systemic nature of CKD." *Nature Reviews Nephrology* 13.6 (2017): 344.
41. Zimmermann, Josef, et al. "Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients." *Kidney international* 55.2 (1999): 648-658.
42. Porązko, Tomasz, et al. "IL-18 is involved in vascular injury in end-stage renal disease patients." *Nephrology Dialysis Transplantation* 24.2 (2009): 589-596.
43. Kalantar-Zadeh, Kamyar, Marie-Luise Brennan, and Stanley L. Hazen. "Serum myeloperoxidase and mortality in maintenance hemodialysis patients." *American Journal of Kidney Diseases* 48.1 (2006): 59-68.
44. Merino, Ana, et al. "Senescent CD14⁺ CD16⁺ monocytes exhibit proinflammatory and proatherosclerotic activity." *The Journal of Immunology* 186.3 (2011): 1809-1815.
45. Tehrani DM, Gardin JM, Yanez D, Hirsch CH, Lloyd-Jones DM, Stein PK, Wong ND. Impact of inflammatory biomarkers on relation of high density lipoprotein-cholesterol with incident coronary heart disease: Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis*. 2013; 231:246–251.
46. Nadra I, Mason JC, Philippidis P, Florey O, Smythe CD, McCarthy GM, Landis RC, Haskard DO. Proinflammatory activation of macrophages by basic calcium phosphate crystals via protein kinase C and MAP kinase pathways: a vicious cycle of inflammation and arterial calcification? *Circ Res*. 2005; 96:1248–1256.
47. Chang MC, Chang HH, Chan CP, Yeung SY, Hsien HC, Lin BR, Yeh CY, Tseng WY, Tseng SK, Jeng JH. p-Cresol affects reactive oxygen species generation, cell cycle arrest, cytotoxicity and inflammation/atherosclerosis-related modulators production in endothelial cells and mononuclear cells. *PLoS One*. 2014; 9:e114446.

48. Adesso S, Popolo A, Bianco G, Sorrentino R, Pinto A, Autore G, Marzocco S. The uremic toxin indoxyl sulphate enhances macrophage response to LPS. *PLoS One*. 2013; 8:e76778.
49. Schepers E, Meert N, Glorieux G, Goeman J, Van der Eycken J, Vanholder R. P-cresylsulphate, the main *in vivo* metabolite of p-cresol, activates leucocyte free radical production. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22:592–596.
50. Poveda J, Sanchez-Niño MD, Glorieux G, Sanz AB, Egido J, Vanholder R, Ortiz A. p-cresyl sulphate has pro-inflammatory and cytotoxic actions on human proximal tubular epithelial cells. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29:56–64.
51. Jing YJ, Ni JW, Ding FH, Fang YH, Wang XQ, Wang HB, Chen XN, Chen N, Zhan WW, Lu Let al.. p-Cresyl sulfate is associated with carotid arteriosclerosis in hemodialysis patients and promotes atherogenesis in apoE^{-/-} mice. *Kidney Int*. 2016; 89:439–449.
52. Ito S, Osaka M, Higuchi Y, Nishijima F, Ishii H, Yoshida M. Indoxyl sulfate induces leukocyte-endothelial interactions through up-regulation of E-selectin. *J Biol Chem*. 2010; 285:38869–38875.
53. Ramírez R, Carracedo J, Merino A, Soriano S, Ojeda R, Alvarez-Lara MA, Martín-Malo A, Aljama P. CD14⁺CD16⁺ monocytes from chronic kidney disease patients exhibit increased adhesion ability to endothelial cells. *Contrib Nephrol*. 2011; 171:57–61.
54. Zhang Y, Leung DY, Richers BN, Liu Y, Remigio LK, Riches DW, Goleva E. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *J Immunol*. 2012; 188:2127–2135.
55. Sanchez-Niño MD, Bozic M, Córdoba-Lanús E, Valcheva P, Gracia O, Ibarz M, Fernandez E, Navarro-Gonzalez JF, Ortiz A, Valdivielso JM. Beyond proteinuria: VDR activation reduces renal inflammation in experimental diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012; 302:F647–F657.
56. Carracedo J, Buendía P, Merino A, Madueño JA, Peralbo E, Ortiz A, Martín-Malo A, Aljama P, Rodríguez M, Ramírez R. Klotho modulates the stress response in human senescent endothelial cells. *Mech Ageing Dev*. 2012; 133:647–654.
57. Sedelnikova OA, Redon CE, Dickey JS, Nakamura AJ, Georgakilas AG, Bonner WM. Role of oxidatively induced DNA lesions in human pathogenesis. *Mutat Res*. 2010; 704:152–159.
58. Schumacher B, Garinis GA, Hoeijmakers JH. Age to survive: DNA damage and aging. *Trends Genet*. 2008; 24:77–85.
59. Stenvinkel P, Luttrupp K, McGuinness D, Witasp A, Qureshi AR, Wernerson A, Nordfors L, Schalling M, Ripsweden J, Wennberg Let al.. CDKN2A/p16INK4a expression is associated with vascular progeria in chronic kidney disease. *Aging (Albany NY)*. 2017; 9:494–507.
60. Sanchis P, Ho CY, Liu Y, Beltran LE, Ahmad S, Jacob AP, Furmanik M, Laycock J, Long DA, Shroff Ret al.. Arterial “inflammaging” drives vascular calcification in children on dialysis. *Kidney Int*. 2019; 95:958–972.
61. Dusso A, Colombo MI, Shanahan CM. Not all vascular smooth muscle cell exosomes calcify equally in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018; 93:298–301.
62. Dincer N, Dagal T, Afsar B, Covic A, Ortiz A, Kanbay M. The effect of chronic kidney disease on lipid metabolism. *Int Urol Nephrol*. 2019; 51:265–277.

63. Ortiz A, Fernandez-Fernandez B. Humble kidneys predict mighty heart troubles. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3:489–491.
64. Navarro-González JF, Sánchez-Niño MD, Donate-Correa J, Martín-Núñez E, Ferri C, Pérez-Delgado N, Górriz JL, Martínez-Castelao A, Ortiz A, Mora-Fernández C. Effects of pentoxifylline on soluble klotho concentrations and renal tubular cell expression in diabetic kidney disease. *Diabetes Care.* 2018; 41:1817–1820.
65. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000;407:233–41.
66. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. The road ahead. *Cell* 2001;104:503–16.
67. Lusis AJ, Mar P, Pujakanta P. Genetics of atherosclerosis. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2004;5:189–218.
68. Li AC, Glass CK. The macrophage foam cell as a target for therapeutic intervention. *Nat Med* 2002;8:1235–42.
69. Shashkin P, Draguler B, Ley K. Macrophage differentiation to foam cells. *Curr Pharm Res* 2005;11:3061–72.
70. Choudhury RP, Lee JM, Greaves DR. Mechanisms of disease: macrophage-derived foam cells emerging as therapeutic targets in atherosclerosis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:309–15.
71. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–26.
72. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868–74.
73. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685–95.
74. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2006;83:4565–605.
75. Mehra VC, Ramgolam VS, Bender JR. Cytokines and cardiovascular disease. *J Leukoc Biol* 2005;78:805–18.
76. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev* 2006;86:515–81.
77. Sheikine YA, Hansson GK. Chemokines as potential therapeutic targets in atherosclerosis. *Curr Drug Targets* 2006;7:13–27.
78. Daugherty A, Webb NR, Rateri DL, King VL. Thematic review series: the immune system and atherogenesis. Cytokine regulation of macrophage function. *J Lipid Res* 2005;46:1812–22.
79. Harvey EJ, Ramji DP. Interferon- γ and atherosclerosis: pro- or anti- atherogenic? *Cardiovasc Res* 2005;67:11–20.
80. Massagué J. TGF- β signal transduction. *Annu Rev Biochem* 1998;67:753–91.
81. Massagué J. How cells read TGF- β signals. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2000;1:169–78.
82. Shi Y, Massagué J. Mechanisms of TGF- β signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell* 2003;113:685–700.
83. de Caestecker M. The transforming growth factor- β superfamily of receptors. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004;15:1–11.
84. Li MO, Wan YY, Sanjabi S, Robertson AK, Flavell RA. Transforming growth factor- β regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol* 2006;24:99–146.

