



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

BÖBREK NAKLİ YAPILMIŞ HASTALARDA
ATHEROSKLEROTİK KALP – DAMAR HASTALIKLARI İLE İLİŞKİLİ
ÇEŞİTLİ BELİRTEÇLERİN İNCELENMESİ

Dr. Emine KIRHAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA 2011



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

BÖBREK NAKLİ YAPILMIŞ HASTALARDA
ATHEROSKLEROTİK KALP – DAMAR HASTALIKLARI İLE İLİŞKİLİ
ÇEŞİTLİ BELİRTEÇLERİN İNCELENMESİ

Dr. Emine KIRHAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Melahat DİRİCAN

BURSA 2011

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Kronik Böbrek Hastalığı.....	1
Böbrek Nakli ve Kardiyovasküler Hastalıklar.....	2
Klasik Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri ve Böbrek Nakli.....	4
Transplant İmmünsüpresyonu ile İlgili Risk Faktörleri.....	6
Klasik Olmayan Kardiyovasküler Risk Faktörleri.....	6
Homosistein.....	6
Lipoprotein (a)	8
Apolipoprotein AI ve Apolipoprotein B.....	9
Yüksek duyarlılıklı C-Reaktif Protein.....	10
İleri Glikasyon Son Ürünleri.....	11
Protein S100B.....	18
İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü- I.....	20
Antioksidan Mekanizma.....	22
Paraoksonaz 1	22
Vitamin A.....	24
Vitamin E.....	24
Gereç ve Yöntem.....	26
Bulgular.....	32
Tartışma ve Sonuç.....	41
Kaynaklar.....	51
Teşekkür.....	66
Özgeçmiş.....	67

ÖZET

Böbrek nakli (BN) olan hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedeni hızlanmış atheroskleroz oluşumuna bağlı gelişen kardiyovasküler hastalık (KVH)' lardır. BN yapılan hastalarda klasik risk faktörleri (yaş, cinsiyet, obezite, sigara, diyabet, sedanter yaşam, hipertansiyon) ile artmış KVH riski tam olarak açıklanamamaktadır. İnflamasyon, oksidatif stres, antioksidan mekanizmalarda azalma gibi çeşitli mekanizmaların bu hasta grubundaki hızlanmış atheroskleroz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmaya, BN süresi en az 6 ay olan 62 hasta ve 50 sağlıklı kontrol alındı. Deneklerden hiçbirinde bilinen KVH'lığı yoktu. Tüm olguların serum lipid profili, glukoz, üre ve kreatinin seviyeleri ve kan basınçları ölçüldü. Bunun yanı sıra atherosklerotik süreçte çeşitli etki mekanizmaları ile rol oynadığı düşünülen yüksek duyarlılıklı-C reaktif protein (hs-CRP), homosistein, ileri glikasyon son ürünleri (AGEs), protein S100B, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3), paraoksonaz 1 (PON1), A vitamini ve E vitamini gibi çeşitli parametreler de incelendi.

Böbrek nakli yapılan hastaların serum lipid profilleri, yüksek trigliserid düzeyleri hariç kontrol grubu ile benzerdi. BN grubunda kan basıncı, serum hs-CRP, AGEs, protein S100B, IGF-1, IGFBP-3 ve A vitamini düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek; serum paraoksonaz/arilesteraz aktiviteleri ise daha düşük olarak bulundu. BN hastalarında kreatinin düzeyleri hem protein S100B hem de homosistein ile, PON1 aktivitesi ise hem hs-CRP hem de E vitamini düzeyleri ile anlamlı pozitif ilişki gösteriyordu. IGF-1 ile total kolesterol ve LDL-K arasında da anlamlı negatif ilişki gözlemlendi.

Bu çalışmada BN hastalarında atheroskleroz ile ilişkilendirilen çeşitli parametrelerde anlamlı değişiklikler saptanmıştır. BN hastalarında bu

parametrelerin KVH gelişiminin saptanması, önlenmesi veya tedavinin izlenmesi gibi çeşitli aşamalarda faydalı olabileceği görüşüne varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Böbrek nakli, kardiyovasküler hastalıklar, hs-CRP, AGEs, Protein S100B, IGF-1, Paraoksonaz

SUMMARY

Evaluation of Various Markers Related to Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Kidney Transplantation Patients

The most important cause of morbidity and mortality in kidney transplantation patients is cardiovascular diseases related to accelerated atherosclerosis formation. Increased risk of cardiovascular diseases in kidney transplantation patients can not merely be explained by traditional risk factors (age, gender, obesity, diabetes, sedantary living, hypertension). Inflammation, oxidative stress and decreased antioxidant defence are suggested mechanisms, related with increased atherosclerosis formation, in this patient group.

Sixty two patients with at least 6 months of kidney transplantation period and 50 healthy control cases were recruited to the study. Subjects with known cardiovascular diseases were not included in this study Serum lipid profile, glucose, urea and creatinine levels and blood pressure of all cases were determined. In addition to this, several other parameters related to atherosclerosis, such as high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), homocysteine, advanced glycation end-products (AGEs), protein S100B, insulin-like growth factor 1 (IGF-1), Insulin-like growth factor-binding protein-3 (IGFBP-3), paraoxonase 1 (PON1), vitamin A and vitamin E were evaluated.

Except the increased triglyceride levels, lipid profile of the patient group was similiar to the control group. Blood pressure, serum hs-CRP, AGEs, protein S100B, IGF-1, IGFBP-3 and vitamin A levels were significantly higher and serum paraoxonase/arylesterase activities were lower in kidney transplantation patients than those of the controls. In kidney transplantation patients, creatinin levels were positively correlated with both protein S100B and homocysteine levels and PON1 activity was positively correlated with both hs-CRP and vitamin E levels. IGF-1 was negatively correlated with both total cholesterol and LDL-C levels.

In the present study, we observed several significant changes in the atherosclerosis related parameters of the BN group. These findings encouraged us to suggest that these parameters could be used in the diagnosis, prevention, follow up of the treatment of cardiovascular events in the BN patients.

Key words: Kidney transplantation, Cardiovascular diseases, hs-CRP, AGEs, Protein S100B, IGF-1, Paraoxonase.

GİRİŞ

1. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH), çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen ilerleyici ve geri dönüşsüz nefron kaybı ile karakterize olan bir nefrolojik sendromdur. Önde gelen nedenler, yetişkinlerde diabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT), çocuklarda ise vezikoüreteral reflü hastalığı ve primer glomerüler hastalıklardır (1).

Kronik böbrek hastalığı; Ulusal Böbrek Vakfı (National Kidney Foundation, NKF)'nin yapmış olduğu tanıma göre glomerüler filtrasyon hızı (GFR)'nda azalma olsun veya olmasın, böbrekte 3 aydan uzun süren yapısal veya işlevsel bozukluklarla giden; idrar, kan ya da görüntüleme yöntemleri ile saptanan bir hasar olması veya GFR'nin 3 aydan uzun bir süredir 60 ml/dk/1.73 m²'den düşük olması şeklinde tanımlanır. NKF'nin sınıflamasına göre; KBH, böbrek fonksiyonlarının derecesine göre 5 evreye ayrılmıştır (2) (Tablo-1).

Tablo-1: Kronik böbrek hastalığının evreleri

Evre	Tanım	GFR: mL/dk/1.73 m ²
1	Böbrek hasarı (GFR normal veya ↑)	90
2	Hafif GFR azalması	60–89
3	Orta derecede GFR azalması	30–59
4	Ağır GFR azalması	15–29
5	Son dönem böbrek yetmezliği	<15

Değişen süreler içerisinde KBH ilerleyici nefron kaybı sonucunda son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerleyebilir. SDBY; KBH'nin en ciddi şeklidir. Bu aşadaki hastaların tek yaşam şansı diyaliz tedavisi ya da organ

naklidir (3). Böbrek nakli (BN) olmuş tüm hastalar böbrek fonksiyonlarına bakılmaksızın KBH'lı olarak kabul edilirler.

Son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda uygulanan iki tedavi yönteminden biri diyalizdir. Diyaliz yöntemleri [hemodiyaliz (HD) ve periton diyalizi (PD)], böbreğin tüm fonksiyonlarını yerine getirememekte, zamanla hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte, ciddi sosyo-ekonomik sorunlar yaratmakta, hasta morbidite ve mortalitesinde artışa yol açmaktadır. Başarılı yapılmış BN'de ise hasta normal sağlıklı yaşama geri dönebilmektedir.

Kronik böbrek hastalığı bir halk sağlığı problemidir ve artmış kardiyovasküler (KV) risk ile beraberdir (4). KBH olan hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (KVH). Diyaliz hastalarında benzer yaş ve cinsteki sağlıklı toplumla karşılaştırıldığında KVH riski 10–30 kat daha yüksektir (5).

2. Böbrek Nakli ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar böbrek nakli yapılan kişilerde umulan yaşam beklentisini sınırlayan major hastalıktır ve geç allogreft kaybının da sık görülen nedenlerindedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda BN sonrasında ilk aylarda kaybedilen hastaların %50'sinde ölüm nedeni KVH'dır (Tablo-2) (6). Kronik böbrek yetmezlikli (KBY) ve BN hastalarında normal topluma göre belirgin olarak artmış KVH riski, klasik KV risk faktörleri ile tam olarak açıklanamamaktadır. Nonkonvansiyonel risk faktörleri olarak adlandırılan ve bazıları üremiye bağlı olarak gelişen anormallikler hızlanmış atheroskleroz ve KVH'dan sorumlu tutulmaktadır (Şekil-1) (7, 8).

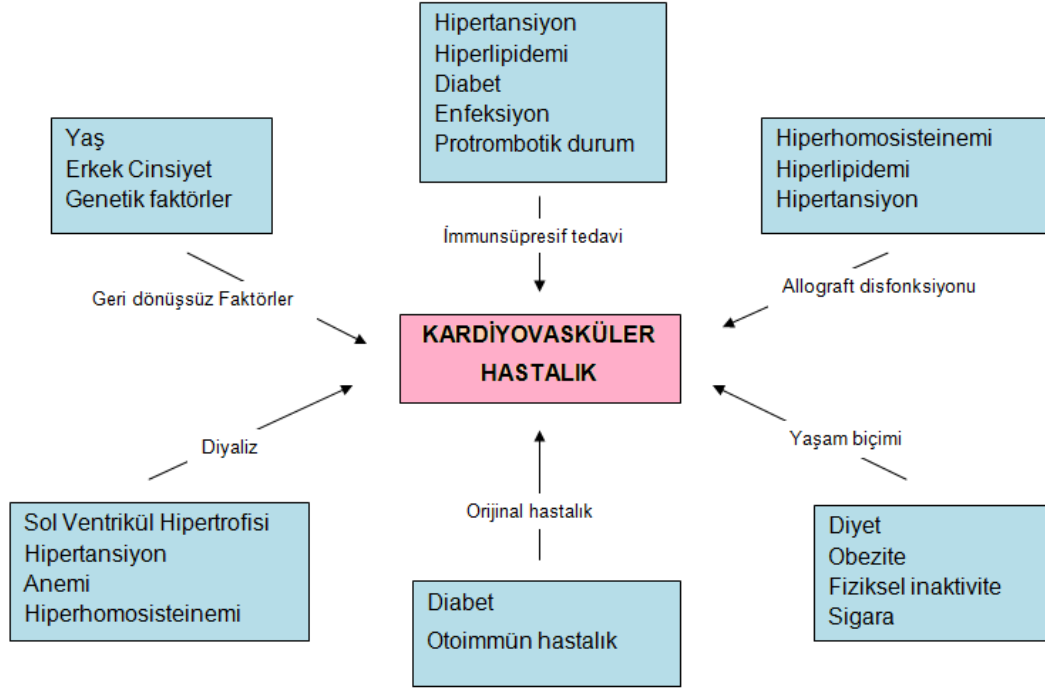
Tablo-2: Böbrek nakil alıcılarında sık görülen kardiyovasküler hastalıklar

Kardiyak hastalıklar
İskemik kalp hastalığı
Konjestif kalp yetmezliği
Sol ventrikül hipertrofisi
Serebrovasküler hastalıklar
Tromboz
Hemoraji
Periferik damar hastalığı
Alt ekstremitenin tıkaçıcı arteriyel hastalıkları

Böbrek Nakli Yapılan Hastalarda Kalp-Damar Hastalık Riskinde Artışa Yol Açan Faktörler

- Önceden var olan kardiyak hastalık
- Geleneksel risk faktörleri (yaş, cinsiyet, diyabet, hiperlipidemi, aile öyküsü, sigara, HT gibi) (9)
- Renal fonksiyonların kötüleşmesi ile ilgili ek risk faktörleri (sıvı yüklenmesi, kalsiyum-fosfor anormallikleri, hiperkatabolizma ve üremik toksinler), anemi ve HT gibi renal disfonksiyona sekonder anormallikler (9)
- Özellikle transplantasyonla ilgili nedenler: İmmünsüpresif tedaviye sekonder, sitomegalovirüs gibi viral enfeksiyonlar ve tedavi edilmiş akut rejeksiyon (10)
- Nonspesifik inflamasyon artışı, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu, malnütrisyon, vasküler disfonksiyon (11)

Böbrek nakli yapılan kişilerde çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri farklı mekanizmalar ile atheroskleroz gelişimine katkıda bulunmakta ve KVH gelişme riskini farklı oranlarda arttırmaktadır (12).



Şekil-1: Böbrek nakli yapılan hastalarda kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri.

2.1. Klasik KVH Risk Faktörleri ve Böbrek Nakli

a) Hipertansiyon

Hipertansiyon normal populasyonda en önemli KVH mortalite nedenidir. BN hastalarında ise %50 olan HT görülme sıklığı siklosporin'in kullanıma girmesi ile birlikte %70-90'lara çıkmıştır. Bu hasta grubunda HT; KVH mortalite ve greft yetmezliği ile ilişkili bulunmuştur (13).

b) Diabetes Mellitus

Böbrek nakli yapılan hastalarda SDBY'nin en önemli nedeni diabetir. Nakil öncesi diabeti olmayan hastalarda steroid ve kalsinörin inhibitörü kullanımına bağlı olarak nakil sonrası diabetes mellitus (NSDM) gelişimi %10 oranında bildirilmiştir (14). NSDM, KV mortalite ve greft kaybı ile ilişkili bulunmuştur. Karşılaştırmalı çalışmalarda takrolimus'un diabetojenik etkisinin siklosporin'e göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (15).

c) Dislipidemi

Epidemiyolojik çalışmalar, normal toplumda total kolesterol (TK) ve düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-K) düzeyi ile KVH riski arasında sıkı ilişki olduğunu göstermektedir (16). BN sonrası lipid anormallikleri sık görülen metabolik bozukluklardır. Hastaların %60'ında TK ve LDL-K düzeylerinde yükseklik, %35'inde hipertrigliseridemi ve %15'inde ise yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K) düzeyinin düşük olduğu bildirilmiştir (17). BN hastalarında hiperlipidemi etyolojisini açıklayacak birçok faktör ileri sürülmüştür. Bunlar;

- Hiperlipidemi ile ilişkili olan yaş, HT ve diyabetin BN hastalarındaki yüksek prevalansı
- BN sonrası obezite sıklığının artması
- Allogreft fonksiyonlarının bozulması sonucu gelişen böbrek yetmezliği ve proteinürinin lipid profili üzerine olumsuz etkileri
- Lipoprotein partiküllerinin klirensinin azalması
- İmmun baskılayıcı ilaçlar, β bloker ve diüretik gibi ilaçların lipid profili üzerine olumsuz etkileridir.

Böbrek nakli sonrasında hiperkolesteroleminin en önemli nedenlerinden biri immunsupresif amaçlı kullanılan kalsinörin inhibitörleri ve kortikosteroidlerdir (18). Hiperlipidemi ve özellikle hiperkolesteroleminin BN sonrası, iskemik kalp hastalığı (İKH), diğer tüm vasküler hastalıklar ve koroner arter hastalığı (KAH) için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki HDL-K ve trigliserid (TG) düzeyleri için gösterilememiştir (6, 19). BN sonrasında hastalarda TK yüksek; TG ve LDL-K düzeyleri normal ya da yüksek, HDL-K düzeyinin ise genellikle normal olduğu bildirilmiştir (20).

d) Yaş ve Cinsiyet

Yaş ve erkek cinsiyet, BN yapılan hastalarda KVH riski ile ilişkilendirilmiştir (21).

e) Sigara ve Obezite

Normal toplumda KVH riskini arttıran sigaranın, BN hastalarında da KVH'lara bağlı ölüm oranını arttırdığı bildirilmiştir (22). Nakil sonrası erken

dönem komplikasyonlar, NSDM gelişimi ve KV ölüm oranı obez hasta grubunda obez olmayan grupla karşılaştırıldığında daha yüksek olarak bulunmuştur (23).