85. Bertolino P, Deckers M, Lebrin F, ten Dijke P. Transforming growth factor-*b* signal transduction in angiogenesis and vascular disorders. *Chest* 2005;128:5855–905.
86. Kim IY, Kim MM, Kim SJ. Transforming growth factor-*b*: biology and clinical relevance. *J Biochem Mol Biol* 2005;38:1–8.
87. Clark DA, Coker R. Transforming growth factor-*b* (TGF-*b*). *Int J Biochem Cell Biol* 1998;30:293–8.
88. Lawrence DA. Latent-TGF-*b*: an overview. *Mol Cell Biochem* 2001;219:163–70.
89. Annes JP, Munger JS, Rifkin DB. Making sense of latent TGF-*b* activation. *J Cell Sci* 2003;116:217–24.
90. Todorovic V, Jurukovski V, Chen Y, Fontana L, Dabovic B, Rifkin DB. Latent TGF-*b* binding proteins. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37:38–41.
91. Rifkin DB. Latent transforming growth factor-*b* (TGF-*b*) binding proteins: orchestrators of TGF-*b* availability. *J Biol Chem* 2005;280: 7409–12.
92. Massagué J. The transforming growth factor-*b* family. *Annu Rev Cell Biol* 1990;6:597–641.
93. Kim SJ, Romeo D, Yoo YD, Park K. Transforming growth factor-*b*: expression in normal and pathological conditions. *Horm Res* 1994;42:5–8.
94. Kim SJ, Angel P, Lafyatis R, Hattori K, Kim KY, Sporn MB, et al. Autoinduction of transforming growth factor *b*1 is mediated by the AP-1 complex. *Mol Cell Biol* 1990;10:1492–7.
95. Sakamoto Y, Miyazaki A, Tamagawa H, Wang GP, Horiuchi S. Specific interaction of oxidized low-density lipoprotein with thrombospondin-1 inhibits transforming growth factor-*b* from its activation. *Atherosclerosis* 2005;183:85–93.
96. Kojima S, Harpel PC, Rifkin DB. Lipoprotein (a) inhibits the generation of transforming growth factor *b*: an endogenous inhibitor of smooth muscle cell migration. *J Cell Biol* 1991;13:1439–45.
97. Grainger DJ, Byrne CD, Witchell CM, Metcalfe JC. Transforming growth factor *b* is sequestered into an inactive pool by lipoproteins. *J Lipid Res* 1997;38:2344–52.
98. Kalinina N, Agrotis A, Antropova Y, Ilyinskaya O, Smirnov V, Tararak E, et al. Smad expression in human atherosclerotic lesions: evidence for impaired TGF-*b*/Smad signaling in smooth muscle cells of fibrofatty lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1391–6.
99. Brogi E, Wu T, Namiki A, Isner JM. Indirect angiogenic cytokines upregulate VEGF and bFGF gene expression in vascular smooth muscle cells, whereas hypoxia upregulates VEGF expression only. *Circulation* 1994;90:649–52.
100. Feinberg MW, Shimizu K, Lebedeva M, Haspel R, Takayama K, Chen Z, et al. Essential role for Smad3 in regulating MCP-1 expression and vascular inflammation. *Circ Res* 2004;94:601–8.
101. Maeda H, Kuwahara H, Ichimura Y, Ohtsuki M, Kurakata S, Shiraishi A. TGF-*b* enhances macrophage ability to promote IL-10 in normal and tumor-bearing mice. *J Immunol* 1995;155:4926–32.
102. DiChiara MR, Kiely JM, Gimbrone Jr MA, Lee ME, Perrella MA, Topper JN. Inhibition of E-selectin gene expression by transforming growth factor *b* in endothelial cells involves coactivator integration of Smad and nuclear factor κ B-mediated signals. *J Exp Med* 2000;192:695–704.

103. van Royen N, Hoefler I, Buschmann I, Heil M, Kostin S, Deindl E, et al. Exogenous application of transforming growth factor *b1* stimulates arteriogenesis in the peripheral circulation. *FASEB J* 2002;16:432–4.
104. Feinberg MW, Cao Z, Wara AK, Lebedeva MA, Senbanerjee S, Jain MK. Kruppel-like factor 4 is a mediator of proinflammatory signaling in macrophages. *J Biol Chem* 2005;280:38247–58.
105. Arghmann CA, Van Den Diepstraten CH, Sawyez CG, Edwards JY, Hegele RA, Wolfe BM, et al. Transforming growth factor-*b1* inhibits macrophage cholesterol ester accumulation induced by native and oxidized VLDL remnants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21: 2011–8.
106. Minami M, Kume N, Kataoka H, Morimoto M, Hayashida K, Sawamura T, et al. Transforming growth factor-*b(1)* increases the expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;272:357–61.
107. Irvine SA, Foka P, Rogers SA, Mead JR, Ramji DP. A critical role for the Sp1-binding sites in the transforming growth factor-*b*-mediated inhibition of lipoprotein lipase gene expression in macrophages. *Nucl Acids Res* 2005;33:1423–34.
108. Tsunawaki S, Sporn M, Ding A, Nathan C. Deactivation of macrophages by transforming growth factor-*b*. *Nature* 1998;334:260–2.
109. Chin BY, Petrache I, Choi AM, Choi ME. Transforming growth factor-*b1* rescues serum deprivation-induced apoptosis via the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway in macrophages. *J Biol Chem* 1999;274:11362–8.
110. Wahl SM, Allen JB, Weeks BS, Wong HL, Klotman PE. Transforming growth factor *b* enhances integrin expression and type IV collagenase secretion in human monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:4577–81.
111. Geissmann F, Prost C, Monnet J-P, Dy M, Brousse N, Hermine O. Transforming growth factor-*b1*, in the presence of granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and interleukin 4, induces differentiation of human peripheral blood monocytes into dendritic Langerhans cells. *J Exp Med* 1998;187:961–6.
112. Kalinina N, Agrotis A, Tararak E, Antropova Y, Kanellakis P, Ilyinskaya O, et al. Cytochrome b558-dependent NAD(P)H oxidase-phox units in smooth muscle and macrophages of atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:2037–43.
113. Greenow K, Pearce NJ, Ramji DP. The key role of apolipoprotein E in atherosclerosis. *J Mol Med* 2005;83:329–42.
114. Oram JF, Heinecke JW. ATP-binding cassette transporter A1: a cell cholesterol exporter that protects against cardiovascular disease. *Physiol Rev* 2005;85:1343–72.
115. Marcil M, Brooks-Wilson A, Clee SM, Roomp K, Zhang LH, Yu L, et al. Mutations in the ABC1 gene in familial HDL deficiency with defective cholesterol efflux. *Lancet* 1999;354:1341–6.
116. Eck MV, Bos ST, Kaminsky WE, Orso E, Rothe G, Twisk J, et al. Leukocyte ABCA1 controls susceptibility to atherosclerosis and macrophage recruitment into tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:6298–703.
117. Owens GK, Kumar MS, Wamhoff BR. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell

- differentiation in development and disease. *Physiol Rev* 2004;84:767–801.
118. Zampetaki A, Zhang Z, Hu Y, Xu Q. Biomechanical stress induces IL-6 expression in smooth muscle cells via Ras/Rac1-p38 MAPK- NF- κ B signaling pathways. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:2946–54.
 119. Little PJ, Tannock L, Olin KL, Chait A, Wight TN. Proteoglycans synthesized by arterial smooth muscle cells in the presence of transforming growth factor-*b1* exhibit increased binding to LDLs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:55–60.
 120. Kirschenlohr HL, Metcalfe JC, Weissberg PL, Grainger DJ. Proliferation of human aortic vascular smooth muscle cells in culture is modulated by active TGF-*b*. *Cardiovasc Res* 1995;29:848–55.
 121. Stouffer GA, Owens GK. TGF-*b* promotes proliferation of cultured SMC via both PDGF-AA-dependent and PDGF-AA-independent mechanisms. *J Clin Invest* 1994;93:2048–55.
 122. Kanzaki T, Tamura K, Takahashi K, Saito Y, Akikusa B, Oohashi H, et al. *In vivo* effect of TGF-*b1*. Enhanced intimal thickening by administration of TGF-*b1* in rabbit arteries injured with a balloon catheter. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1951–7.
 123. Cipollone F, Fazia M, Mincione G, Iezzi A, Pini B, Cuccurullo C, et al. Increased expression of transforming growth factor-*b1* as a stabilizing factor in human atherosclerotic plaques. *Stroke* 2004;35: 2253–7.
 124. Cybulsky MI, Gimbrone MJ. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 1991;251:788–91.
 125. Chen CC, Manning AM. TGF-*b1*, IL-10 and IL-4 differentially modulate the cytokine-induced expression of IL-6 and IL-8 in human endothelial cells. *Cytokine* 1996;8:58–65.
 126. Manganini M, Maier JA. Transforming growth factor *b2* inhibition of hepatocyte growth factor-induced endothelial proliferation and migration. *Oncogene* 2000;19:123–33.
 127. Grainger DJ, Mosedale DE, Metcalfe JC, Bottinger EP. Dietary fat and reduced levels of TGF-*b1* act synergistically to promote activation of the vascular endothelium and formation of lipid lesions. *J Cell Sci* 2000;113:2355–61.
 128. Kremen J, Dolinkova M, Krajickova J, Blaha J, Anderlova K, Lacinova Z, Haluzikova D, Bosanska L, Vokurka M, Svacina S, Haluzik M. Increased subcutaneous and epicardial adipose tissue production of proinflammatory cytokines in cardiac surgery patients: possible role in postoperative insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 4620-4627.
 129. Reddan DN, Klassen PS, Szczech LA, Coladonato JA, O'Shea S, Owen WF Jr, Lowrie EG. White blood cells as a novel mortality predictor in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18: 1167-1173.
 130. Turkmen K, Ozbek O, Kayikcioğlu H, Kayrak M, Solak Y, Nayman A, Anil M, Babur H, Tonbul HZ. The relationship between epicardial adipose tissue and coronary artery calcification in peritoneal dialysis patients. *Cardiorenal Med.* 2012; 2: 43-51.
 131. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M, Heimbürger O, Cederholm T, Girndt M. IL-10, IL-6, and TNF- α : central factors in the altered cytokine network of uremia--the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int.* 2005; 67: 1216-1233.

132. Stenvinkel P. Malnutrition and chronic inflammation as risk factors for cardiovascular disease in chronic renal failure. *Blood Purif.* 2001; 19: 143-151.
133. Turkmen K, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Erdur FM, Tonbul HZ. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and vascular calcification in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int.* 2014; 18: 47-53.
134. Erturk M, Cakmak HA, Surgit O, Celik O, Aksu HU, Akgul O, Gurdogan M, Bulut U, Ozalp B, Akbay E, Yildirim A. Predictive value of elevated neutrophil to lymphocyte ratio for long-term cardiovascular mortality in peripheral arterial occlusive disease. *J Cardiol.* 2014; 64: 371-376.
135. Kannel WB, Anderson K, Wilson PW. White blood cell count and cardiovascular disease. Insights from the Framingham Study. *JAMA.* 1992; 267: 1253-1256.
136. Friedman GD, Tekawa I, Grimm RH, Manolio T, Shannon SG, Sidney S. The leucocyte count: correlates and relationship to coronary risk factors: the CARDIA study. *Int J Epidemiol.* 1990; 19: 889-893.
137. Gurm HS, Bhatt DL, Lincoff AM, Tcheng JE, Kereiakes DJ, Kleiman NS, Jia G, Topol EJ. Impact of preprocedural white blood cell count on long term mortality after percutaneous coronary intervention: insights from the EPIC, EPILOG, and EPISTENT trials. *Heart.* 2003; 89: 1200-1204.
138. Weijenberg MP, Feskens EJ, Kromhout D. White blood cell count and the risk of coronary heart disease and all-cause mortality in elderly men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996; 16: 499-503.
139. Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, Matrai A, Dormandy JA. Leukocytes and the risk of ischemic diseases. *JAMA.* 1987; 257: 2318-2324.
140. Arruda-Olson AM, Reeder GS, Bell MR, Weston SA, Roger VL. Neutrophilia predicts death and heart failure after myocardial infarction: a community-based study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009; 2: 656-662.
141. Rudiger A, Burckhardt OA, Harpes P, Müller SA, Follath F. The relative lymphocyte count on hospital admission is a risk factor for long-term mortality in patients with acute heart failure. *Am J Emerg Med.* 2006; 24: 451-454.
142. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Jhangri GS, Curhan G; Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Biomarkers of inflammation and progression of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005; 68: 237-245.
143. Bash LD, Erlinger TP, Coresh J, Marsh-Manzi J, Folsom AR, Astor BC. Inflammation, hemostasis, and the risk of kidney function decline in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53: 596-605.
144. Rees AJ. The role of infiltrating leukocytes in progressive renal disease: implications for therapy. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006; 2: 348-349.
145. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2008; 102: 653-657.
146. Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L, Santas E, Merlos P, Rumiz E, Darmofal H, Heatta AM, Llàcer A. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2008; 101: 747-