2.2. Transplant İmmünsüpresyonu ile İlgili Risk Faktörleri

Böbrek nakli yapılan hastalarda kullanılan immun sistemi baskılayıcı ilaçlar KVH risk artışına direkt olarak katkıda bulunur. Kortikosteroidler, siklosporin ve takrolimus, lipid metabolizmasına direkt etki ile dislipidemiye katkıda bulunurlar (24). Ayrıca bu ilaçlar transplantasyon sonrası HT ve hiperglisemi gelişimine de yol açarak KVH riski daha da arttırabilirler (18).

1.2.3. Klasik Olmayan Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Framingham Kalp Çalışması'nda tanımlanmayan klasik olmayan kardiyovasküler risk faktörleri (12);

- Böbrek fonksiyonlarının bozulması
- Homosistein
- Lipoprotein (a)
- Akut faz proteinleri
- İnflamasyon ve oksidatif stres belirteçleri
- Düşük antioksidan kapasite
- KBY ile ilişkili olan kalsiyum ve fosfat anormallikleri
- Anemi

Kardiyovasküler hastalık riskini ölçmede geleneksel risk faktörlerinin yanı sıra aterosklerozda inflamasyon ve oksidatif olayların rolünün anlaşılması ile çeşitli inflamatuvar belirteçlerin ölçülmesi gündeme gelmiştir. Çeşitli deneysel ve klinik kanıtlar inflamatuvar ve oksidatif olayların ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunduğunu ve aterosklerotik lezyonda rüptür ve erozyona yol açabileceğini göstermiştir (25, 26).

2.3.1. Homosistein

Homosistein, metyoninin demetilasyonu ile oluşan, sülfür içeren ve esansiyel olmayan bir amino asittir (27). Bir çok epidemiyolojik çalışmada yüksek serum homosistein düzeyinin KVH için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (28-32). Serum homosistein konsantrasyonu serum folat ve vitamin B12 düzeyi, bazı demografik veriler, yaşam tarzı ve diyet özellikleri

ile ilişkili bulunmuştur (33, 34). Hiperhomosisteinemiye neden olan birçok faktör bulunmaktadır (35) (Tablo-3).

Tablo-3: Hiperhomosisteinemi nedenleri.

- Genetik enzim polimorfizmleri (MTHFR, metyoinin sentetaz, sistatyonin B sentetaz)
- Diyetle yetersiz folik asit, vitamin B12, vitamin B6 ve metyoinin alımı
- Kronik alkol alımı, sigara kullanımı, fazla kahve kullanımı
- Böbrek yetmezliği
- Son dönem diabet
- Sistemik lupus eritematozus
- Hiperproliferatif bozukluklar
- İlaçlar (metotreksat, sülfonamidler, siklosporin, antiasitler)

Homosisteinin oksidatif stres, fibrinolitik ve koagülasyon sisteminde bozulma, damar düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve endotel disfonksiyonu gibi mekanizmalarla atheroskleroza neden olduğu düşünülmektedir (36).

Plazma homosistein düzeyi ile GFR arasında yakın bir ilişki vardır. Filtre edilen homosisteinin %99'u reabsorbe edilir. Homosistein transülfürasyon ve remetilasyon enzimlerinin insan böbrek dokusunda da gösterilmesi, böbrekte homosisteinin metabolize edildiğini düşündürmektedir (37). KBY'nde yüksek homosistein düzeylerinin nedeni; GFR azalması ile homosisteinin tübüler geri Emilimi ve tübüler hücrelerde aktif homosistein katabolizmasının bozulması olarak öne sürülmektedir. Böbrek yetmezliğinde hiperhomosisteinemi için temel mekanizmanın defektif homosistein remetilasyonu ve transmetilasyonu olduğu düşünülmektedir. Azalmış serum vitamin B6, B12 ve folat konsantrasyonlarının da homosistein artışına neden olabileceği ileri sürülmüştür (38, 39).

Kronik böbrek yetmezliği olan yetişkin hastalarda yapılan bir çalışmada homosistein düzeylerinin, sağlıklı insanlara göre 2-4 kat yükseldiği gösterilmiştir (40). Üremik hastalarda homosistein düzeyindeki 1 µmol/L lik artış, vasküler hastalık gelişme riskini %1 arttırmaktadır (41). Diyaliz hastalarının %85'inde, böbrek nakli yapılanların da %65'inde serum total homosistein düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (42). Serum homosistein düzeyi yüksekliği böbrek fonksiyonlarından bağımsız olarak BN sonrasında devam etmektedir. Siklosporin kullanan hastalarda homosistein düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (43, 44). Hiperhomosisteinemi BN hastalarında atherosklerotik KVH mortalitesinin iki kat; insidansının ise dört kat arttığı bildirilmiştir (45).

2.3.2. Lipoprotein (a)

Lipoprotein(a) [Lp(a)], LDL' nin farklı bir çeşidi olarak ilk kez 1963'de Kare Berg tarafından myokard enfarktüsü geçiren İskandinavlı erkeklerin plazmasında, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunan lipoprotein antijeni olarak tanımlanmıştır (46). Lp(a), LDL benzeri yapıda olan, kendine özgü bir glikoprotein olan apolipoprotein (a) [apo (a)]'nın apolipoprotein B-100'e bağlanmasıyla oluşmuş bir lipoproteindir (47). Lp(a) düzeyinin yüksek olması KVH için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (48).

Lipoprotein (a)'nın atherosklerotik etkisini proaterojenik ve protrombotik mekanizmalarla gösterdiği düşünülmektedir. Apo (a), fibrinolitik bir proenzim olan plazminojene yapısal olarak benzerlik gösterir. İn vitro çalışmalarda endotel hücre yüzeyinde plazminojen bağlanma yerlerine Lp(a)'nın bağlandığı gösterilmiştir. Ayrıca Lp(a), plazminojenin doku plazminojen aktivatörü (t-PA) tarafından aktivasyonunu inhibe etmektedir. Bu etkilerine ilave olarak Lp(a)'nın arter duvarında atherosklerotik plakta depolandığı da gösterilmiştir. Lp(a)'nın LDL'ye göre oksidasyona daha duyarlı olması çöpçü reseptörler tarafından alınmasını kolaylaştırmaktadır (49).

Plazma Lp(a) düzeylerinin büyük ölçüde apo (a) geni ile belirlendiği düşünülmektedir (50). Bunun yanı sıra beslenme özellikleri, bazı ilaçlar ve hormonlar Lp(a) plazma düzeyini etkilemektedir (51-53). Lp(a)'nın plazma

düzeyi 1–100 mg/dL olup kişiler arasında oldukça yüksek değişkenlik gösterir. Yapılan çok sayıda çalışmada normal kontrol gruplarında ortalama Lp(a) düzeylerinin 5-20 mg/dL aralığında olduğu gösterilmiştir (50). Lp(a)'nın 30 mg/dL üzerindeki değerleri KVH için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilebilmektedir. Bazı çalışmalarda Lp(a)'nın KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu ileri sürülürken (54), diğer çalışmalarda anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (55).

Plazma Lp(a) düzeyleri KBY olan hastalarda (56), hemodiyaliz ve periton diyalizi uygulanan hastalarda (57) yüksek olarak bulunmuştur. KBY'de apo(a) artışında en olası mekanizma, metabolik bozuklukların uyarısıyla karaciğerde sentezinin artmasıdır. Ayrıca apo(a)'nın katabolizması böbrek yetersizliğinde bozulabilir (58). KBY'li hastalarda diğer lipid anormallikleri ile birlikte, serum Lp(a) düzeyindeki belirgin yükselme, atherosklerotik olayın hızlanmasına katkıda bulunabilir. Bazı çalışmalarda BN hastalarında yüksek serum Lp(a) seviyeleri atheroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (59). Ancak BN yapılmış hastalarda Lp(a) ile ilgili bilgiler henüz yeterli değildir.

2.3.4. Apolipoprotein AI ve Apolipoprotein B

Apolipoprotein AI (Apo AI), HDL-K ve şilomikronların yapısında bulunan bağırsak ve karaciğerde sentezlenen bir apolipoproteindir. Apo AI'in, HDL partikülleri üzerindeki serbest kolesterolü esterleştiren lesitin:kolesterol açiltransferazı aktive etme özelliği vardır (60). Apo AI düzeylerinin düşüklüğünün atheroskleroz riskini arttırdığı ve ölçümünün önemli olduğu bildirilmektedir (61, 62).

Apolipoprotein B (Apo B) VLDL, IDL ve LDL'nin yapısında bulunur ve apo B-100 karaciğerde sentezlenir. LDL reseptörü için bir ligant olarak görev yapar. Apo B'deki herhangi bir defekt LDL'nin reseptörüne bağlanmasını engelleyerek atheroskleroz gelişimini hızlandırır (63,64). Yapılan birçok çalışmada KAH olan hastalarda apo B düzeyleri yüksek bulunmuş ve atheroskleroz gelişimi için risk göstergesi olduğu kabul edilmiştir (65). Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda apo B'nin genellikle arttığı, apo AI'in ise

azaldığı ve apo AI' in aynı zamanda HDL-K seviyelerini yansıttığı bildirilmiştir (66).

2.3.5. Yüksek duyarlılıklı C-Reaktif Protein

C-reaktif protein (CRP), enfeksiyon ve doku hasarına yanıt olarak yükselen; tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin-1 (IL-1), IL-6 ve prostaglandinler tarafından karaciğerde üretimi uyarılan bir akut faz proteindir. CRP'nin dolaşımdaki yarı ömrü 15-19 saattir ve plazma konsantrasyonu sirkadiyan değişiklikler göstermez (67,68). Son yıllarda atheroskleroz ve akut koroner sendromların gelişiminde inflamasyonun rolünün daha iyi anlaşılması ile KVH riskinin belirlenmesinde CRP kullanılmaya başlanmıştır. Komplemanı bağlayıp etkinleştirmesi, hücre adezyon moleküllerinin ve doku faktörünün yapımını uyarması, LDL'yi opsonize ederek makrofajlar tarafından fagosite edilmesini sağlaması, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1)'in üretimini arttırarak lezyona monositlerin göçünü tetiklemesi ve düz kas hücrelerinde apoptozis/lizisi başlatması, CRP'nin atherosklerozla ilişkili olarak doğrudan üstlendiği işlevlerdir (69, 70). Ayrıca endotel hücrelerinden nitrik oksit (NO) ve prostasiklin salınımını azaltarak ve plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) oluşumunu arttırarak aterotromboza yol açar (71). CRP tüm bu etkilerini normal damarlarda değil, atherosklerotik damarlardaki plaklar üzerinde gösterir (72). CRP normal sağlıklı insanlarda serum düzeyi oldukça düşük olan bir proteindir. Normal değeri 0.3-1.7 mg/L arasında olup ortalama 0.8 mg/L'dir. Standart yöntemlerle CRP'nin 3-8 mg/L düzeyleri tespit edilebilmektedir. KVH teşhisinde ve riskin belirlenmesinde CRP'nin kullanılabilmesi için daha hassas ölçümlere ihtiyaç vardır. Bu amaçla çoğu CRP'e karşı oluşturulan antikorların lateks ile işaretlenmesi temeline dayanan; 0.007-0.15 mg/L düzeyine kadar inen hassasiyetle ölçüm yapabilen, yüksek duyarlılıklı-CRP (hs-CRP) için ölçüm metodları geliştirilmiştir. hs-CRP'nin 1 mg/L'den düşük, 1-3 mg/L arası ve 3 mg/L'den yüksek değerleri; sırasıyla düşük, orta ve yüksek KVH riskiyle ilişkilendirilmektedir (73).

Amerikan Kalp Cemiyeti ve Hastalık Kontrol Merkezi [American Heart Association and Centers of Disease Control] hs-CRP'yi KVH riskinin belirlenmesinde tek inflamatuvar belirteç olarak tanımlamış ve hs-CRP düzeyini etkileyen nedenleri kılavuz halinde yayınlamıştır (74) (Tablo-4).

Tablo-4: hs-CRP Düzeyini Etkileyen Nedenler

Arttıran nedenler	Azaltan nedenler
Hipertansiyon Obezite Sigara kullanımı Metabolik sendrom Hiperglisemi HDL-K düşüklüğü Trigliserid yüksekliği Östrojen ve progesteron kullanımı Kronik enfeksiyonlar	İlımlı alkol kullanımı Kilo kaybı Statin Fibrat Niasin Aspirin ACE inhibitörleri Tiaglitozonlar Egzersiz

Birçok çalışmada SDBY'li hastalarda artmış CRP seviyelerinin malnutrisyon, hipoalbuminemi, eritropoetin direnci, yüksek Lp(a), düşük HDL konsantrasyonu ve yüksek fibrinojen düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (75-77). Wanner ve ark. 280 HD hastasında 4 yıl süren bir araştırmada bazal CRP seviyelerinin kardiyovasküler ve tüm ölüm nedenleri için güçlü bir gösterge olduğunu bulmuşlardır (78). Başarılı BN ile hs-CRP düzeyinin anlamlı ölçüde azaldığı gösterilmiştir (79, 80). BN hastalarında CRP seviyeleri transplantasyon öncesi kardiyovasküler mortalite ile bağımsız bir risk faktörü olarak ilişkilendirilmiş ve nakil sonrası hastalarda yararlı bir prediktif belirteç olabileceği iddia edilmiştir (81).

2.3.6. İleri Glikasyon Son Ürünleri

İleri glikasyon son ürünleri (AGEs) glukoz gibi indirgeyici şekerlerin protein, lipid ve nükleik asitlerdeki amino grupları ile non-enzimatik etkileşimi

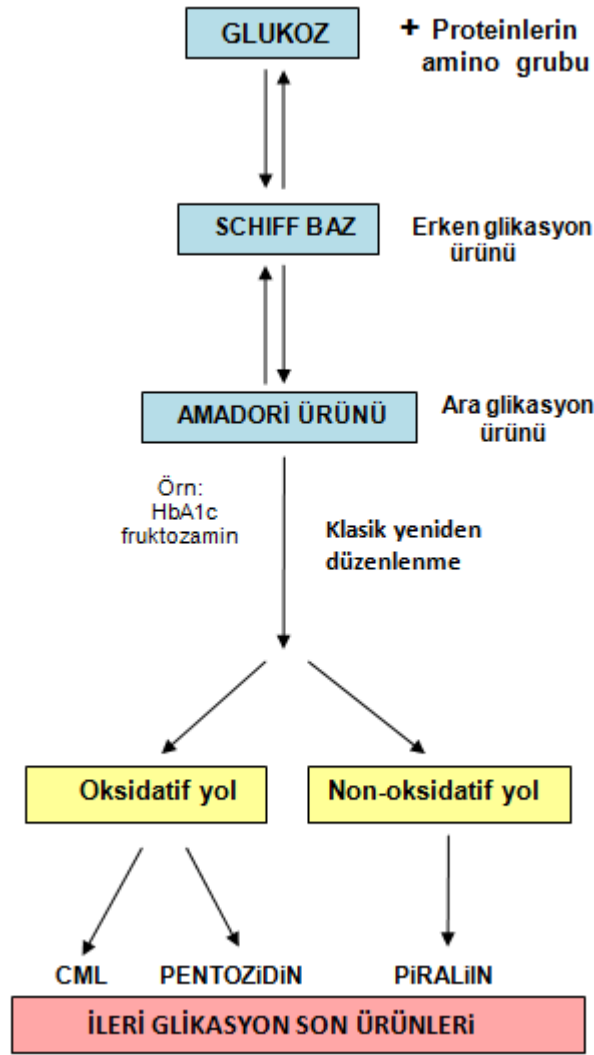
sonucunda bir seri reaksiyon ile oluşan maddelerdir (82). Glikasyon reaksiyonu ilk defa 1912 yılında Maillard tarafından yiyecekler üzerinde çalışma yapılırken keşfedilmiştir (83). İndirgeyici şekerler varlığında proteinlerin ısıtılmasıyla karakteristik sarı kahverengi renk değişimi gösterilmiştir (84). İleri glikasyon son ürünleri oluşumu “Maillard yolu veya reaksiyonu” ile olmaktadır. Maillard reaksiyonu erken, ara ve geç olmak üzere başlıca 3 evreye ayrılabilir.