147. Turkmen K, Tonbul HZ, Toker A, Gaipov A, Erdur FM, Cicekler H, Anil M, Ozbek O, Selcuk NY, Yeksan M, Turk S. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and inflammation in end-stage renal disease patients. *Ren Fail.* 2012; 34: 155-159.
148. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, Renlund DG, Muhlestein JB; Intermountain Heart Collaborative Study Group. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 1638-1643.
149. Sunbul M, Gerin F, Durmus E, Kivrak T, Sari I, Tigen K, Cincin A. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2014; 36: 217-221.
150. Açar G, Kalkan ME, Avci A, Alizade E, Tabakci MM, Toprak C, Özkan B, Alici G, Esen AM. The relation of platelet-lymphocyte ratio and coronary collateral circulation in patients with stable angina pectoris and chronic total occlusion. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015; 21: 462-468.
151. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, Eller P, Rief P, Hackl G, Pilger E, Brodmann M. Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *PLoS ONE.* 2013; 8: e67688
152. Ugur M, Gul M, Bozbay M, Cicek G, Uyarel H, Koroglu B, Uluganyan M, Aslan S, Tusun E, Surgit O, Akkaya E, Eren M. The relationship between platelet to lymphocyte ratio and the clinical outcomes in ST elevation myocardial infarction underwent primary coronary intervention. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014; 25: 806-811.
153. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi HJ, Park KJ, Roh MS, Kim SG, Kim HJ, Lee JH. Clinical significance of preoperative neutrophillymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers.* 2012; 17: 216-222.
154. Akkaya E, Gul M, Ugur M. Platelet to lymphocyte ratio: a simple and valuable prognostic marker for acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2014; 177: 597-598.
155. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO III, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor FCenters for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003; 107: 499-511.
156. Bobik A, Agrotis A, Kanellakis P. et al. Distinct patterns of transforming growth factor- β isoform and receptor expression in human atherosclerotic lesions. Colocalization implicates TGF- β in fibrofatty lesion development. *Circulation.* 1999;99(22):2883-91.
157. Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P. et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis.* 1999;145(1):33-43.
158. Kalinina N, Agrotis A, Antropova Y. et al. Smad expression in human atherosclerotic lesions: evidence for impaired TGF- β /Smad signaling in smooth muscle cells of fibrofatty lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(8):1391-6.

159. Grainger DJ. Transforming growth factor β and atherosclerosis: so far, so good for the protective cytokine hypothesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(3):399–404.
160. Dabek J, Mazurek U, Gasior Z. et al. Transcriptional activity of genes encoding Transforming Growth Factor β and its receptors in peripheral blood mononuclear cells from patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol.* 2006;111(2):275–9.
161. Mallat Z, Tedgui A. The role of transforming growth factor β in atherosclerosis: novel insights and future perspectives. *Curr Opin Lipidol.* 2002;13(5):523–9.
162. Borkowski P, Robinson MJ, Kusiak JW. et al. Studies on TGF- β 1 gene expression in the intima of the human aorta in regions with high and low probability of developing atherosclerotic lesions. *Mod Pathol.* 1995;8(5):478–82.
163. Grainger DJ, Kemp PR, Metcalfe JC. et al. The serum concentration of active transforming growth factor- β is severely depressed in advanced atherosclerosis. *Nat Med.* 1995;1(1):74–9.
164. Hering S, Jost C, Schulz H. et al. Circulating transforming growth factor β 1 (TGF β 1) is elevated by extensive exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2002;86(5):406–10.
165. Stefoni, Sergio, et al. "Low TGF- β 1 serum levels are a risk factor for atherosclerosis disease in ESRD patients." *Kidney international* 61.1 (2002): 324-335.
166. Negishi M, Lu D, Zhang YQ. et al. Upregulatory expression of furin and transforming growth factor- β by fluid shear stress in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(5):785–90.
167. Leonarduzzi G, Sevanian A, Sottero B. et al. Up-regulation of the fibrogenic cytokine TGF- β 1 by oxysterols: a mechanistic link between cholesterol and atherosclerosis. *FASEB J.* 2001;15(9):1619–21.
168. Siegert A, Ritz E, Orth S. et al. Differential regulation of transforming growth factor receptors by angiotensin II and transforming growth factor- β 1 in vascular smooth muscle. *J Mol Med (Berl)* 1999;77(5):437–45.
169. Redondo S, Santos-Gallego CG, Ganado P. et al. Acetylsalicylic acid inhibits cell proliferation by involving transforming growth factor- β *Circulation.* 2003;107(4):626–9.
170. Panutsopoulos D, Papalambros E, Sigala F. et al. Protein and mRNA expression levels of VEGF-A and TGF- β 1 in different types of human coronary atherosclerotic lesions. *Int J Mol Med.* 2005;15(4):603–10.
171. Wang XL, Liu SX, Wilcken DE. Circulating transforming growth factor β 1 and coronary artery disease. *Cardiovasc Res.* 1997;34(2):404–10.
172. Ayari, Hanène. "Translational Medicine." (2014).
173. Toma, Ian, and Timothy A. McCaffrey. "Transforming growth factor- β and atherosclerosis: interwoven atherogenic and atheroprotective aspects." *Cell and tissue research* 347.1 (2012): 155-175.
174. Moss, Mary E., and Iris Z. Jaffe. "Mineralocorticoid receptors in the pathophysiology of vascular inflammation and atherosclerosis." *Frontiers in endocrinology* 6 (2015): 153.
175. Buonafina, Mathieu, Benjamin Bonnard, and Frédéric Jaisser. "Mineralocorticoid receptor and cardiovascular disease." *American journal of hypertension* 31.11 (2018): 1165-1174.

HASTALAR	YAŞ	CİNSİYET	GRUP	DM	KVH	CRP	Nötrofil/Lenfosit ORANI	Trombosit/Lenfosit ORANI	HDL	FERRİTİN	PTH	KALSIYUM	Egfr	LDL	TOTAL KOLESTEROL	TG	TGF B1
						mg/dL	/m ³	/m ³	mg/dL	ng/mL	pg/mL	Mg/dL	ml/dk/1.73m ²	Mg/dL	Mg/dL	Mg/dL	ng/L
A.A	58	E	2	-	-	58,3	7,5/1,45	272,4/1,45	25	788,5	118,3	8,3	11,95	74	127,3	138,2	90,2
A.P.	60	E	1	+	+	17,78	7,4/2,2	237,8/2,2	34,9	190,4	408,9	8,2	7,8	47,9	102,1	96,2	110,5
A.Y.	63	E	1	+	+	19,3	4,6/1,2	462,8/1,2	34	403,4	178	8,3	10,4	84,08	158,6	202,5	20,6
A.D. Ö.	59	E	1	+	+	1,6	4,1/1,2	137,4/1,2	28	399,5	298,1	4	9,5	137,2	159	193,9	106
A.F.	64	E	1	+	+	2,96	4,65/1,7	177,8/1,7	32,7	381,3	160,9	8,5	8,7	94,4	157,5	184,5	47,3
A.Ö.	70	E	4	-	+	11,9	3,56/1,3	184,8/1,3	41,5	197,7	122,3	8,0	10,05	75,3	142,2	190	139,9
A.B.	72	K	1	+	+	13,5	3,65/2,3	218,3/2,3	37,9	572,9	414,5	9,0	6,3	100,8	163,7	124,4	22,5
A.K.	51	K	2	-	-	26,7	3,8/1,8	282,5/1,8	47,7	676,6	414,5	8,9	4,2	177,6	264,9	298,3	2257
B.T.	19	K	2	-	-	18,6	2,8/1,4	116,8/1,4	41,2	1111	2567	8,7	8,6	80,05	144,6	141,3	430,5
B.G.	16	K	2	-	-	21,5	2,1/1,05	95,5/1,05	53,3	495,1	618,2	9,1	8,2	73,2	142	122,5	53,8
B.D.	43	E	4	-	+	1,51	4,7/1,3	173,8/1,3	40,3	469,4	608,8	9,3	4,6	83,3	153,1	169,1	97,5
C.Y.	69	E	4	-	+	8,86	5,7/1,7	127/1,7	39,3	645	242	9	6,2	99,1	159,3	104,2	14,4
E.K.	75	K	3	+	-	3,1	2,73/1,26	204,6/1,26	61,2	558,9	166,3	9,3	11,2	126,8	206,5	87,5	65,9
E.O.	71	K	4	-	+	36,05	4,03/1,6	277,8/1,6	40,1	438,8	30,7	9,4	6,4	96,9	164,5	132,2	204,5
E.S.	60	E	1	+	+	47,2	4,6/1,1	163/1,1	3,8	448,8	1010	8,9	5,9	61,9	117	64,5	9,2
E.Ö.	58	K	2	-	-	7,1	3,69/1,6	283,3/1,6	57,8	434,5	260,2	8,6	4,61	91,6	168,2	99,3	71,3
E.T.1	74	K	1	+	+	62,9	8,7/1,95	249,1/1,95	39,5	440,2	211,7	8,6	9,3	85,2	152,2	116,5	300,1
E.T.2	83	K	4	-	+	24	2,9/1,31	178,1/1,31	37,2	722,4	270,7	9,2	11,7	98,06	173,4	121,3	26,3
F.B.	65	K	4	-	+	3,24	4,3/1,41	221,7/1,41	65,2	696,8	501	9,1	6,1	102,6	181,7	92,3	8,5
F.Ç.	72	K	3	+	-	28,8	4,7/2,2	229,7/2,2	47,2	461,6	229,5	9,6	6,6	80,7	154,2	151,9	65,4
G.B.	53	K	1	+	+	50,3	6,6/1,2	307,1/1,2	31,3	407,8	287,3	8,7	8,2	96	157,3	149,8	427,8
H.T.	39	E	2	-	-	2	4,3/1,95	193,1/1,95	47	433,1	854,2	8,9	5,5	108,8	183,8	187,9	825,4
H.C.	59	K	1	+	+	42,5	4,8/2,1	356/2,1	49,7	649,3	250,5	9,3	10,5	100,6	190,5	175,8	546,8
H.D.	63	K	4	-	+	14,9	2,8/1,7	212,5/1,7	44,3	860,7	180,1	8,5	6,7	119,1	190,2	122,7	33,8
H.C.	90	K	4	-	+	16,4	8,4/2,56	283/2,56	53,9	415,2	240,6	8,4	10,9	58,8	130,8	103,9	1034
H.B.	62	E	3	+	-	7,6	6,05/	253,6/6	39	222,7	252,7	8,8	4,7	100	162,3	161	197,2

							2,1	,05							,1			
H.T.	55	E	2	-	-	1,19	6,1/2,07	215,4/2,07	35,9	558,4	284,2	9,1	7	83,8	158,5	226,5	273,9	
İ.İ.	22	E	2	-	-	23	4,1/1,1	145,1/1,1	43,9	438,1	128,8	9,1	5,4	58	129,8	139,6	173,1	
İ.P.	73	E	3	+	-	66,1	5,2/0,5	206/0,5	32,7	646,3	322,1	9,2	9	62,4	117,6	131,4	86,1	
İ.K.	62	E	2	-	-	8,8	3,8/2,1	238/2,1	27,5	317,8	123,6	8,8	7,2	65,9	121,3	98,5	94,5	
J.A.M	49	E	1	+	+	2,1	5,6/1,1	240,4/1,1	31,5	415,4	401,1	9,2	5,7	63,2	113,2	103,3	39,8	
K.G.	57	E	1	+	+	8	5,6/1,3	225,4/1,3	35	449,7	262,4	7,5	7,1	86,4	151,8	182,9	71,8	
M.S.	47	K	4	-	+	3	4,2/1,76	244,3/1,76	36,4	455,3	375,8	9,6	4	54,6	122,9	170,3	210,4	
M.K.	62	E	3	+	-	2,3	6,8/1,9	306,8/1,9	35,1	346,4	350,9	8	7,1	113	175,6	137,4	10,3	
M.B.	50	E	3	+	-	50,7	5,05/3	278,2/3	33,5	516,4	375,1	8,5	7,9	91,5	156,4	156,5	319,1	
M.K.	75	E	1	+	+	10,1	2,6/1,3	220,4/1,3	37,4	478,9	348	8,6	5	32,2	83,9	71,3	272,8	
M.Y.	71	E	1	+	+	12,6	3,3/1,3	189,2/1,3	33,7	434,6	295,6	9,3	8,9	106,1	166,9	161,4	272,8	
A.K.	63	K	3	+	-	16,9	3,6/1,3	217,3/1,3	33,7	917,8	240,3	8,9	8,5	93,9	154,4	123,9	17,3	
M.G.	63	K	2	-	-	1,3	3,7/1,9	184,6/1,9	53,2	588,8	950,5	9,3	7,1	117,5	200,4	102,6	179,9	
M.Y.	80	K	1	+	+	27,4	9,4/1,3	268,4/1,3	21,6	950,8	139,6	9,6	7,3	120,1	183,7	377,7	179,4	
M.H.	72	E	3	+	-	6,8	4,1/1,9	242,7/1,9	32,,9	959,3	123	9,3	11,6	112,2	190,3	226,3	177,8	
M.F.	48	K	2	-	-	18,2	5/0,9	192/0,9	30,4	2482	336,4	8,8	7,22	68,39	120,5	108,3	8,5	
M.D.	63	E	1	+	+	20,8	4,3/1,8	183,1/1,8	32	322	615	9,8	7,1	88,5	149,4	158,7	1051	
M.G.	76	E	1	+	+	2,17	3,5/1,8	223,2/1,8	34,4	563,4	104,9	8,9	8,9	119,5	219,5	359,2	652,8	
M.K.	44	E	2	-	-	18,4	3,5/2,1	196,7/2,1	28,4	296,6	264	8,2	7,15	78,4	146,2	172	760,3	
M.O.	32	E	2	-	-	12,3	4,8/1	169,3/1	64,3	445,6	197	8,2	8,6	44	120,3	63,7	250,1	
M.U.	37	E	3	+	-	16,2	4,4/1,93	194,1/1,9	30,7	484,2	157,7	8,4	7,8	78,4	133,5	121,4	1249	
M.K.	75	E	1	+	+	43,7	5,4/1,2	194,8/1,2	42,7	401,4	154,1	8,2	11,8	86,6	153,7	121,7	95,5	
M.Y.	71	K	1	+	+	23,6	4,1/2,2	281,6/2,2	37,2	413,1	216,3	8,7	7,3	86,5	166,7	215,1	57,5	
N.G.	44	K	2	-	-	14,1	5,3/1,4	359,2/1,4	22,2	739,8	93,8	6,8	7,4	64,5	116,1	125,5	78,2	
N.S.	57	E	3	+	-	5,01	3,06/1,12	193,6/1,12	44,4	623,9	353,6	8,9	7,11	116,8	171,2	260,1	1221	
N.Ö.	70	K	1	+	+	7,9	3,02/1,5	419/1,5	56,4	453,3	771,6	9,4	7,3	102,3	178	121,1	1028	
N.G.	49	E	3	+	-	16,3	3,8/2,1	190,7/2,1	30,1	273,1	386,5	7,9	6,5	95,9	86,2	193,5	135,8	
Ö.Y.	37	E	2	-	-	6,1	5,7/2,1	247,1/2,1	46,3	341,3	662,8	9,1	5,9	96,1	176,6	170,9	1722	
P.Ş.	44	K	2	-	-	23,7	5,6/1,6	299/1,6	22,8	347,4	216,6	9,4	7,4	71,4	160,8	389,9	117,5	
S.B.	61	E	1	+	+	3,06	5,03/1,2	143,2/1,2	29,6	651,8	342,9	8,0	9	113,5	185,9	448,2	538,6	
S.B.	29	K	2	-	-	5,8	4,5/1,7	211,4/1,7	38,6	236,4	179,9	8,3	4,6	105,4	178,5	172,3	699,5	
S.M.K.	86	E	1	+	+	48,3	3,3/1,1	231,8/1,1	35,3	680,6	88,3	8,9	10,1	105,3	163,8	142,5	60,6	
S.A.	22	K	2	-	-	1,3	4,3/1,17	126,1/1,17	30,9	548,7	429,6	8,6	5,25	88,6	135,4	102,4	162,6	