Erken evrede; glukoz (veya diğer indirgeyici şekerler vb.) ile protein (N-terminal amino asitlerinin α - amino grupları ve/veya ϵ - amino grupları ile), lipid ve nükleik asit gibi moleküller ile nonenzimatik olarak reaksiyona girerek aldimin yapıdaki dayanıksız Schiff baz meydana gelir.

Ara evrede; yeniden düzenlenme reaksiyonları sonucunda daha stabil ve geri dönüşümlü olan ketoamin yapıdaki Amadori ürünü oluşur (Örneğin HbA1c ve fruktozamin). Amadori ürünü oksidasyon ve dehidrasyon reaksiyonları aracılığıyla farklı dikarbonil (α -oksoaldehidler) yapılarına yıkılır (glioksal, metilglioksal ve deoksiglukazonlar).

Geç evrede; ara evrede oluşan yapıların oksidasyon, dehidrasyon, siklizasyon ve yeniden düzenlenme reaksiyonları ile sarı-kahverengi, sıklıkla floresan veren, çözünmez ve geri-dönüşümsüz ileri glikasyon son ürünleri oluşur. Oksidasyon süreci birçok AGEs yapısının oluşumunda önemlidir (85, 86) (Şekil-2).

İleri glikasyon son ürünlerinin oluşumunda proteinlerin turnover hızı, hiperglisemi derecesi ve çevresel oksidan stres düzeyi gibi faktörler önemli anahtar role sahiptir (87, 88). Oksidatif stres AGEs oluşumuna neden olurken AGEs de oksidatif stresi artırabilmektedir (89). AGEs'in endojen oluşumlarının yanı sıra diyet ve sigara gibi eksojen nedenlerin de AGEs kaynağı olduğu gösterilmiştir (90, 91).



Şekil-2: AGEs oluşumu, yapısı ve tipleri.

2.3.6.1. İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Yapısı ve Tipleri

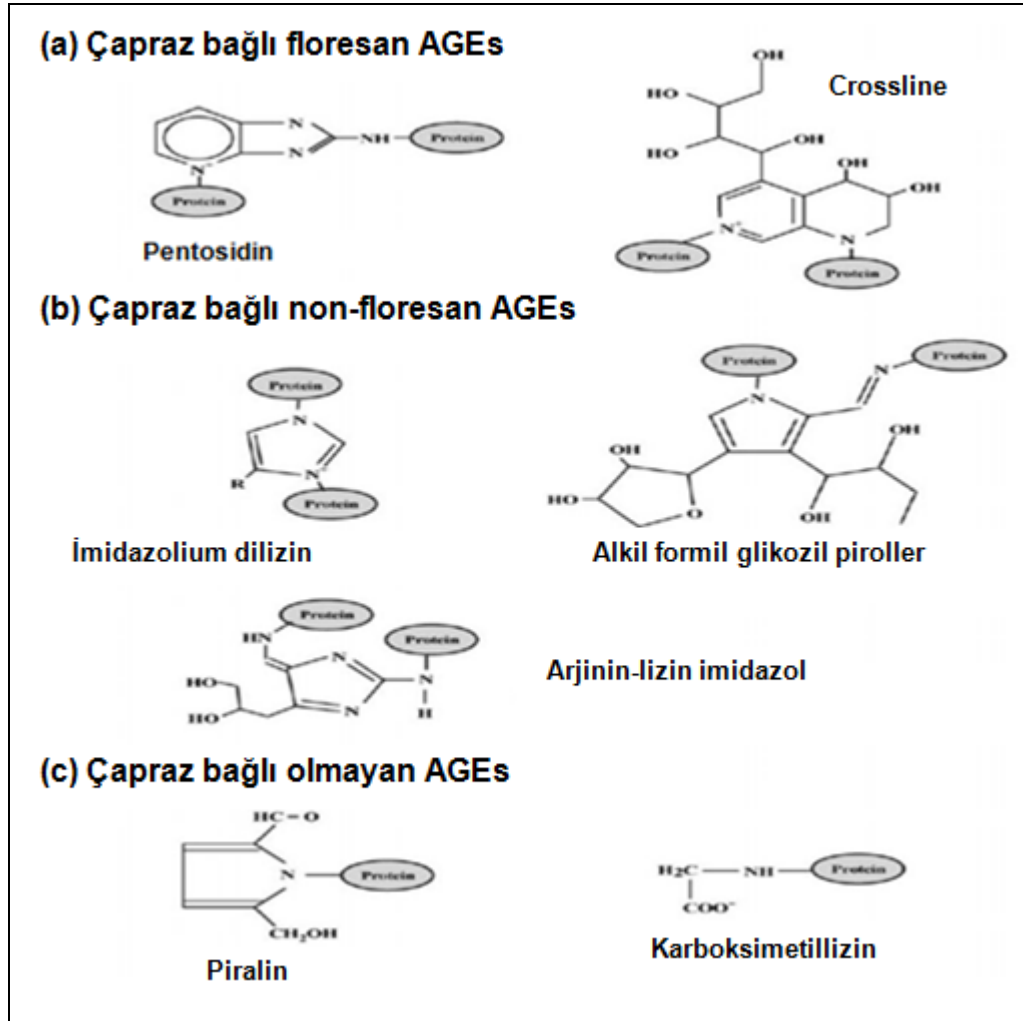
İleri glikasyon son ürünleri kompleks yapıdaki heterojen moleküllerdir. Proteinlerde çapraz bağlanmaya, esmerleşmeye ve floresansa neden olurlar. AGEs'in tümü tanımlanamamıştır ve hangi mekanizmalar altında oluştukları halen açık değildir. Yavaş oluşumları nedeniyle yalnızca uzun ömürlü ekstrasellüler proteinlerde AGE'in oluştuğu kabul edilirken, yeni çalışmalarda kısa ömürlü moleküllerde ve hatta büyüme faktörlerinde bile oluştuğu gösterilmiştir. Dokularda düzinelerce AGE saptanabilir ve başlıca 3 kategori halinde incelenebilir (92) (Şekil-3).

a) **Çapraz bağlı floresan AGEs**; Pentosidin, Crossline, Vesperlizin, Pentodilizin.

b) **Çapraz bağlı non-floresan AGEs**; İmidazolium dilizin, alkil formil glikozil piroller, arjinin-lizin imidazoller

c) **Çapraz bağlı olmayan AGEs**; Piralin, Nε-karboksi metil lizin (CML), İmidazolon

Bu 3 çeşit AGEs tipleri doku, serum ve idrar örneklerinde izole edilmiştir (93, 94).



Şekil-3: İleri glikasyon son ürünlerinin tipleri.

İleri glikasyon son ürünlerinin eliminasyonunda damar endotelinin endositik aktivitesi rol oynar. AGEs makrofajlar tarafından endositoz ile alınarak intrasellüler olarak parçalanırlar ve daha küçük molekül ağırlığında

düşük moleküler ağırlıklı AGEs (LMW-AGEs) oluşur. LMW-AGEs yüksek çapraz bağlanma veya oksidatif reaktivite gibi reaktif özellikleri içermekle beraber böbrekten atılarak etkileri sınırlandırılır (95). Bu nedenle etkin bir AGEs eliminasyonu için normal böbrek fonksiyonu gereklidir.

Glikasyon, dolayısıyla AGE'lerin oluşumu daha çok diabette hiperglisemi varlığında meydana gelmektedir. Ancak normal kan glukoz seviyelerinde de glikasyon gerçekleşmekte ve yavaş bir hızda vücutta AGE birikimi olmaktadır. Yaşlanmayla birlikte dolaşımda AGEs miktarı artarken, böbreklerden AGEs atılımı azalmaktadır. Bu nedenle yaşlanmayla birlikte vücutta AGEs birikmektedir. Nε-karboksimetillizin (CML) ve pentozidinin serum düzeylerinin çocukluktan yaşlılığa kadar 5 kat arttığı bildirilmiştir (92, 96).

İleri glikasyon son ürünleri stabiliteleri nedeniyle özellikle uzun ömürlü proteinlerde (örn: kollajen, lens) birikip bu proteinlerde çapraz bağlar oluşturup fonksiyonlarını bozarlar. Bunun dışında spesifik reseptörlerine bağlanıp hücrede aşırı serbest radikal oluşumuna neden olarak hücre içi sinyalizasyonla çeşitli enflamatuar maddelerin (IL-6, TNF-α) salınımına ve çeşitli genlerin ekspresyonlarında (örn: Endotelin-1, VCAM-1, RAGE) değişikliğe yol açarlar (92).

İleri glikasyon son ürünlerinin oluşumu daha çok hiperglisemik serumda olduğu için özellikle diabetin komplikasyonlarının etyopatogenezinin sorumlu tutulmuşlar ve araştırmalar daha çok bu yönde olmuştur. Ancak AGEs'in birçok kronik hastalığın gelişiminde de rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda diabet dışında bazı hastalıklarda (ateroskleroz, hiperlipidemi, enflamasyon, böbrek yetmezliği, alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklar) AGEs'in oluşumları ve birikimlerinin hızlandığı görülmüştür (96).

2.3.6.2. İleri Glikasyon Son Ürünleri ve Ateroskleroz

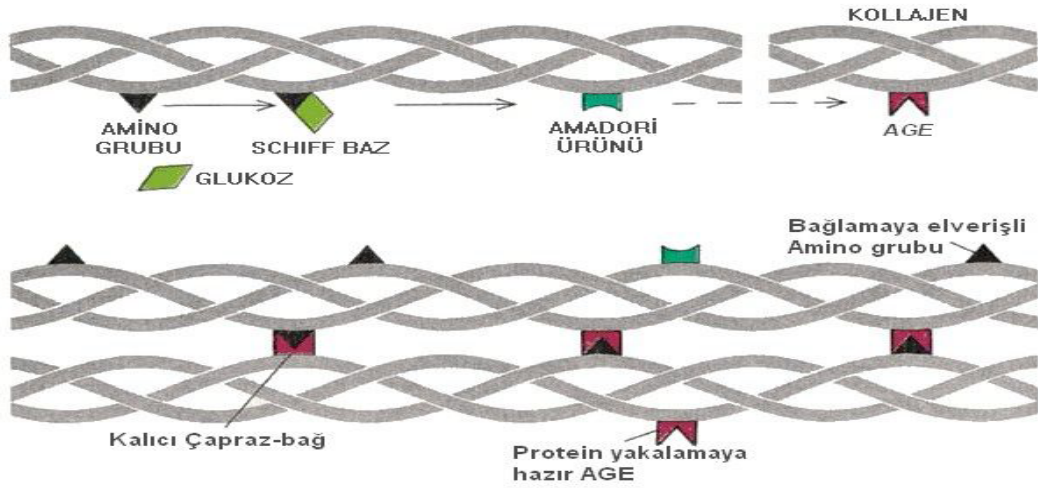
İleri glikasyon son ürünleri aterosklerotik süreçte etkilerini reseptör aracısız ve reseptör aracılı olmak üzere 2 farklı mekanizma ile göstermektedir (97, 98).

1) Reseptör aracısız etkileri:

İleri glikasyon son ürünleri ekstraselüler matriks üzerinde oluşarak ve kollajen gibi damar duvar makromolekülleri ile çapraz bağlanarak damar yapılarının elastikiyetini azalmaktadır (89, 100) (Şekil-4). AGE'in bu etkisiyle damar duvarının elastik özelliklerinin azalması, barotravma artışına ve sistolik hipertansiyon gelişimine de katkı sağlar (101).

İleri glikasyon son ürünleri eNOS (endotel bağımlı nitrik oksit sentaz) aktivitesini azaltarak NO sentezini azaltmaktadır. Ayrıca AGEs oluşumu sırasında ortaya çıkan süperoksit anyon radikali NO inaktivasyonuna neden olur. Bu mekanizma ile AGEs endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasına aracılık etmektedir. NO'in inaktivasyonu aterosklerozun başlangıç aşamalarından olan endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur (102).

Düşük dansiteli lipoproteinlerin AGEs ile modifikasyonu sonucunda plazmadan temizlenmeleri bozulur ve LDL-K konsantrasyonunun artışına neden olur. Diğer taraftan LDL'nin glikasyonu, oksidatif modifikasyona olan yatkınlığını artırarak atherojenik etkiye katkı sağlar (89).



Şekil-4: Çapraz bağ oluşumu.

2) Reseptör aracılı etkileri:

İleri glikasyon son ürünleri, makrofaj, endotel hücresi, düz kas hücresi, böbrek ve nöronal hücreler gibi çeşitli hücre tiplerinde tanımlanmış

olan farklı reseptörlerine bağlanarak aşırı inflamatuvar molekül üretimine neden olup hücrel fonksiyonda bozulmaya yol açabilirler (96, 101). AGEs reseptörleri arasında en çok bilinen ve üzerinde çalışılan reseptör-AGE (RAGE)'dir. RAGE immunglobulin ailesinden multiligand bağlama özelliği olan bir hücre yüzey proteinidir. İlk kez 1992'de Schmidt tarafından izole edilmiştir (102). RAGE'nin basit reseptör fonksiyonlarından ziyade hücre içi oksidan stres-sinyal-iletim peptidi olarak görev yaptığı kabul edilmektedir. Atherosklerotik süreçle ilişkili tüm hücrelerde (düz kas hücreleri, monosit/makrofajlar, T lenfositler, fibroblastlar, endotel hücreleri, mezangiyel hücreler) gösterilmiştir (103). RAGE'ye AGEs dışında bağlanıp aktive edebilen moleküller de vardır. Bunlar; S100/kalgranülinler (proinflamatuvar sitokin), HMGB1 (High Mobility Group B1), β -amiloid proteindir (104, 105).

RAGE-ligand etkileşiminin en önemli patolojisi; oksidatif stres ve geniş spektrumdaki sinyal mekanizmalarının indüksiyonu ile hücrel aktivasyona yol açmasıdır. Endotel yüzeyindeki RAGE'nin AGEs etkileşimi ile NADPH oksidazın aktivasyonuna bağlı olarak intrasellüler ROS (reaktif oksijen radikalleri) oluşumu meydana gelir. Hücre içi ROS artışı, birçok "hasara-yanıt" geninin düzenleyicisi olan redoks-sensitif transkripsiyon faktörü nükleer faktör-kB (NF-kB)'nin aktivasyonuna neden olur. NF-kB ise inflamasyon, immünite ve atherosklerozla yüksek derecede ilişkili olan TNF- α , IL-1a, IL-6, RAGE, endotelin-1, doku faktörü, hücre adhezyon molekülü (VCAM-1) gibi atherosklerozla ilgili bir çok genin transkripsiyonel aktivasyonuna neden olur (Tablo-5) (96, 106).

İleri glikasyon son ürünleri ile RAGE etkileşimi sonucunda endotel hücrelerinde permabilite artışı meydana gelerek membranın yapısı bozulur. Trombomodilin aktivitesi azalırken doku faktörü ekspresyonu artar. Endotel hücreleri antikoagülan özellikten prokoagülan özelliğe kayar. Endotelin-1 ekspresyonu ile endotelde vazokonstrüksiyona yol açar. VCAM-1 artışıyla da atheroskleroz başlangıcı için oldukça önemli olan endotel disfonksiyonu meydana gelir. Düz kas hücrelerinde AGE-RAGE etkileşiminin artmış hücrel proliferasyona ve fibronektin üretimine neden olarak atherosklerotik süreçte restenozda rol oynadığı düşünülmektedir (107).