Ş.O.	65	E	1	+	+	12,5	3,6/1,1	195,6/1,1	43	587,7	957,6	9,6	9,5	122,3	201,5	196	83,1
Ş.A.	65	K	1	+	+	11,4	4,9/2,2	176/2,2	40,6	451,8	14	9,2	5,8	97,8	175,6	186,1	824,4
Ş.T.	28	K	2	-	-	10,8	2/0,89	67,75/0,89	52,8	502,3	757,8	8,8	9,3	73,8	148,9	110,9	32,6
T.K.	49	K	4	-	+	6,9	3,6/1,5	237,1/1,5	36,7	171,5	320,8	8,3	6,4	108,8	98,7	173,2	440,6
T.Ö.	83	K	2	-	-	4,19	5,1/0,99	238,9/0,99	71,5	584,3	111,3	9,04	7,3	99,4	183,7	63,5	139,9
Y.Ö.	50	E	2	-	-	6,6	5,1/2,6	237,6/2,6	25,6	245	262,3	8,25	5,4	60,4	142,9	283,8	92,3
Z.M.	49	K	2	-	-	9,5	4,2/1,1	271,7/1,1	34,5	222,6	648,9	8,7	7,8	87,5	177,7	277,1	10,4
M.C.	83	K	3	+	-	34,9	6,3/1,5	225,2/1,5	54,7	593,9	149,7	8,2	10,2	91,6	148,3	155,5	48,4
A.C.	56	K	3	+	-	4	4,5/2,2	181,3/2,2	34,2	71,5	745,9	8,7	8,3	92,3	156,7	128,5	63,1
H.Y.	34	E	2	-	-	13,5	3,5/1,2	133,4/1,2	41	309,6	539,1	7,2	9,1	54,7	105,5	48,3	49,9
M.Ö.	82	K	3	+	-	38,4	7,6/2,8	284,6/2,8	29,1	681,4	419,7	8,3	7,1	85,4	202,2	380,8	33,4
M.T.	45	E	2	-	-	3,9	4,14/1,49	189,2/1,49	28,5	226,9	384,6	8,2	7,9	137,9	208,2	220,7	2685
G.K.	67	K	2	-	-	9,8	5,7/1,4	136,7/1,4	46,7	405,7	109	8,9	9,4	107,9	181,6	130,7	640,9
V.E.A.	16	E	2	-	-	9,9	4,8/2,89	239/2,89	67,4	287,2	218,5	9	10	77,4	180,1	175,9	417,8
D.Ö.	69	K	1	+	+	8,9	6,8/1,6	99,4/1,6	27,1	646	163,3	8,8	7,2	101,6	130,2	186,3	250,1
N.K.	54	E	1	+	+	19,8	4,9/1,1	247,3/1,1	32,7	613,1	235,8	8,2	7,6	69,5	148,1	229,2	61,8
H.H.C.	55	E	3	+	-	4,7	4,3/1,2	224,4/1,2	34,2	137,2	181,7	7,5	8,6	109,2	163,8	126,9	76,7
A.A.	71	E	1	+	+	7,7	6/1,69	146/1,69	24,9	702,5	230,7	8,8	5,6	80,2	144	194,4	22,3
A.D.	65	E	3	+	-	7,8	2,98/0,86	187,3/0,86	55	451,9	424,2	8,35	5,83	97,5	184	162	2372
Y.C.	54	K	3	+	-	28,5	5,5/1,15	192,5/1,15	57,8	474,1	1155	9,29	8,78	98	170	150	1197
H.Ö.	54	K	1	+	-	13,5	8,28/2,2	170,3/2,2	42,4	328,3	364,3	8,66	13,2	84	158,5	135,5	245,1
M.U.	53	E	2	-	-	8,7	5,96/1,27	248,8/1,27	42,3	436,6	205,1	8,51	7,39	98	170	150	57,2
M.N.	72	K	4	-	+	15,7	4,54/1,68	231,8/1,68	38,7	491,8	123,7	9,44	7,28	129	193	99	71,8
Z.Ş.	61	K	2	-	-	10,3	2,46/0,92	146,7/0,92	27,7	528,2	273,6	8,98	8,11	89,5	188,5	350,2	154,3
H.K.	50	K	2	-	-	11,2	5,74/1,27	255,3/1,27	28,5	559	580,4	8,96	7,52	131,5	202,5	214,5	2112
H.K.	56	E	3	+	-	20,1	3,84/1,78	178,7/1,78	23,3	546	567,3	8	7,17	98	170	150	169,9
M.Y.	83	E	4	-	+	32,6	4,05/2,24	222,3/2,24	28,3	696,6	231,2	8,73	6,86	102	155	180	77,2
M.Ç.	45	E	1	+	+	6,7	5,46/1,36	220/1,36	35,4	425,4	370,6	7,93	14,2	90	188	220	141,9
A.H.H.	73	E	3	+	-	6,66	3,59/1,13	170,5/1,13	33,8	524,3	298	8,06	5,49	58	111	86,6	60,1
S.Ü.	47	K	3	+	-	31,1	6,48/2,18	197,1/2,18	38,1	227,8	566,8	8	11,15	97,6	159,3	116	48,4
M.Y.	51	E	3	+	-	1,63	5,01/1,76	211,8/1,76	27,7	183,2	1141	9,06	5,52	70	140	201,6	216,9
A.Y.	57	E	1	+	+	18,5	4,7/1,16	219,3/1,16	34,3	1089	150,3	9,16	11,38	98	175	180	102,5
M.Ü.	74	E	3	+	-	41,3	6,43/1,07	211,2/1,07	34,6	511,7	165,5	8,03	11,51	90	182	220	30,2