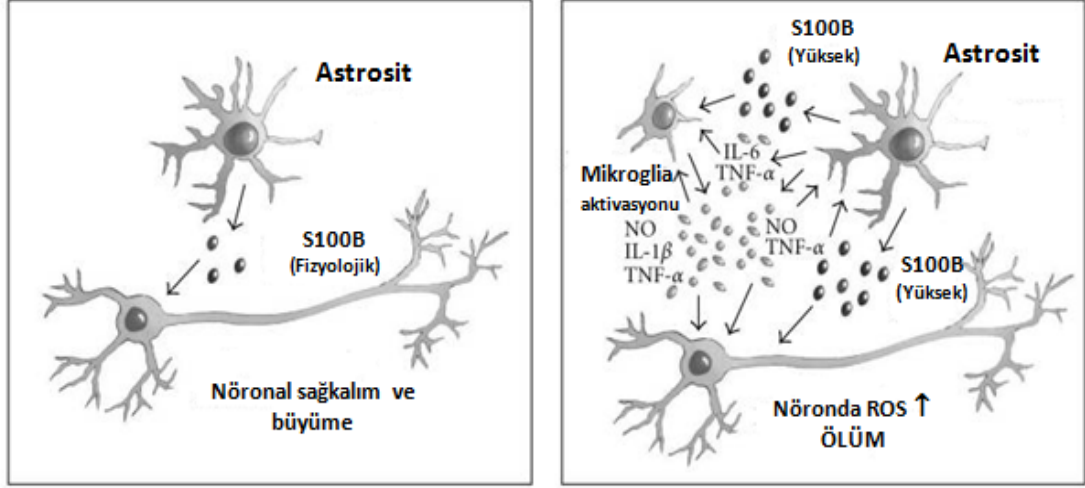
Böbrek hasarının görüldüğü nefropatili hastalarda böbrek fonksiyonlarındaki azalma nedeniyle AGEs'in dolaşımdan temizlenmesi bozulmakta ve bu hastaların doku ve serum AGEs düzeylerinde artış görülmektedir. Bu nedenle AGEs'in böbrek yetmezlikli hastalarda böbrek dışı vasküler hasarın hızlanmasında rol oynadığı düşünülmektedir (108). BN yapılan hastalarda böbrek fonksiyonlarının azalması, üremiye bağlı gelişen oksidatif stres ve kullanılan immun supresif ilaçların AGEs oluşumuna katkıda bulunup oluşumlarını hızlandırdığı öne sürülmektedir (109).

2.1.3.7. Protein S100B

S100 ailesi intrasellüler ve ekstrasellüler birçok düzenleyici aktivitesi olan, heliks-loop-heliks konformasyonunda iki kalsiyum bağlayan bölge içeren yaklaşık 25 üyesi olan multigenik bir ailedir (110, 111). Nötral pH'da amonyum sülfat çözeltisi içinde %100 oranında çözünmelerinden dolayı bu şekilde isimlendirilmiştir (112). İki alt birimin (alfa ve beta) homodimer ve heterodimerleri olarak bulunur. S-100 proteinleri daha çok nöral krestten köken alan hücrelerde (astrozitler, schwann hücreleri, melanositler ve gliyal hücreler) ve kondrositler, adipositler, miyoepitelyal hücreler, makrofajlar, langerhans hücreleri, dendritik hücreler ve keratinositlerde bulunur (113). Bu protein ailesine ait olan üyeler birçok efektör proteinle etkileşime girerek enzim aktivitelerini düzenler, sitoskeleton yapısını dinamiklerini etkiler, hücre büyümesini, farklılaşmasını düzenler ve kalsiyum homeostazını sağlarlar (110).

S100B, S100 ailesinin bir üyesidir. S100B, moleküler ağırlığı 21 kDA olan, 2 beta ünitesinden oluşan homodimer asidik bir proteindir (111). S100B 4 tane Ca²⁺ bağlama bölgesine ek olarak 4 bölgesinde bakır, 6 ya da 8 bölgesinde de çinko bağlayabilir (114, 115). İnsanlarda S100B 'yi kodlayan gen, 21q22.3 gen noktasında yerleşmiştir (112). S100B primer olarak astrozitler tarafından üretilir ve gliyal hücreler, nöronlar, mikroglia üzerinde otokrin ve parakrin etkilere sahiptir (116). S100B'nin hücrede fizyolojik (nanomolar konsantrasyonlarda) seviyelerdeyken sinirsel gelişim, farklılaşma ve beyin onarımında önemli bir rol oynadığı ve bu etkisini RAGE aracılığıyla (cdc 42/Rac yolunun aktivasyonu) gösterdiği bildirilmektedir. Ancak

yüksek düzeylerdeki S100B'nin (mikromolar seviyede) yine RAGE aracılığıyla apoptotik ya da sinir dejenerasyonuna sebep olarak nörotoksik etki gösterdiği bildirilmektedir (117) (Şekil-5).



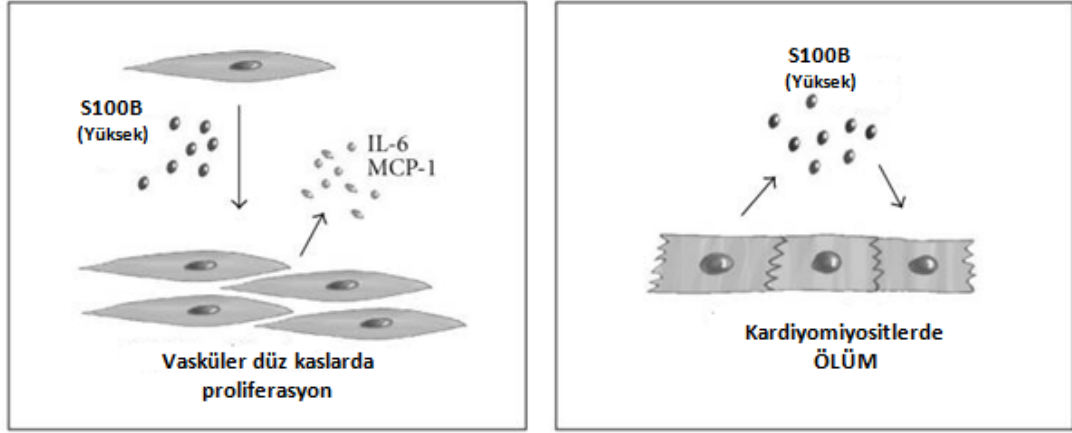
Şekil-5: S100B'nin RAGE aracılığıyla farklı dozlardaki etkisi (123).

Protein S100B'nin serum ve beyin omurilik sıvısında (BOS) yüksekliği ilk kez travmatik beyin hasarında bildirilmiştir. Daha sonra serebral iskemide kolay ölçülebilen ve prognozu öngörebilen bir belirteç olabileceği düşünülmeye başlanılmıştır. BOS'da S100B seviyelerinin, serebrovasküler olay ya da enfarktın klinik derecesi ve büyüklüğü ile bağıntılı olarak arttığı gösterilmiştir (118-120). Ayrıca alzheimer hastalığı, down sendromu, amyotrofik lateral skleroz, multipl skleroz, şizofreni ve depresyonda da artış olduğu gözlenmiştir (121).

Protein S100B'nin saptanan çeşitli etkileri nedeniyle beyin dokusu için CRP gibi inflamatuvar bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür (122). Yapılan çalışmalarda S100B'nin beyin dışında da birçok hücreden ekspres olduğu gösterilmiştir (123) ve bu nedenle beyin dışında da etkileri araştırılmaktadır.

S100B'nin kardiyovasküler sistem üzerine etkilerinin olduğu saptanmıştır. Yapılan in vitro ve in vivo deneylerde yüksek düzeylerdeki S100B'nin, damar düz kas hücrelerinde RAGE aracılığıyla ROS'nin, çeşitli inflamatuvar genlerin ekspresyonunu artırarak proliferasyona yol açtığı ve bu

etkileri ile atherosklerotik süreçte rol oynayabileceği bildirilmiştir (Şekil-6) (124-127).



Şekil-6: Yüksek S100B düzeyinin RAGE aracılığıyla KVS'deki etkileri (123).

Üremik hastalarda ve diyaliz hastalarında inflamatuvar ve atherosklerotik olay gelişiminde RAGE'nin rolü olduğu bildirilmektedir (128). Bu hasta grubunda S100B'nin kardiyovasküler rolü ile ilgili bir veri bulunmamaktadır. Böbrek nakli yapılan hastalarda S100B düzeyini araştıran ve greft fonksiyonu açısından değerlendiren bir çalışma vardır. Bu çalışmada serum S100B düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu; ayrıca yaş ve vücut kitle indeksi ile pozitif, kreatinin klirensi ile anlamlı negatif ilişkisi olduğu bildirilmiştir (129).

2.1.3.8 İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü- I

İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF-I ve IGF-II) büyüme hormonuna bağlı mitojenik ve metabolik etkilerin ortaya çıkmasına aracılık eden peptidlerdir (130, 131). Somatomedinler de denilen IGF'ler amino asit dizisi olarak insüline oldukça benzeyen polipeptidlerdir (132). IGF-1 70 amino asitten oluşan tek zincirli ve molekül ağırlığı 7 kDa' olan bir peptiddir. IGF-1 başlıca karaciğerde üretilir. Ancak karaciğer dışında vücutta başka pek çok hücreden sentez edilebilir. IGF-1 embriyonik gelişim döneminde başlayan ve yaşam boyu devam eden fizyolojik olaylarda rol alır. Metabolik olaylarda özellikle de glukoz metabolizmasında önemlidir. Hücre içine amino asit alımını ve protein sentezini artırır. Hücre siklusunun denge içinde olmasını sağlar ve çeşitli hücrelerde apoptozisi engeller (133). Yaş, cinsiyet, beslenme

durumu ve büyüme hormonu (GH) salınımı serum IGF-1 seviyelerini etkilemektedir. IGF-1 düzeyi doğumda düşüktür, çocukluk ve pubertede artar ve 3. dekattan sonra azalmaya başlar. Bu değişim GH'ın yaş ile birlikte azalmasına bağlanmıştır. IGF-1 düzeyi GH'ın dolaşımdaki düzeyi düşük olduğunda azalırken, yüksek olduğunda artar (Örn: akromegali). Kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Açlıkta ve kötü beslenmede düzeyi azalır (134-136).

IGF'ler protein yapıda olduklarından hücre membranını geçememekte ve etkilerini membrandaki reseptörlerine bağlanarak göstermektedirler. Bu konuda yapılan çalışmalarda üç farklı IGF reseptörü tanımlanmış olup, bunlar insülin reseptörü, tip I IGF reseptörü ve tip II IGF reseptörüdür (137).

IGF-1 dolaşımında IGF-bağlayıcı proteinlerle taşınmaktadır. Yapısal olarak benzer altı adet bağlayıcı protein tanımlanmıştır (138). Bunlar IGF-1'in hücre üzerindeki proliferatif ve mitojenik etkilerinin modülasyonunu sağlarlar. Serbest IGF-1'in IGF reseptörü ile etkileşimini sağlar ve direkt olarak hücre fonksiyonunu etkilerler. IGF-1'in dolaşımında %90'dan fazlası IGF bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) tarafından taşınır. IGFBP-3, IGF-1'in yarı ömrünü uzatmakta, doku dağılımını düzenlemektedir. Hedef dokularda hücresele seviyede IGF-1'in biyoyararlanımını regüle etmektedir (134). IGFBP-3 aynı zamanda potansiyel bir hücre büyüme inhibitörüdür ve apoptozisi uyararak IGF-1'in mitojenik etkisini inhibe eden ve antiproliferatif etkiye sahip bir proteindir. IGFBP-3'ün antiproliferatif etkisinin p53 tümör süpresör geni aracılığıyla kontrol edildiği öne sürülmektedir (132, 139).

IGF-1'in kardiyovasküler sistemde de etkileri olduğu bilinmektedir. IGF-1 düzeyleri ve KVH gelişimi riski için farklı görüşler bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda IGF-1 düzeyinin artmış olması (140), bazılarında ise azalmış (141) olmasının KVH riskini artırdığı ileri sürülmüştür. Van Bunderen ve ark. (142) IGF-1 düzeyleri ve KVH riski arasında U-şekilli bir ilişki olduğunu, IGF-1'in hem düşük hem de yüksek düzeylerinin artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Fare modellerinde yapılan çalışmalarda IGF-1'in KVS üzerindeki etkileri araştırılmış ve IGF-1'in kalp miyozitlerinin büyüme

ve gelişmesinde rol oynadığı bildirilmiştir (143,144). Azalmış IGF-1 düzeylerinin bozulmuş kardiyak doku gelişimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (145). IGF-1'in kardiyak hasar sonrası miyokart hücre ölümünü önlediği, ventriküler dilatasyonu sınırladığı gösterilmiştir (146). Ancak artmış IGF-1 düzeylerinin hücre büyümesine sebep olarak aterosklerotik plak gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir (147). Aterosklerotik plakta düz kas hücrelerinde, inflamatuvar hücrelerde ve arter endotel hücrelerinde IGF reseptörleri gösterilmiştir (133).

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda IGF-1'in KVH gelişim riskini değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Diyaliz tedavisi gören hastalarda yapılan bir çalışmada düşük düzeylerdeki IGF-1'in SKB ve DKB ile negatif ilişki gösterdiği bulunmuş ve düşük IGF-1 düzeyinin KVH riskini arttırdığı bildirilmiştir (148).

2.1.3.9. Antioksidan Mekanizmalar

Hücrelerde anabolik ve katabolik reaksiyonlar sırasında oluşan serbest oksijen radikallerinin yol açtığı oksidatif hasarı önleyen, sınırlayan veya kısmen tamir eden moleküllere "antioksidanlar" denir. Sağlıklı bir organizmada oksidanların düzeyi ve antioksidanların etkisizleşme gücü bir denge halindedir (149). Antioksidanların plazma ve damar çeperindeki LDL ve Lp(a)'nın oksidasyona duyarlılığını azalttığı ve azalmış antioksidan kapasitenin ateroskleroz riskini arttırabileceği düşünülmektedir (22).

Antioksidanlar enzim yapısında (Örn: Süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, Paraoksonaz 1) olanlar ve enzim olmayanlar (Örn: A, C ve E vitamini, selenyum, ürik asit) olarak ikiye ayrılabilir.

1.2.1.3.9.1. Paraoksonaz 1

Paraoksonaz (PON) gen ailesi insanlarda 7. kromozom üzerinde olup, üç farklı üyesi bulunur; PON1, PON2, PON3 (150). PON proteinlerinin amino asit dizileri arasında %65 oranında benzerlik olduğu bildirilmektedir. Bununla beraber, PON proteinleri dokulardaki ekspresyonlarına ve dağılımlarına göre farklılık göstermektedir. PON1 ve PON 3 karaciğer ve plazmada bulunurken, PON2'nin karaciğer, böbrek, kalp, beyin, testis

dokularında özellikle endotel tabakasında bulunduğu ve aortik düz kas hücrelerinde de yer aldığı gösterilmiştir (150, 151).

PON1 karaciğerde sentezlenen ve serumda büyük oranda apolipoprotein A1 aracılığıyla HDL'ye bağlanan bir enzimdir. PON1, organofosfat bileşiği olan paraokson'u hidroliz ederek paraoksonaz, fenilasetat gibi aromatik karboksi asit esterlerini hidroliz ederek arilesteraz aktivitesi gösterir. PON ve arilesteraz aktiviteleri, aynı enzimin iki farklı aktif bölgesidir. PON1 iki yaygın genetik polimorfizme sahiptir: 55. pozisyondaki lösin-metyonin değişimi ve 192. pozisyondaki glutamin-arjinin değişimi (152). Paraoksonaz aktivitesinin polimorfik değişim gösterdiği bilinmesine karşın arilesteraz aktivitesi genetik polimorfik bir değişim göstermemektedir. Arilesteraz aktivitesi, paraoksonaz aktivitesindeki değişimlerden etkilenmeyen asıl proteinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (153).

Yapılan çalışmalarda PON aktivitesinin çeşitli nutrisyonel ve ilaç tedavileri ile değişiklik gösterdiği saptanmıştır. C vitamini, E vitamini, statinler, flavonoidler (quercetin, glabridin), polifenol içeren gıdalar (şarap, çay, meyve suyu) ve az miktarda alkol alımının PON aktivitesini arttırdığı; sigara, kolesterol düzeyi yüksekliği, insülin direnci, doymuş yağ tüketimi, menopoz, yaşlılık ve akut organofosfat zehirlenmesinin ise PON aktivitesini azalttığı bildirilmiştir (154).

PON1 enzim aktivitesinin diyabet, ailesel hiperkolesterolemi ve KBY gibi hızlanmış atheroskleroz ile ilişkili durumlarda azaldığı gösterilmiştir (152, 155) İlk kez 1991 yılında Mackness'in (156) çalışması ile PON1'in LDL'deki lipid hidroperoksitleri hidroliz ederek ve bunların LDL'de birikmesini engelleyerek atheroskleroza karşı koruyucu olduğu ve HDL'nin kendisini de lipid peroksidasyonundan koruduğu saptanmıştır. HDL'nin okside olmasının önlenmesi, kolesterol esterleriyle dolmuş köpük hücresi haline gelmiş makrofajlardan serbest kolesterolün alınıp karaciğere taşınmasında ve atheroskleroz gelişiminin önlenmesinde çok önemli rolü olabileceği bildirilmiştir (157-159). Yapılan çalışmaların büyük bir kısmında elde edilen sonuçlar KVH'da serum PON enzim aktivitelerinin belirgin olarak düştüğü gösterilmiştir (160-162).