C.O.	69	K	2	-	-	5,46	3,7/1,13	150,1/1,13	34,1	627,6	483,4	8,96	7,83	98	170	155	74,3
K.T.	43	E	2	-	-	22,75	4,07/1,21	161,1/1,21	30,3	719,3	432,9	8,52	5,15	107,5	188,5	253,5	60,1
D.K.	77	K	2	-	-	6,28	3,32/1,01	157,6/1,01	29,6	521,7	668,7	8,9	5,88	173	268,3	315,6	833,8
G.U.	58	K	2	-	-	18,86	4,77/1,96	192/1,96	36	497,2	369,1	8,71	10,61	102	180	175	623,3
A.O.	69	K	3	+	-	25,2	3,97/0,61	182,8/0,61	53,5	719,8	535,9	8,46	8,76	104	186,3	135,6	2,9
M.K.	66	E	4	-	+	58,8	4,74/1,13	226,1/1,13	33,3	150,7	438,3	7,76	4,65	129,4	199	208,6	52,8
H.A.	67	E	4	-	+	32,1	4,01/1,44	178,3/1,44	40,2	168,3	207,3	8,56	11,02	103	167,3	83	30,2
M.E.	52	K	2	-	-	7,07	2,71/1,31	195,8/1,31	45,9	384,2	1089	9,06	5,38	68	154	212,5	194,3
A.R.D.	71	E	4	-	+	16,82	5,29/0,99	224,8/0,99	34,3	229,1	404,5	8,54	6,9	102,3	161,6	117,5	454,3
Y.Y.	26	E	2	-	-	9,68	5,55/2,66	181,5/2,66	27,7	609,3	750,7	8,91	5,05	52,5	110	158	2694
S.K.	64	K	2	-	-	21,92	4,82/1,42	191,6/1,42	74,6	514,4	31,2	8,62	9,94	28,2	648,2	175,1	119,5
B.P.	83	E	4	-	+	18,95	3,34/1,24	203,2/1,24	56,1	403,9	86,4	8,34	8,97	98	170	150	124,1
İ.K.	31	E	2	-	-	21,59	5,00/1,62	287,5/1,62	41	573,8	502,8	8,8	19,5	105	180	165	80,1
A.K.	67	E	3	+	-	5,6	4,84/2,92	227,2/2,92	23	486,3	533,3	8,86	12,1	74,5	126,5	140,5	243,7
N.Y.	32	K	4	-	+	1,91	4,1/1,1	238/1,1	38	622,6	549,1	5,3	11,4	124,5	188,5	114,5	1034
N.S.	72	K	2	-	-	2,7	3,2/1,85	275,1/1,85	47	748,6	133,1	9,4	7,12	102	135	150	217,5
F.Ç.	66	E	1	+	+	15,1	7,2/1,57	329,8/1,57	33	488,5	456,9	8,2	10,1	84	203,6	426,6	2135
F.B.	49	K	2	-	-	8,6	2,03/0,89	98,2/0,89	33	729	312,6	8,3	7,32	224,5	135	295,5	740,2
S.B.	53	K	1	+	+	3,5	2,19/1,06	181,3/1,06	52	465,9	98,3	9,3	9,56	106,3	171	83,6	109,5
T.B.	11	K	2	-	-	12,1	5,9/	144,7	41	160,	344	8,	8,5	63	150,5	178,3	1665

	6						1,9	/1,9		9		1		,5			
M.	2						2,5/	833/1		510,		8,		84			
G.	6	E	4	-	+	7,6	1,8	,8	40	4	1022	2	8,6	,3	152,3	171,3	47,6
R.A	5						6,5/	176,5		696,		9,		44			
.	9	E	4	-	+	19,2	1,5	/1,5	17	1	1273	7	7,3	,5	78	355	2367
S.U.	5						5,1/	171/1		446,		9,					
.	6	E	1	+	+	20,1	1,3	,3	31	3	369,3	8	8,8	98	170	150	177,3
A.G	6						6,4/	155,4		803,		7,		12			
.	6	K	1	+	+	14	1,2	/1,2	44	8	92,3	7	11,4	3	222,3	256	8,9
Z.Ü	6						4,48	193,8		384,		8,		15			
.	9	K	1	+	+	9,2	/2	/2	34	5	659,3	7	6,82	6	250,6	292,6	148,1
A.A	3						5,65			148,				83			
.	9	E	2	-	-	19,1	/2,1	173,5		3	465	7	6,75	,5	164	228,3	383,3
K.A	4						5,5/	248,8		648,		7,					
.	1	K	3	+	-	6,3	1,7	/1,7	53	4	1105	9	5,3	41	129	177	2492
Ş.D.	3						4,8/	171,8		120,		6,		90			
.	5	E	3	+	-	26,5	2,3	/2,3	37	7	622,5	6	8,6	,5	196,6	397,6	1137
S.K.	6						3,5/	295/2		100		7,		12			
.	4	K	4	-	+	6,3	2,4	,4	38	5	352,7	7	5	4	250,5	404,5	639,2
M.	3						4,5/	146,2		527,							
U.	5	K	4	-	+	6,9	1,4	/1,4	24	9	470,7	9	5,9	69	115	112	2491
B.Y	4						6/1,	214,1		363,		8,					
.	8	E	3	+	-	20,1	6	/1,6	28	9	1385	4	10,4	79	137	149	559,8
M.E	6						6,7/	314,8		608,		8,		11			
.	7	E	4	-	+	32,1	1,6	/1,6	32	6	329,6	7	7,8	3	194	244	1445
A.T	5						3,2/	130,1		500,		9,		14			
.	3	E	4	-	+	8,65	0,8	/0,8	45	2	1163	6	8,5	8	213	100	2448
U.F.	5						435	171,3		361,		9,					
.	9	K	4	-	+	7,2	00	/2	27	2	305,9	1	8	75	132	150	2125
A.A	7						3,3/	146,5		404,		8,		25			
.	3	E	4	-	+	16,2	1,15	/1,15	59,5	3	84,6	1	7,5	4	349,5	115,2	48,9
A.Ö	8						7,9/	226,5				7,					
.	6	E	3	+	-	19,7	1,9	/1,9	34	716	138	4	8,3	63	108	55	179,4
M.	4						3,9/	209,7		280,		9,		11			
K.	8	E	1	+	+	3,06	2,2	/2,2	33,3	3	344,7	2	8,5	5	177,3	180,5	44,6
N.H	4						2,7/	185,2				8,		15			
.	6	E	3	+	-	3,4	1,6	/1,6	63,1	744	403,2	2	6,2	0	229	57	132,2
Ş.İ.	6						2,7/	134/1		540,		10		13			
.	3	K	2	-	-	7,38	1,42	,42	39	7	221,2	7	6	1	231	180	1231
U.D	5						4,8/	189/1		389,		8,					
.	1	E	4	-	+	7,9	1,8	,8	32	9	698,1	1	5,7	97	152	117	1710
N.K	5						4,6/	204/2				8,		18			
.	5	E	1	+	+	7,3	2,1	,1	39	280	188	59	10	5	258	176	143
L.T.	5	E	3	+	-	8,9	5,2/	166,8	28	830	293,6	8,	7,5	11	160	97	303,4