Kronik böbrek hastalığı olup diyaliz tedavisi alan veya almayan hastalarda ya da böbrek nakli olmuş hastalarda yapılan çalışmalarda PON1 aktivitelerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (152, 163-166). PON1 polimorfizm dağılımının ise kontrol grubuna göre farklı olmadığı, PON1 aktivitesindeki düşüklüğünün polimorfizmden bağımsız, belki de HDL-K alt birimlerindeki farklı dağılımlara bağlı olabileceği rapor edilmiştir (167, 168). BN olmuş hastalarda düşük PON1 aktivitesi HDL'nin antioksidan kapasitesinin azalmasına ve dolayısıyla artmış ateroskleroz riskine sebep olabilir (165).

2.1.3.9.2. Vitamin A

Vitamin A sikloheksinil halkası taşıyan bir poliizopren bileşiğidir. A vitamini alkol (retinoller), aldehitler (retinaller) ve retinoik asitleri kapsayan genel bir terimdir (169). A vitamininin metabolik ön maddesi olan β -karoten antioksidan özelliklerini "söndürücü etki" ile göstermektedir (170). Karotenoidlerin yapısında bulunan konjuge çift bağlar antioksidan aktiviteden sorumludur. Son derece güçlü bir singlet O_2 temizleyicisi olan β -karoten ayrıca hidroksil, peroksil ve alkoksil radikalleriyle de doğrudan reaksiyon vererek lipid peroksidasyonunun zincir reaksiyonunu önleyebilir. Her β -karoten molekülü iki peroksil radikalini bağlayarak ortamdan uzaklaştırır. Ortamdaki oksijen konsantrasyonunun yüksek olması halinde ise reaktif bir peroksil radikali oluşur (171). Çeşitli çalışmalarda A vitamininin KVH riskine karşı koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir (172, 173).

2.1.3.9.3. Vitamin E

E vitamini tokoferol yapısında olup alfa, beta, gamma ve delta izoformu bulunmaktadır. Alfa tokoferol insan dokularında en fazla bulunan ve en yüksek biyolojik aktiviteye sahip olan formdur (174, 175). Antioksidan etkisi en fazla olan alfa tokoferolün yapısında bulunan fenolik hidroksil gruplu aromatik halka, vitaminin kimyasal olarak aktif formunu oluşturur ve antioksidan özellik de bu gruptan kaynaklanmaktadır (176). Tokoferol hücre membran fosfolipidlerinde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarını sonlandırarak serbest radikal

etkilerinden korur ve bu nedenle zincir kırıcı antioksidan olarak bilinmektedir (177).

Plazma antioksidan düzeyleri ile KAH arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada plazma E vitamini düzeyleri dūřuk olanlarda iskemik kalp hastalıklarından ölüm oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (178).

Böbrek yetmezlikli ve diyaliz tedavisi alan hastalarda yapılan bir çalışmada, antioksidan vitamin (A ve E vitamini) takviyesi yapılan hastalarda ROS ve okside-LDL'nin azaldığı, dolayısıyla KVH riskinin de azaldığı rapor edilmiştir (179, 180).

Bu çalışmadaki amacımız atherosklerotik süreçte çeşitli mekanizmalar ile rol oynadığı dūřnlen yukarıda bahsettiğimiz parametrelerin düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuyla BN yapılan hastalar arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığını; bu parametrelerin klasik KVH risk faktörleri ve kendi aralarında olan ilişkilerini araştırıp KVH risk açısından bu parametreleri değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Gereç

1.1. Olgular

Bu çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı transplantasyon polikliniğinde takip ve tedavi edilmekte olan 34 kadın 28 erkek olmak üzere toplam 62 böbrek nakli olgusu etik kurul onayından sonra çalışma için gerekli bilgiler verilip onamları alınarak çalışmaya alındı (Uludağ Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu, Onam tarihi; 09.06.2009, Karar no;2009-11/65).

Hastaların araştırmaya alınma (kabul edilme) kriterleri:

- 1-18 yaş üzeri ve 65 yaş altı olan
- 2- Başarılı böbrek nakli yapılmış olan
- 3- Böbrek nakli 6 aydan daha uzun süre önce yapılmış olan hastalar.

Hastaların araştırmaya alınmama (hariç tutulma) kriterleri:

- 1- 18 yaş altı ve 65 yaş üstü olmak,
- 2- Hemogloblin düzeyi 8.5 gr/dL'nin altında olmak,
- 3- Bilinen kardiyovasküler hastalık öyküsü olması (koroner arter hastası olmak, periferik damar hastalığı öyküsü, miyokart infarktüsü öyküsü)
- 4- Akut veya kronik karaciğer hastalığı veya inflamatuvar başka bir hastalığı olmak.

Böbrek nakli hastalarının primer hastalıkları;

- Kronik böbrek yetmezliği (23 olgu)
- Hipertansif nefropati (11 olgu)
- Vezikoüreteral reflü (6 olgu)
- Primer glomerulonefrit (6 olgu)
- Polikistik böbrek hastalığı (5 olgu)
- Diyabetik nefropati (2 olgu)
- Nefrolityazis (3 olgu)

- Analjezik nefropatisi (1 olgu)
- Akut poststreptokoksik glomerulonefrit (1 olgu)
- Wegener hastalığı (1 olgu)
- Lupus nefriti (1 olgu)
- Alport Sendromu (1 olgu)
- Fokal Segmental Glomerüloskleroz (1 olgu)

Kontrol grubu oluşturmak için, dahiliye polikliniklerine başvuran, herhangi bir kardiyak semptomu ve hikayesi bulunmayan 50 sağlıklı olgu onamları alınarak çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan böbrek nakli hastalarının anamnezleri (böbrek yetmezliği etiyojisi, hemodiyaliz ve nakil süresi, kalp hastalığı, diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, sigara kullanımı) alındı. Ayrıntılı sistemik fizik muayeneleri (tansiyon arteriyel, ağırlık, boy, bel çevresi ölçümü) yapıldı.

Kontrol grubu olarak dahiliye polikliniklerine başvuran sağlıklı gönüllülerin de anamnezleri (diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, sigara kullanımı) alındı, ayrıntılı sistemik fizik muayeneleri (tansiyon arteriyel, ağırlık, boy, bel çevresi ölçümü) yapıldı.

Çalışmaya alınan olgulardan bir gecelik açlığı takiben kan örnekleri alındı. Rutin biyokimyasal (total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, LDL-kolesterol, glukoz) analizler aynı gün yapıldı. Çalışma için yapılacak diğer tetkikler (Protein S100B, AGEs, hsCRP, IGF-1, IGFBP-3, Lp(a), vitamin A ve E, homosistein, apolipoprotein A-1, apolipoprotein B, PON, arilesteraz) için alınan kan örnekleri 3000 x rpm' de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örnekleri topluca çalışılmak üzere -80 °C ve -20 °C' de saklandı.

1.2. Cihazlar

1. FLASHScan S12 Microplate Reader (Analytik Jena, Almanya)
2. Aeroset, Abbot Diagnostics (A.B.D)
3. Architect c16000, Abbot Diagnostics (A.B.D)
4. Liaison (DiaSorin S.p.A)
5. Immulite 2000 (Diagnostik Products Corporation, Los Angeles, A.B.D)

6. Immulite 2500 (Diagnostik Products Corporation, Los Angeles, A.B.D)

7. BN ProSpec (Siemens, Almanya)

8. Finnigan Spectra System HPLC (Thermo, A.B.D)

9. Spektrofotometre, "Shimadzu U.V. Visible 1202" (Japonya)

10. Santrifüj, "Sanyo Mistral 2000 R" (İngiltere)

11. Karıştırıcı (vorteks), "Heidolph" (Almanya)

12. Hassas tartı, "OHAUS analytical plus" (İsviçre)

13. Tartı, "Mettler PJ 3000" (İsviçre)

1.3.Ticari Kitleler

1. Total Kolesterol kiti (Abbott, A.B.D)

2. Trigliserit kiti (Abbott, A.B.D)

3. HDL-Kolesterol kiti (Abbott, A.B.D)

4. Glukoz kiti (Abbott, A.B.D)

5. Üre kiti (Abbott, A.B.D)

6. Kreatinin kiti (Abbott, A.B.D)

7. Ürik asit kiti (Abbott, A.B.D)

8. hs-CRP kiti (Immulinite 2500, Simens, A.B.D)

9. Lp(a) kiti (Abbott, A.B.D)

10. Apolipoprotein A1 kiti (Abbott, A.B.D)

11. Apolipoprotein B kiti (Dade Behring, Newark, USA)

12. Homosistein kiti (Immulinite 2000, Simens, A.B.D)

13.IGF-1 kiti (Immulinite 2000, Simens, A.B.D)

14.IGFBP-3 kiti (Immulinite 2000, Simens, A.B.D)

15.Vitamin A ve E kiti (ClinRep, Recipe Chemicals Instruments GmbH, Almanya)

16. Protein S100 B kiti (Liaison Sangtec100, İtalya)

17. AGE ELISA kiti (Oxiselect™ Advented Glycation end Product Cell Biolabs İncorporation, San Diego, A.B.D)

1.4. Kimyasal Malzemeler

1. Sodyum hidroksit, "Merck" (Almanya)

2. Glisin, "Merck" (Almanya)

3. Tris, "Merck" (Almanya)
4. Kalsiyum klorür, "Merck" (Almanya)
5. Paraokson, "Sigma" (A.B.D.)
6. Fenil asetat (%99), "Aldrich" (A.B.D.)
7. Hidroklorik asit, "Merck" (Almanya)

2. Yöntemler

2.1. Lipid Profili, Glukoz, Kreatinin, Üre ve Ürik asit Ölçümü

Serum lipid profilinin incelenmesi için Abbott marka kitler kullanılarak Aeroset cihazında ölçüm yapıldı. Total kolesterol ve trigliserid düzeyleri enzimatik hidroliz yöntemi ile, HDL-kolesterol düzeyleri ise enzimatik eliminasyon yöntemi ile ölçüldü. LDL-kolesterol düzeyleri Friedewald formülü ile hesaplandı.

Friedewald formülü:

$$\text{LDL-K (mg/dL)} = \text{Total kolesterol} - (\text{HDL-K} + \text{VLDL-K})$$

$$\text{VLDL-K (mg/dL)} = \text{Trigliserit (mg/dL)} / 5$$

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

2.2. Protein S100B Düzeylerinin Ölçümü

Serum Protein S100B düzeyleri Liaison Sangtec100 kiti kullanılarak Liaison cihazında immunoluminometrik yöntemle ölçüldü.

2.3. Homosistein Düzeylerinin Ölçümü

Homosistein ölçümü Immulite 2000 marka kit kullanılarak Immulite 2000 cihazında kemilüminesans yöntemle yarışmalı immünokimyasal prensiple ölçüldü.

2.4. hs-CRP Düzeylerinin Ölçümü

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

2.5. IGF-1 ve IGFBP-3 Düzeylerinin Ölçümü

Serum IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri, Immulite 2000 marka kitlerle Immulite 2000 cihazında solid faz, enzim bağlı kemilüminesans immun ölçüm yöntemi ile ölçüldü.

2.6. Apolipoprotein B, A ve Lp(a) Düzeylerinin Ölçümü

Apolipoprotein B düzeyleri Dade Behring marka kit kullanılarak BN ProSpec cihazında immünonefelometrik yöntemle ölçüldü. Lipoprotein (a) ve apolipoprotein AI Abbott marka kitler ile Architect c16000 cihazında immünotürbidimetrik metod ile ölçüldü.

2.7. Vitamin A ve Vitamin E Düzeylerinin Ölçümü

Vitamin A ve E düzeyleri yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (High Performance Liquid Chromatography-HPLC) yöntemi ile ClinRep marka ticari kitler kullanılarak Finnigan Spectra System HPLC cihazında ölçüldü.

Vitamin A ve E ölçümü için numunelerden kit prosedürüne göre içinde internal standart olan bir ekstraksiyon hazırlandı ve santrifüj sonrası süpernatan elde edildi. Bu süpernatandan cihaza 50 µL enjekte edildi. Kolon akış hızı 1.5 mL/dk, sıcaklığı 30°C olarak ayarlandı. UV dedektörde 325 nm dalga boyunda (vitamin A) ve 295 nm dalga boyunda (vitamin E) absorbanslar ölçüldü. Vitamin A, E ve internal standart için çalışma süresi 8 dakika olan kromatogramlar elde edildi. Vitamin A ve E konsantrasyonları internal standarda göre cihaza ait bilgisayar programında hesaplandı.

2.8. İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Düzeylerinin Ölçümü

Serum AGEs düzeyleri; Oxiselect™ Advented Glycation end Product kiti kullanılarak enzim immun yöntemle (ELISA) ölçüldü.

Hasta ve kontrol grubu serumlarının her biri fosfat tamponu ile sulandırılarak total protein düzeyleri 10 µg/mL olarak ayarlandı. Takiben tüm örnekler 10 kat sulandırıldı. Kit içinde hazır bulunan ve glikoaldehit ile BSA (bovin serum albumin) reaksiyonu ile elde edilen AGE-BSA (CML, pentozidin ve diğer AGE yapılarını içeren) standartından dilüsyonla değişik konsantrasyonlarda standartlar elde edildi. Kit prosedürüne göre deney yapıldı. ELISA plak okuyucusunda 450 nm'de absorbanslar ölçüldü. AGE-BSA ile elde edilen standart eğri grafiğinden örneklerin konsantrasyonları

hesaplandı. Sonuçlar sulandırma faktörü ile çarpılarak $\mu\text{g/mL}$ cinsinden verildi.

2.9. Paraoksonaz (PON) Aktivitesinin Ölçümü

Paraoksonaz aktivitesi ölçümü Eckerson ve ark.'nın (181) tanımladığı; serumdaki paraoksonaz tarafından paraokson'un hidrolizi sonucu açığa çıkan p-nitrofenol'ün miktarının spektrofotometrik olarak belirlenmesi prensibine göre yapıldı. Bir ünite paraoksonaz aktivitesi 1 dakikada 1 μmol p-nitrofenol oluşturan enzim aktivitesi olarak tanımlandı ve serum PON aktivitesi ünite/litre (Ü/L) şeklinde ifade edildi.

2.10. Arilesteraz Aktivitesinin Ölçümü

Arilesteraz aktivitesi ölçümü Eckerson ve ark.'nın (181) tanımladığı; arilesteraz tarafından fenilasetatın hidrolizi sonucu açığa çıkan fenol miktarının spektrofotometrik olarak belirlenmesi prensibine göre yapıldı. Bir ünite arilesteraz aktivitesi; 1 dakikada 1 μmol fenol açığa çıkaran enzim aktivitesi olarak tanımlandı ve serum arilesteraz aktivitesi kÜ/L olarak ifade edildi.

3. İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel değerlendirme SSPS 13 paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma olarak verildi. İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkinin incelenmesinde korelasyon analizi uygulandı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

1. Demografik Veriler

Çalışmaya alınan böbrek nakli (BN) olguları ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve VKİ (Vücut kitle indeksi) bakımından anlamlı bir farklılık yoktu. BN olgularında SKB (Sistolik kan basıncı) ve DKB (Diastolik kan basıncı)'nın sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu bulundu (SKB p < 0.001, DKB p=0.002). BN olgularının diyaliz süresi 45 ± 48 ay, nakil süresi 36 ± 37 ay olarak saptandı (Tablo-5).

Tablo-5: Grupların demografik ve klinik özellikleri.

	Kontrol n: 50	Böbrek Nakli n: 62	p
Yaş (Yıl)	37 ± 10	38 ± 10	A.D
Cinsiyet E/K	22 / 28	28 /34	A.D
VKİ (Kg/m²)	25.7 ± 4.4	25.5 ± 3.6	A.D
SKB (mmHg)	116 ± 17	135 ± 17	< 0.001
DKB (mmHg)	74 ± 10	80 ± 12	0.002
Diyaliz süresi (Ay)	-	45 ± 48	A.D
Nakil süresi (Ay)	-	36 ± 37	A.D

VKİ; Vücut kitle indeksi, SKB; Sistolik kan basıncı, DKB; Diastolik kan basıncı, A.D; Anlamlı değil.

2. Biyokimyasal Veriler ve Serum Lipid-Apolipoprotein Düzeyleri

Sağlıklı kontrol ve BN olgularındaki biyokimyasal veriler ve serum lipid - apolipoprotein düzeyleri Tablo-5'te sunuldu. Üre, kreatinin ve ürik asit düzeyleri BN hastalarında kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksekti. Serum glukoz düzeyleri bakımından iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu. TG ve Apo B düzeyleri BN olgularında kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksekti. TK, LDL-K, HDL-K, Apo A ve Lp (a) düzeyleri bakımından iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tablo-5: Biyokimyasal parametreler (mg/dL).

	Kontrol n: 50	Böbrek Nakli n: 62	p
Üre	25 ± 8	44 ± 18	< 0.001
Kreatinin	0.8 ± 0.1	1.4 ± 0.5	< 0.001
Ürik asit	4.1± 1.4	6.1 ± 1.5	< 0.001
Glukoz	89 ± 12	93 ± 23	A.D
TK	188 ± 42	201 ± 46	A.D
TG	120 ± 67	154 ± 74	< 0.001
LDL-K	112 ± 33	119 ± 35	A.D
HDL-K	52 ± 13	52 ± 23	A.D
Apolipoprotein AI	196 ± 30	188 ± 30	A.D
Apolipoprotein B	87 ± 23	97 ± 26	< 0.001
Lipoprotein (a)	15 ± 21	21 ± 26	A.D

TK; Total kolesterol, TG; Trigliserid, LDL-K; Düşük yoğunluklu lipoprotein- kolesterol, HDL-K; Yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol

3. Serum Homosistein, hs-CRP, IGF-1, IGFBP-3, AGEs, PON, Arilesteraz, Protein S100B, Vitamin A ve Vitamin E Düzeyleri

Serum Homosistein, hs-CRP, IGF-1, IGFBP-3, AGEs, Protein S100B ve A vitamini; BN olgularında kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksekti. Serum PON ve Arilesteraz aktiviteleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olarak bulundu. Serum E vitamini düzeylerinde ise iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo-6).

Tablo-6: Serum Homosistein, hs-CRP, IGF-1, IGFBP-3, AGEs, Protein S100B, Vitamin A ve Vitamin E Düzeyleri, Serum PON ve Arilesteraz Aktiviteleri

	Kontrol n: 50	Böbrek Nakli n: 62	p
Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	12 \pm 7	20 \pm 10	< 0.001
hs-CRP (mg/dL)	1.2 \pm 1.0	14.8 \pm 2.5	0.001
IGF-1 (ng/mL)	187 \pm 67	254 \pm 113	< 0.001
IGFBP-3 ($\mu\text{g/mL}$)	4.4 \pm 1.1	4.8 \pm 1.0	0.035
AGEs ($\mu\text{g/mL}$)	0.77 \pm 0.66	1.33 \pm 0.67	< 0.001
PON (U/L)	232 \pm 102	187 \pm 87	0.004
Arilesteraz (kU/L)	126 \pm 23	92 \pm 20	< 0.001
ProteinS100B ($\mu\text{g/L}$)	0.08 \pm 0.04	0.12 \pm 0.07	< 0.001
A vitamini ($\mu\text{mol/L}$)	3.1 \pm 0.8	3.8 \pm 1.1	0.001
E vitamini ($\mu\text{mol/L}$)	30 \pm 7	30 \pm 9	A.D

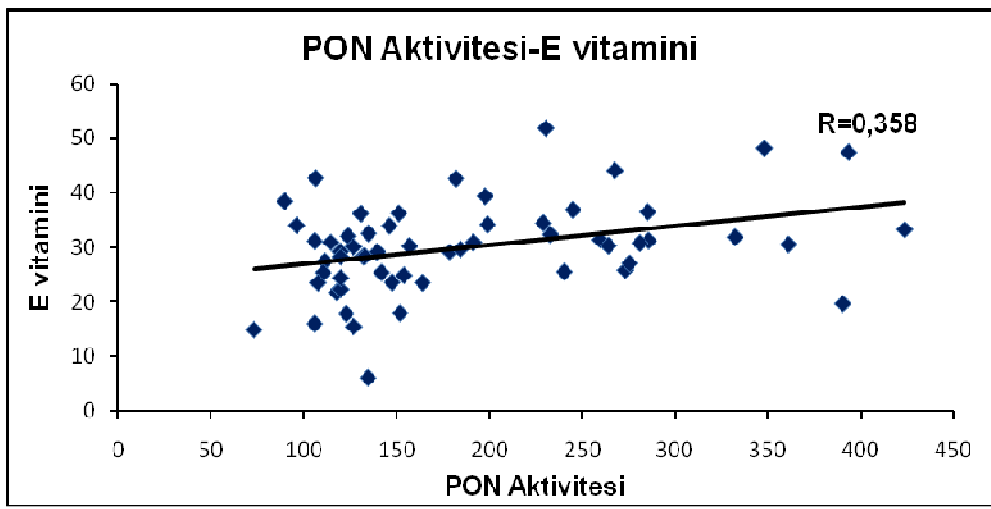
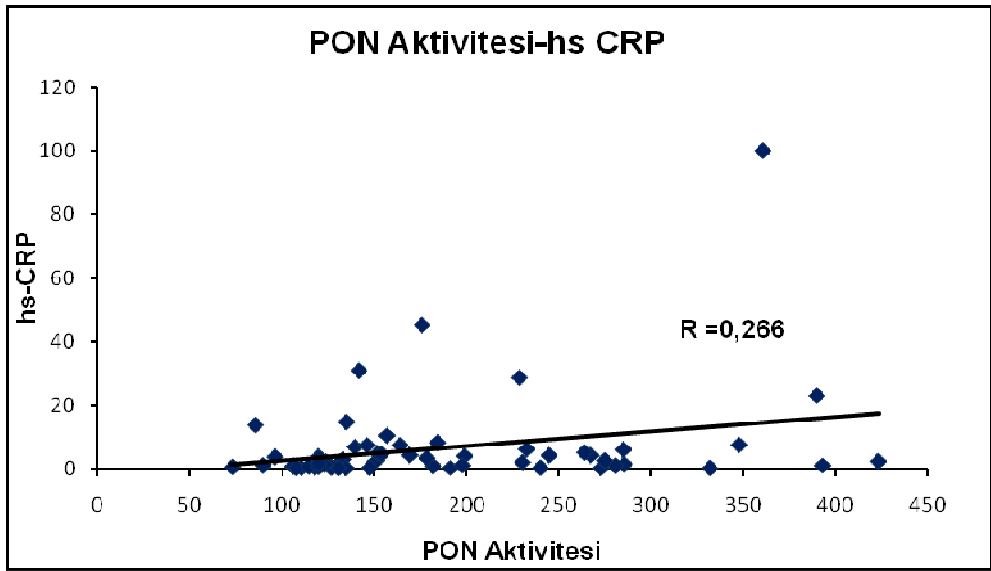
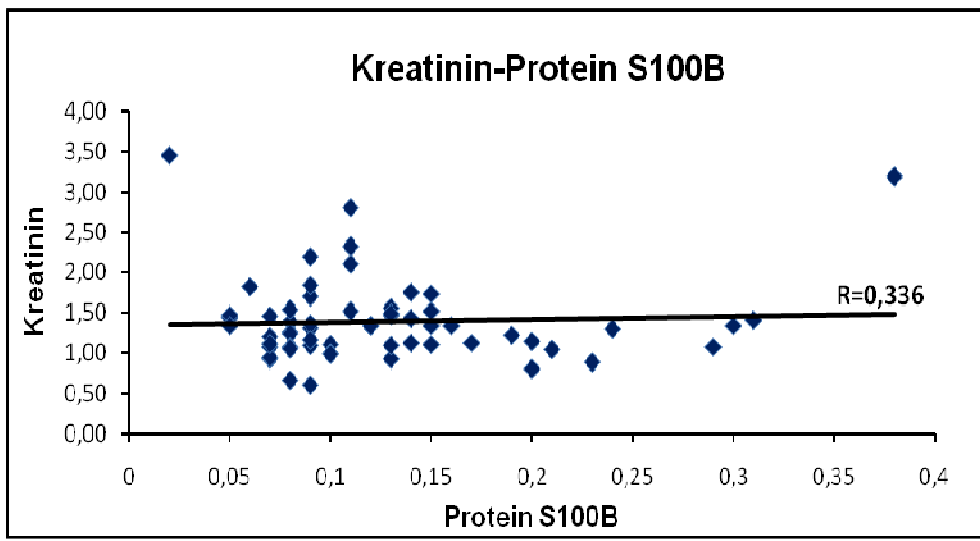
hs-CRP; High sensitive C-reactive protein, IGF-1; Insulin-like growth factor-1, IGFBP-3; Insulin-like growth factor binding protein-3, AGEs; Advanced glycation end products, PON; Paraoksonaz

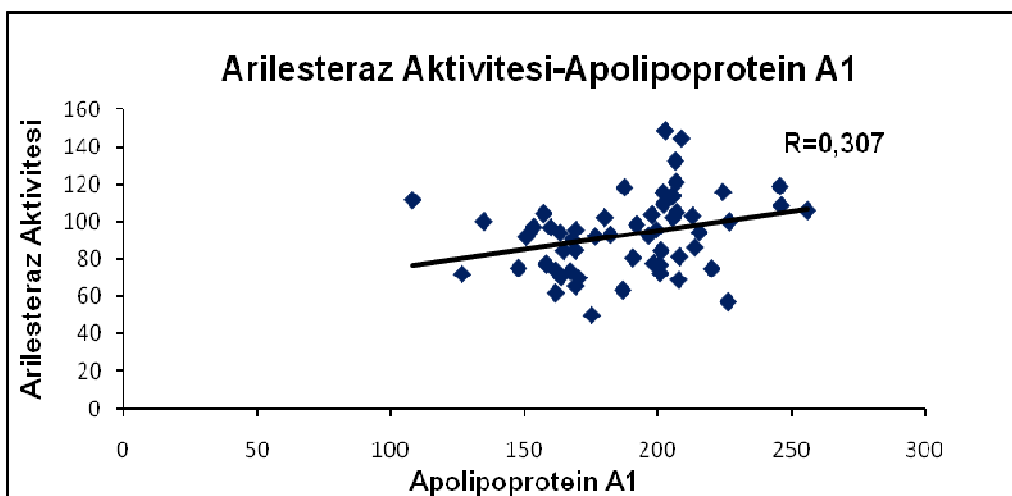
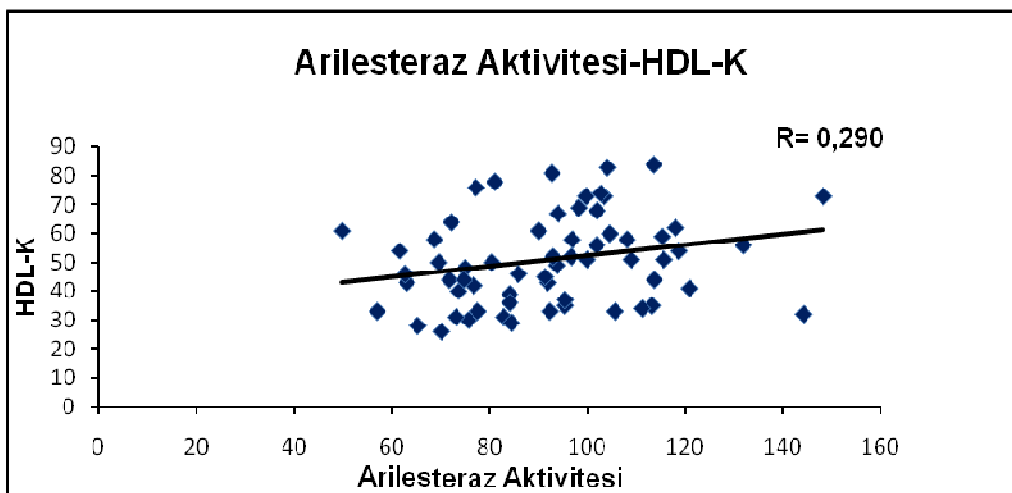
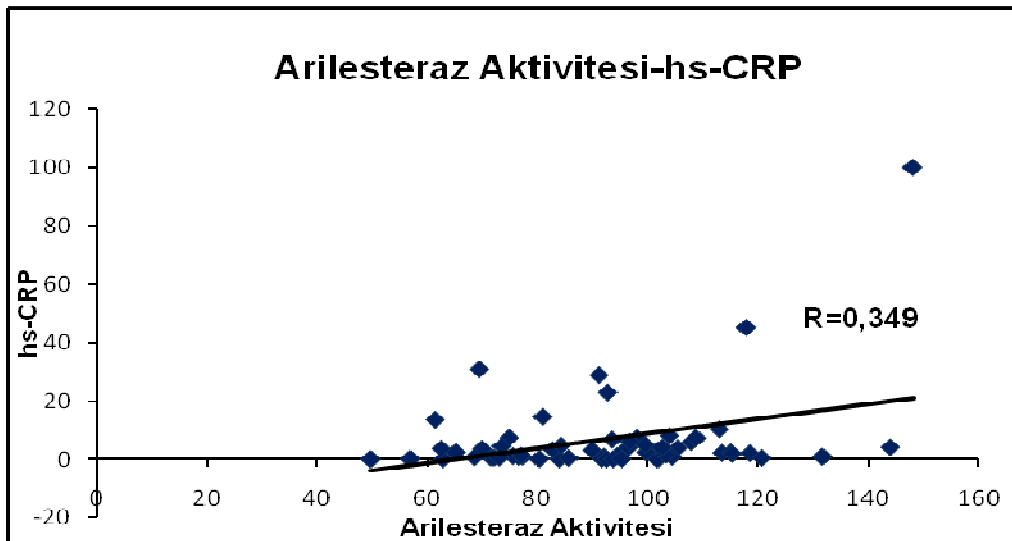
4. Parametreler Arasında Belirlenen Korelasyonlar

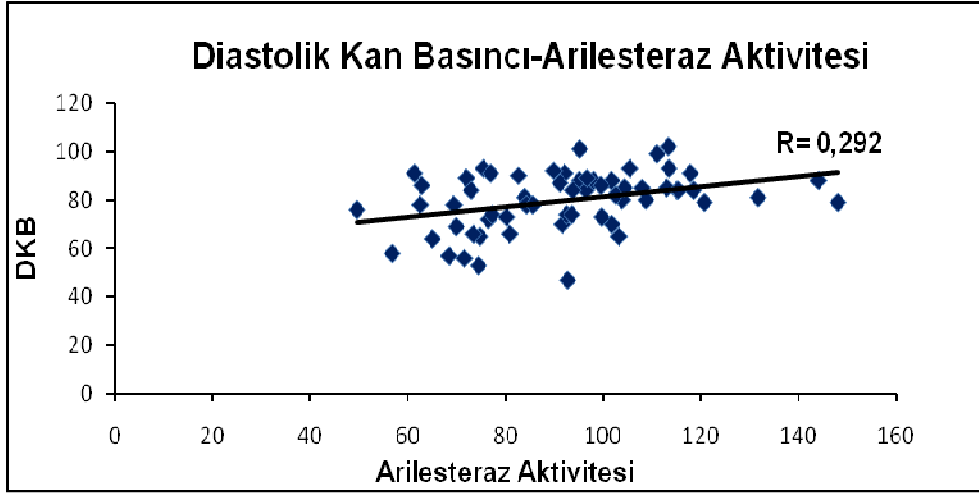
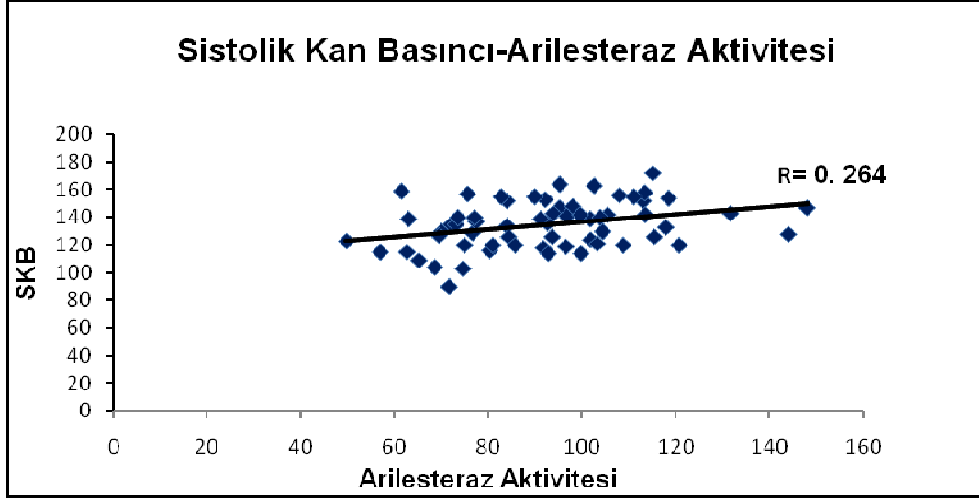
Böbrek nakli hastaları ve kontrol grubu ayrı ayrı değerlendirildi. Parametreler arasındaki ilişkiyi saptamak için Pearson korelasyon analizleri yapıldı ve elde edilen bulgular aşağıda verildi.