K.	6						2,4	/2,4				7		3				
A.K	5						4,8/	199,8				8,						
.	2	E	2	-	-	3,9	1,4	/1,4	30	237	864,9	7	6,2	69	119	101	528,9	
A.Ç	7						3,3/	168/1						13				
.	1	K	1	+	+	9,08	1,96	,96	34	352	253	8	6	1	231	328	9,5	
Ö.E	3						3,1/	195,7			823,	8,						
.	6	E	1	+	+	15,5	1,6	/1,6	41	5	334,2	9	9,5	48	102	65	2505	
H.Ö	5						7,5/	189,3			811,	8,		91				
.	3	K	4	-	+	15,3	1,5	/1,5	36,8	1	1406	8	3,69	5	149	75	2577	
U.E	7						3/0,	122,4			376,	9,						
.	3	E	4	-	+	9,3	66	/0,66	24	8	227	3	8,9	98	142	98	2256	
M.	3						3,1/	156,5			565,	8,		11				
B.	6	E	4	-	+	6,07	1,4	/1,4	38	5	166,9	6	10	1	169	98	287,8	
İ.S.	8						2,4/	180/1			348,	7,						
.	1	E	3	+	-	15,5	1,6	,6	47	8	258	9	9,5	67	122	40	72,3	
O.Y	4						4,2/	192,6			470,	8,						
.	0	E	3	+	-	24	0,9	/0,9	44	3	404,9	2	8,7	66	139	143	355,3	
P.D.	1	K	4	-	+	18,4	5,01	/1,2	137,8			8,						
H.U	4						5,2/	296/2			315,	8,						
.	4	K	4	-	+	9,8	2,1	,1	49	9	247,7	6	8	95	178	169	161,1	
E.B.	6						5,3/	169,5			594,	8,		69				
.	4	K	4	-	+	21,7	1,05	/1,05	39,5	7	329,9	7	8,9	,5	127	91	1799	
A.P.	7						6,1/	310,1			651,			11				
.	6	K	3	+	-	11	2,1	/2,1	37	3	87,2	9	8,5	8,	3	185,3	126	49,4
H.T	4						3,1/	204,5			309,	7,						
.	0	K	4	-	+	8,06	0,96	/0,96	49	9	544,7	7	8,4	90	156,5	87	2542	
KONTROL GRUBU																		
Ü.	5						3,3/	301/1										
T	0	2	5	-	-	4,8	1,8	,8	76	80,3	34,5	10	82	76	155	116	8,8	
Z.	2						3,9/	264/2				10		11				
Ö.	6	1	5	-	-	0,9	2,7	,7	56	47	40,6	,1	85	5	205	183	91,5	
S.	4						6,5/	201/3				9,		12				
C.	4	2	5	-	-	5,7	3,2	,2	51,8	53	36,8	2	80	7	207	137	48,1	
F.	4						4,7/	295/2				9,		10				
K.	2	1	5	-	-	3,08	2,4	,4	31,6	62	43,3	4	85	8,	2	192	261	13,5
İ.U	3						4,4/	157/2				9,		13				
.	1	1	5	-	-	1,2	2,9	,9	39,5	67	40,5	4	103	6,	1	196	102	29,2
H.	3						4,2/	274/2				9,		16				
B.	6	2	5	-	-	0,8	2,2	,2	42	19,5	32,6	3	96	1	232	146	81,1	
M.	7						3,8/	241/1				9,		15				
K.	2	1	5	-	-	3,1	1,7	,7	43,3	29,3	36,4	2	85	0,	216	109	53,3	

														8				
M.B.	4						3,6/	298/2					9,	16				
	3	2	5	-	-	0,9	2,1	,1	75,6	11,1	39,1	8	85	6	268	133	37,4	
N.O.	4						2,9/	253/2					9,	17				
	6	2	5	-	-	0,9	2,4	,4	72	10,2	30,1	6	84	9	264	63	28,3	
H.Ç.	4						7,06	277/3					9,	13				
	0	1	5	-	-	0,8	/3,3	,3	63,4	149	31,2	8	90	6	217,3	85	60,1	
N.H.	3						4,6/	239/2					9,	16				
	2	1	5	-	-	5,8	2,8	,8	40	75	42,2	3	80	0	220	99	92,8	
F.E.	2						3,9/	237/1					9,	10				
.	7	2	5	-	-	0,8	1,4	,4	69,9	10	38,1	8	85	2	183	51	65,4	
E.T.	5						3,8/	268/2					9,	33				
	1	1	5	-	-	1,6	2,3	,3	37	117	45,4	5	90	,2	109	37	52,8	
M.Y.	7						5,7/	306/2					9,	94				
	1	1	5	-	-	1,1	2,8	,8	40	91,5	49,6	4	70	,8	173	191	88,5	
A.T.	6						4,9/	324/2					9,	12				
	1	2	5	-	-	0,9	2,1	,1	49	58,8	36,2	6	93	8	216	197	25,4	
K.K.	3						4,6/	214/1					9,	12				
	0	1	5	-	-	1	1,3	,3	46	102,	40,3	5	109	8	196	146	103,5	
Y.B.	5						4,2/	260/2					9,	12				
	5	1	5	-	-	1,22	2,01	,01	36	67,7	33,6	4	80	0	184	137	11,7	
H.Ç.	8						4,4/	295/2						11				
	8	2	5	-	-	1,86	2,7	,7	43,8	18	85	9	75	5	181,9	113	9,2	
A.H.A.	5						5,01	303/2					9,	13				
	5	1	5	-	-	4,1	/2,7	,7	43,9	155	53	2	95	7	214	166	13,3	
İ.Ö.	5						3,3/	225/2					9,					
.	1	1	5	-	-	0,6	2,8	,8	44	26,8	49	3	90	85	164	173	79,2	
E.S.	6						2,8/	389/2						11				
.	1	2	5	-	-	0,8	2,3	,3	80	40	44,7	10	80	4	208	66	45,9	
H.İ.	5						3,18	287/2					10					
.	0	2	5	-	-	0,3	/2,4	,41	41	30,9	50,2	,1	90	86	165	179	93,5	
A.S.	6						4,1/	301/2					9,	13				
	0	2	5	-	-	0,7	2,5	,5	47	21,3	45,6	9	92	4	216	168	8,3	