III.4.1. Böbrek Nakli Hastalarında Saptanan Korelasyonlar

Böbrek nakli hastalarında kreatinin ile protein S100B arasında anlamlı pozitif korelasyon ($r=0.336$; $p<0.01$) olduğu saptandı. PON aktivitesi ile hs-CRP ($r=0.266$; $p<0.05$), ve vitamin E ($r=0.358$; $p<0.01$) arasında da anlamlı pozitif korelasyon olduğu bulundu. Arilesteraz aktivitesi ile hs-CRP ($r=0.349$; $p<0.01$), HDL-K ($r=0.290$; $p<0.05$), apolipoprotein AI ($r=0.307$; $p<0.05$), diastolik kan basıncı ($r=0.264$; $p<0.05$) ve sistolik kan basıncı ($r=0.292$; $p<0.05$) arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu görüldü. IGF-1 ile üre arasında anlamlı pozitif korelasyon ($r=0.263$; $p<0.05$), TK ($r= -0.267$; $p<0.05$) ve LDL-K ($r= -0.290$; $p<0.05$) arasında ise anlamlı negatif korelasyon bulundu (Şekil-7).



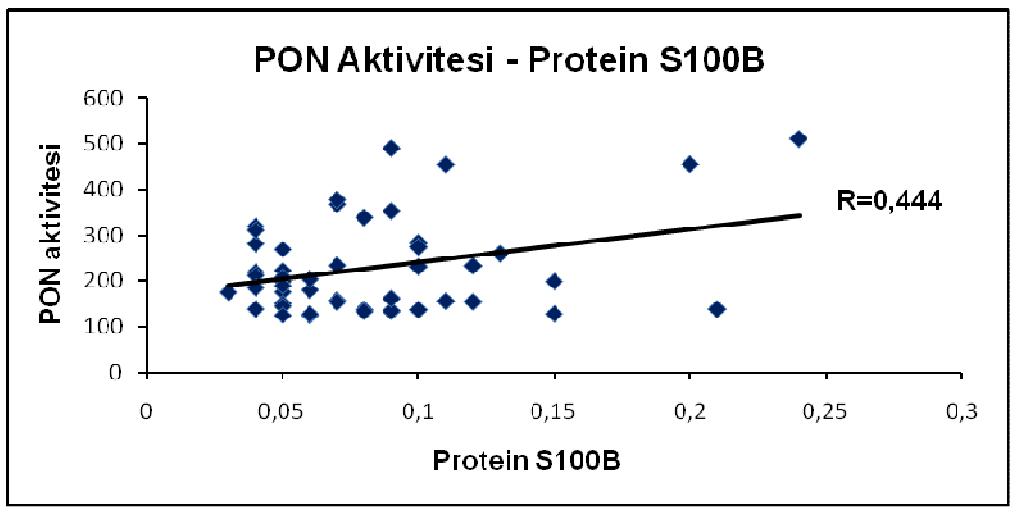
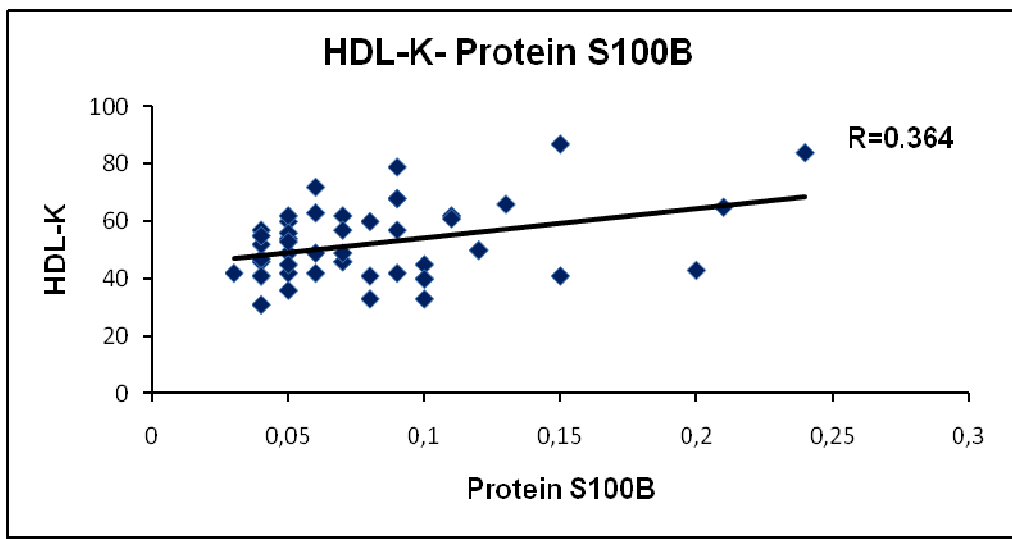
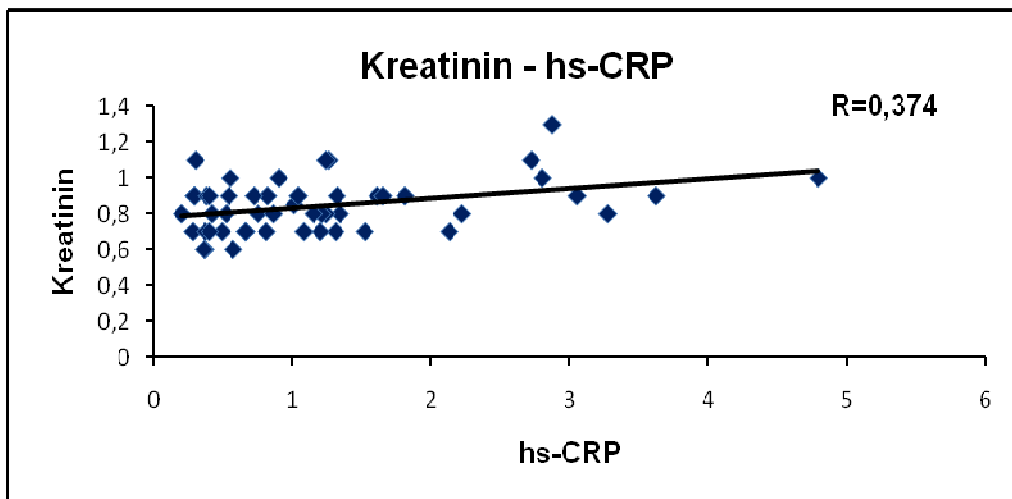


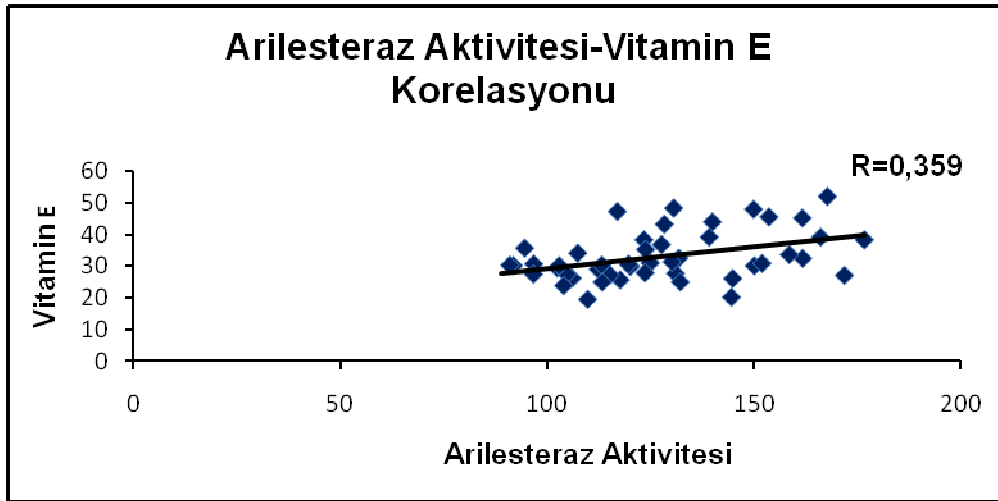
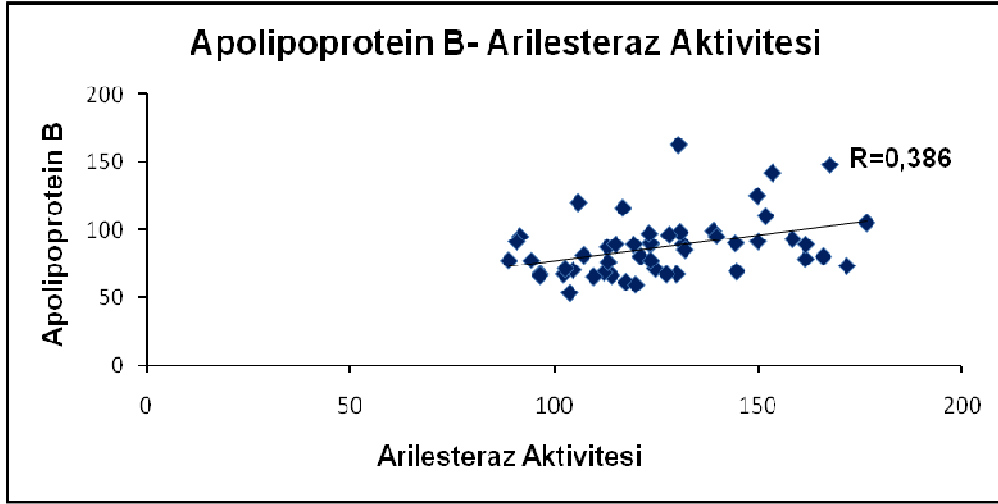


Şekil-7: böbrek nakli hastalarında saptanan korelasyonlar.

4.2. Kontrol Grubunda Saptanan Korelasyonlar

Kontrol grubunda kreatinin ile hs-CRP arasında anlamlı pozitif korelasyon ($r=0.374$; $p<0.01$) olduğu saptandı. HDL-K ile Protein S100B ($r=0.364$; $p<0.05$) arasında ve PON aktivitesi ile Protein S100B ($r=0.444$; $p<0.01$) arasında da anlamlı pozitif korelasyonlar olduğu görüldü. Arilesteraz aktivitesi ile vitamin E ($r=0.359$; $p<0.05$) ve apolipoprotein B ($r=0.386$; $p<0.01$) arasında anlamlı pozitif korelasyonlar olduğu bulundu (Şekil-8).





Şekil-8: Kontrol grubunda saptanan korelasyonlar.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Böbrek nakli olan hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Kardiyovasküler hastalık gelişimine neden olan en önemli patoloji ise hızlanmış atherosklerozdur. BN yapılan hastalarda klasik risk faktörleri (yaş, cinsiyet, obezite, sigara, DM, sedanter yaşam, HT) ile artmış KVH riski tam olarak açıklanamamaktadır. İnflamasyon, oksidatif stres, azalmış antioksidan mekanizmaların bu hasta grubundaki hızlanmış atheroskleroz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. BN yapılan hastalarda atherosklerotik KVH riskini daha önceden öngörebilmek ve gerekli önleyici tedbirleri alabilmek için yeni belirteçlere ihtiyaç vardır.

Obezite, yaş ve cinsiyetin KVH riskini arttığı bilinmektedir (22, 20). Yaş ve cinsiyet dağılımı BN hastaları ile benzer olarak seçilen kontrol grubu ile VKİ açısından iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Hipertansiyon normal populasyonda en önemli KV mortalite nedenidir. HT görülme sıklığı BN yapılan hastalarda kullanılan immunsupresif ilaçlara bağlı olarak daha fazla artmaktadır ve HT KV mortalite ve greft yetmezliği ile ilişkili bulunmuştur (13). Bu çalışmada da BN yapılan hastalarda sistolik ve diyastolik kan basınçları sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Böbrek nakli sonrası KVH riskinde artışa neden olabilen lipid anormallikleri sık görülen metabolik bozukluklardır. En sık karşılaşılan anormallikler TK ve LDL-K düzeylerinde yükseklik şeklindedir (15, 18). Plazma HDL-K düzeyleri sıklıkla normaldir (20). Bu çalışmada BN yapılan hastalarda TK, LDL-K ve HDL-K düzeyleri sağlıklı kontroller ile benzer, ancak TG düzeyleri anlamlı olarak yüksekti. Lipit profilindeki bu durum antilipidemik ilaçların kullanımına bağlı olabilir.

Apolipoprotein B düzeyinin KVH riskinin belirlenmesindeki önemi birçok klinik çalışmada gösterilmiştir. Kanada Kardiyoloji Cemiyeti KAH için yüksek riskli hastalarda apolipoprotein B için tedavi hedefini <90 mg/dL olarak belirlemiştir (182). KBY'li hastalarda apo B'nin genellikle arttığı

bildirilmiştir (66). Bu çalışmada da BN hastalarının ortalama serum apo B düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu. BN hastalarında yüksek apo B düzeyleri; bozulmuş lipid metabolizması ve kalsinörin inhibitörlerinin lipoproteinlerle olan etkileşimleri ile açıklanabilir (24).

Apo AI HDL'nin başlıca proteindir (60). Apo AI düzeylerinin düşüklüğünün KVH riskini arttırdığı bildirilmektedir (61). Apo AI düzeylerinin aynı zamanda HDL-K seviyelerini yansıttığı bildirilmiştir (66). Bu çalışmada ApoA-I düzeylerinin BN yapılan hastalarda sağlıklı kontroller ile benzer olduğu saptandı.

Yüksek serum Lp(a) düzeylerinin yapılan bazı çalışmalarda SDBY ve BN yapılan hastalarda KVH için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (183). Erken dönem böbrek yetmezliğinde Lp(a) seviyelerinde artış olduğu ve bunun GFR ile negatif ilişkili olduğu bildirilmiştir (184). Heimann ve ark. (185) Lp(a) düzeylerinin BN yapılan hastalarda yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Başarılı bir nakilden sonra böbrek fonksiyonlarının düzelmesi ile Lp(a) seviyelerinin normal değerlere düştüğünü gösteren yayınlar da vardır. Rasos ve ark. (186) böbrek nakli sonrasında hastaların serum Lp(a) düzeylerini takip ettikleri çalışmalarında nakil sonrasında serum Lp(a) düzeylerinde hızlı bir düşüş olduğunu; serum kreatinin düzeylerinin %50 düşmesi ile serum Lp(a) düzeyinin %10.6 oranında azalması arasında anlamlı pozitif bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Diğer yandan Massy ve ark. (187) BN hastalarındaki Lp(a) düzeylerinin sağlıklı kontroller ile benzer olduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışmada, BN yapılan hastalar ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir farklılık olmadığı ve nakil sonrası geçen süre gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak çalışmalar arasında farklı sonuçlar bulunabileceği görüşüne varıldı.

Hiperhomosisteineminin atheroskleroz gelişimi ve kardiyovasküler morbidite/mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (188-191). Normal populasyon ve üremik hastalarla benzer şekilde BN yapılan hastalarda da hiperhomosisteineminin KVH gelişimi açısından potansiyel bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar vardır (192). Bostom ve ark. (44) BN yapılan hastalarda

hiperhomosisteineminin atherosklerotik KVH gelişme insidansını dört kat, KVH bağlı gelişen ölümleri ise iki kat arttırdığını bildirmişlerdir. Böbrek yetmezliğinde hiperhomosisteinemi için temel mekanizmanın defektif homosistein remetilasyonu ve transmetilasyonu ile azalmış renal fonksiyonların olduğu ileri sürülmektedir (40). Ancak bu konu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (45). Arnadottir ve ark. (193) böbrek nakli öncesi ve sonrasında plazma homosistein düzeylerini değerlendirdikleri bir çalışmada, nakli takiben glomerül filtrasyon hızı nakil öncesi döneme göre çok belirgin ölçüde yükseldiği halde, plazma homosistein düzeyinde beklenen ölçüde düşüş olmadığı saptanmıştır. Gonin ve ark. (38) serum vitamin B6, B12 ve folat konsantrasyonlarının azalmasının da hiperhomosisteinemi nedeni olabileceğini ifade etmişlerdir ve bu bakımdan homosisteinin yanı sıra bu vitaminlerin düzeylerinin de ölçülmesinin, ileride geliştirilecek tedavi yöntemleri açısından yararlı olabileceğini belirtilmişlerdir. Fonseca ve ark. (194) BN yapılan hastalarda B6, B12 ve folat düzeylerinde normal olduğu halde serum homosistein düzeylerinin yüksek olduğunu ve yüksek homosistein düzeyinin serum kreatinin düzeyi ile pozitif ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada homosistein düzeyleri BN yapılan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna anlamlı olarak yüksek ve BN yapılan hastalarda serum kreatininini ile anlamlı pozitif ilişkili olduğu saptandı. BN yapılan hastalarda homosistein düzeyi ile kreatinin düzeyi arasında pozitif ilişki saptanması azalmış renal fonksiyonlar ile homosistein arasında bir ilişki olabileceğini desteklemektedir.

İnflamasyon, arterlerin intima tabakasına inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonuna ve intimanın proliferasyonuna yol açarak endotel disfonksiyonu ile başlayan atherosklerotik sürecin ilerlemesine neden olur (195). Kardiyovasküler risk ve inflamatuvar belirteçler arasında güçlü bir ilişki olduğu klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir (196). Birçok inflamatuvar belirteç olmakla birlikte klinik pratikte CRP en yararlı olanıdır. Amerikan Kalp Cemiyeti ve Hastalık Kontrol Merkezi hs-CRP'yi KVH riskinin belirlenmesinde tek inflamatuvar belirteç olarak tanımlamıştır (74). Diyaliz ve transplantasyonun normal popülasyona göre daha inflamatuvar bir durum

olduğu gösterilmiştir (197). Oflaz ve ark. (198) plazma hs-CRP düzeyinin hemodiyaliz hastalarında BN yapılan hastalara göre daha yüksek olduğunu ve bu hasta grubunda endotelial disfonksiyonun daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir. Bakri ve ark. (199). KVH olan BN hastalarında KVH'ı olmayan BN hastalarına göre daha yüksek hs-CRP düzeyleri olduğunu bildirmişlerdir. Abedini ve ark. (200) yaklaşık 6 yıl takip edilen BN olan hastalarda yüksek seviyedeki hs-CRP ve IL-6'nın KVH gelişimi ve tüm nedenlere bağlı ölüm riski için öngörücü olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada da BN yapılan hastalarda sağlıklı kontrollere göre yüksek hs-CRP düzeyleri tespit edildi (yaklaşık altı kat). Bu sonuca göre transplantasyonun inflamatuvar bir durum olduğu ve hs-CRP'nin KVH riskini öngörmede faydalı olabileceği söylenebilir.

İleri glikasyon son ürünleri, başlıca protein, amino asit, lipid ve nükleik asitlerin serbest amino gruplarının indirgeyici şekerlerle nonenzimatik glikasyon ve oksidasyon reaksiyonları sonucunda oluşan ve heterojen yapıdaki moleküllerdir (86, 201). AGEs'in özellikle diyabetik hastalarda atheroskleroz gelişiminde önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir (202). AGEs apraz bağlanma yetenekleri ile ekstrasellüler matrikste olumsuz etki göstermelerinin yanı sıra doğrudan ROS oluşturabilmekte ve NO'yu tketererek endotel disfonksiyonuna katkı sağlamaktadırlar (203). Ayrıca RAGE etkileşimiyle NF-κβ düzeyini arttırarak atherosklerozla ilişkili sitokinlerin artışına ve genlerin transkripsiyonuna yol açabilirler (97). LDL' nin glikasyonu sonucunda bu moleküllerin oksidatif modifikasyona yatkın hale gelmesi köpük hücre oluşumuna katkı sağlamakta ve atheroskleroza ilerletebilmektedir (204). İmmünohistokimyasal analizlerde atherosklerotik plaklarda AGEs birikimi gösterilmiştir (205).

İleri glikasyon son ürünlerinin eliminasyonu böbrekler yoluyla gerçekleştirilmektedir. Diabete bağlı gelişmeyen böbrek yetmezlikli hastaların serumlarında da yüksek AGEs düzeyleri bildirilmiştir. Meerwaldt ve ark. (206) 90'ı diyabetik SDBY olan 389 hastanın serum AGEs düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yükselmiş olduğunu, ancak diyabetik olan ve olmayan grupların AGEs düzeylerinin benzer olduğunu bildirmiştir. Serumdaki AGEs düzeyinin yükselmesinin renal fonksiyonlardaki azalmaya veya artmış

oksidatif strese bağlı olduğu; hiperglisemi dışındaki durumlarda da AGEs düzeyinin yükselebileceği belirtilmiştir. SDBY'li hastalarda yapılan çalışmalarda subklinik atheroskleroz gelişimi için bir belirteç olan karotis intima-media kalınlığı ölçülmüş ve serum AGEs düzeyleri ile anlamlı pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir (207).

İleri glikasyon son ürünleri deri altı ve çeşitli diğer dokularda birikebilmektedir (208). Deriden biyopsi yapılarak ya da yeni geliştirilen otofloresans okuyucu yöntem kullanılarak deride ve cilt altında biriken AGEs miktarı ölçülebilmektedir. 120 diyabet olmayan SDBY hastası ve 110 kontrol grubu hastasında deri otofloresansı ile arteryel nabız dalga hızı ilişkili bulunmuş ve vasküler sertleşmenin doku AGEs birikimi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (209). Kronik böbrek hastalığı süresince oksidatif strese maruz kalma sonucu damarlarda irrevesibl AGE birikimi olmakta ve bu durum ise SDBY de KVH riskinde artışa sebep olmaktadır (210).

Böbrek nakli yapılan hastalarda AGEs birikiminin olduğu ve kullanılan immunsupresif tedavinin birikime katkı sağladığı; AGEs düzeyinin greft disfonksiyonunda ve KVH gelişiminde rol oynadığı bildirilmiştir (109). Hartog ve ark. (211) ortalama nakil süresi 73 ay olan 285 BN yapılan hastada deri otofloresans okuyucusu ile kol ve bacadan yapılan ölçümlerin ortalaması alınarak AGEs birikimini değerlendirmişler ve deri otofloresansının yaş, hs-CRP, sistolik kan basıncı, nakil öncesi dializ süresi ile pozitif, C vitamini, kreatinin klirensi ve 1 yıl içindeki kreatinin klirensi değişimi ile negatif ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Sonuç olarak AGEs birikiminin birkaç KVH risk faktörü ve greft disfonksiyonu ile ilişkili olduğu, BN yapılan hastalarda KVH riskini göstermede AGEs birikiminin önemli olduğu belirtilmiştir Bu alışmada AGEs düzeyleri serumda ölçüldü ve sağlıklı kontrollerle göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu. AGEs düzeyi ile yaş arasında anlamlı bir ilişki görülmedi. Ueno ve ark. (209) da benzer şekilde KBH olan hastalarda AGEs düzeyinin yaşla ilişkili olmadığını, AGEs düzeyinin yaştan bağımsız olarak böbrek fonksiyonlarındaki azalma nedeniyle yükseldiğini bildirmişlerdir. Doku AGEs düzeyinin otofloresans ile lmnn SDBH'lı hastalarda KVH gelişimi için bir prediktör olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (212, 213).

Ancak serum AGE düzeylerinin KVH gelişim riski ile ilişkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalar bunu desteklerken (214, 215) bazıları da bu ilişkiyi desteklemememektedir (216, 217). Bunun sebepleri olarak da serum AGEs düzeyini sigara ve beslenme şeklinin de etkilemesi ve bugüne kadar heterojen yapılarından dolayı tüm AGE yapılarını saptayabilmiş bir yöntem geliştirilememiş olması gösterilmiştir (210). Bu çalışmada serum AGEs düzeyi ve KVH risk faktörleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Sigara içiminin önemli eksojen AGEs kaynaklarından biri olduğu, dolaşan ve dokuda depolanan AGEs artışından da sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (218). Bu çalışmada hasta ve kontrol grubunda sigara içiciliğinin çok az olması nedeniyle sigaranın AGEs düzeyini etkilemediği düşünüldü. Her iki grubun da açlık kan glukoz düzeyi benzerdi ve BN hastaları arasında diyabet hastası oranı çok azdı. Bu nedenle yüksek serum AGEs düzeyinin hiperglisemiden kaynaklanmadığı düşünüldü. Bu çalışmada BN yapılan hastalarda daha yüksek olan AGEs düzeyine böbrek yetmezliği ve buna bağlı gelişen oksidatif (karbonil) stresin, ayrıca kullanılan immün süpresif tedavinin neden olabileceği düşünüldü. KVH riski ile ilişkili parametrelerin AGEs ile arasında herhangi anlamlı bir ilişki saptanamaması hasta grubu sayısının diğer çalışmalardan daha az (n=62) olması ve ayrıca ölçüm yöntemine bağlı olarak tüm AGEs türlerinin farklı oranlarda saptanması olabilir. Yine de bu hasta grubunda yüksek serum AGEs düzeylerinin yaştan bağımsız olarak yüksek olması önemlidir.

Protein S100B intrasellüler ve ekstrasellüler birçok düzenleyici aktivitesi olan kalsiyum bağlayan bir proteindir. S100B primer olarak astrositler tarafından üretilir ve hücrede fizyolojik (nanomolar) düzeyde nörotropik etki gösterir. Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler sistemde de etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Yüksek düzeylerde RAGE aracılığıyla düz kas hücre proliferasyonuna neden olup aterosklerotik süreçte rol oynadığı düşünülmektedir (124-127). Üremik ve diyaliz hastalarında inflamatuvar ve aterosklerotik olay gelişiminde RAGE'nin rolü olduğu bildirilmektedir (128). S100B'nin bu hasta grubunda kardiyovasküler rolü ile ilgili bir veri bulunmamaktadır. Böbrek nakli yapılan hastalarda S100B düzeyini araştıran

ve greft fonksiyonu açısından değerlendiren bir tek çalışma vardır. Bu çalışmada serum S100B düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu; ayrıca yaş ve vücut kitle indeksi ile pozitif, kreatinin klirensi ile anlamlı negatif ilişkisi olduğu bildirilmiştir. BN yapılan hastalarda serum S100B düzeylerinin yükselmesinin greft fonksiyonunu değerlendirmek için yeterli olmadığı, ancak bu yükselmenin önemli ve ilerideki çalışmalara bir yön verebileceği belirtilmiştir (129). Yaptığımız çalışmada BN hastalarında serum S100B düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek ve kreatinin ile pozitif ilişkili bulundu. S100B düzeyleri ve kreatinin arasındaki bu ilişki S100B düzeylerinin böbrek fonksiyonlarından etkilendiğini düşündürmektedir.

IGF-1, büyüme hormonuna bağlı mitojenik ve metabolik etkilerin ortaya çıkmasına aracılık eden düzenleyici bir moleküldür (130, 131). IGFBP-3, IGF-1'i plazmada taşıyan bağlayıcı bir proteindir. IGFBP-3, IGF-1'in yarı ömrünü uzatmakta, doku dağılımını düzenlemektedir. Aynı zamanda apoptozisi uyararak IGF-1'in mitojenik etkisini inhibe eder ve antiproliferatif etkiye sahiptir (131,139). IGF-1'in çeşitli çalışmalarda kardiyovasküler sistem hücreleri tarafından salındığı bildirilmiştir ve düzeylerinin KVH riski ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. IGF-1 düzeyleri ve KVH gelişimi riski için farklı görüşler bulunmaktadır. Janssen ve ark.'nın (219) yaşlı bireylerde yaptıkları çalışmada KVH ve karotis arterinde atherosklerotik plak olan hastalarda serbest IGF-1 düzeyleri düşük bulunmuştur. Danimarkalı büyük bir grup üzerinde yapılan bir çalışmada da düşük IGF-1 ve IGFBP-3'ün yüksek iskemik stroke riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (141). Almanya'da yapılan bir çalışmada yüksek IGF-1 seviyelerinin erkeklerde; düşük IGF-1 seviyelerinin ise kadınlarda yüksek KAH ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (140). Danimarka'da yapılan başka bir çalışmada iskemik kalp hastalığı olmayan bireyler 15 yıl izlenmiş ve iskemik kalp hastalığı gelişimi riskinin düşük IGF-1 ve yüksek IGFBP-3 ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (220). Van Bunderen ve ark. (142) IGF-1 düzeyleri ve KVH riski arasında U-şekilli bir ilişki olduğunu, IGF-1'in hem düşük hem de yüksek düzeylerinin artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Artmış IGF-1 düzeylerinin hücre büyümesine sebep olarak atherosklerotik plak gelişiminde rol oynayabileceği

düşünülmektedir (139). Atherosklerotik plakta düz kas hücrelerinde, inflamatuvar hücrelerde ve arter endotel hücrelerinde IGF reseptörleri gösterilmiştir (133). Diğer yandan IGF-1'in, iskemik vasküler hastalıklara karşı koruyucu olarak arttığı ve plak oluşumu ve plak zedelenmesini engellediği de iddia edilmektedir (221-223).

Yaş ile birlikte IGF-1 düzeyleri azalmaktadır (220, 224). Bu çalışmada da hem kontrol grubunda hem de BN yapılan hastalarda yaş ile IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri arasında anlamlı negatif bir ilişki olduğu saptandı. IGF-1 ile VKİ arasında bazı çalışmalarda anlamlı negatif bir ilişki olduğu bildirilirken (225), anlamlı bir ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (226). Bu çalışmada ise BN yapılan hastalarda VKİ'nin IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ile anlamlı negatif ilişki gösterdiği saptandı.

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda IGF-1 ile KVH gelişim riskini değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Diyaliz tedavisi gören hastalarda yapılan bir çalışmada düşük düzeylerde IGF-1'in SKB ve DKB ile negatif ilişkili olduğu bulunmuş ve düşük IGF-1 düzeyinin KVH riskini arttırdığı bildirilmiştir (148). Bu çalışmada IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri BN yapılan hastalarda sağlıklı gruba göre daha yüksekti ve bu hastalarda IGF-1'in total kolesterol ve LDL-K ile anlamlı negatif ilişki gösterdiği bulundu. Ayrıca BN hasta grubunda IGF-1'in üre ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği de gözlemlendi. IGF-1'in böbrek fonksiyonları ile ilişkisinin daha kapsamlı olarak incelenmesinin yararlı olabileceği görüşüne varıldı.

Paraoksonaz 1 apolipoprotein A1 aracılığıyla HDL'ye bağlanan bir enzimdir. Hem HDL' nin atherosklerozdan koruyucu etkisine katkıda bulunarak, hem de lipoprotein peroksidasyonunu ve LDL'nin oksidasyonunu önleyerek atheroskleroza karşı koruyucu bir rol oynamaktadır (226-228). Paragh ve ark. (165) yaptıkları bir çalışmada hemodializ hastalarında ve böbrek nakli yapılan hastalarda PON1 aktivitesinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Aynı araştırmada; PON1 aktivitesini apo AI ve HDL-kolesterol ile standardize ettiklerinde, standardize PON1 aktivitesinin de hemodializ ve transplant hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu ifade etmişlerdir. Schiavon ve ark. (161) da benzer

şekilde PON1/HDL oranının hemodializ hastalarında kontrol grubuna oranla daha düşük olduğunu tespit etmişler ve bu duruma hemodializ hastalarındaki değişmiş HDL alt birimlerinin yol açabileceğini veya üremik ortamdan dolayı PON1 aktivitesinin inhibe olmuş olabileceğini ifade etmişlerdir. Dirican ve ark. (152) hemodializ hastalarında kontrol grubuna göre serum HDL-K, apo AI ve PON1 aktivitesini düşük buldukları halde, PON1/HDL oranının kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Hasselwander ve ark. (229) da benzer şekilde hemodializ hastalarında PON1 aktivitesini düşük ancak, PON1/HDL oranının kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında anlamlı bir fark bulunmadığını ve PON1 aktivitesindeki düşüklüğün bu hastalarda bulunan düşük HDL-kolesterol konsantrasyonunun bir sonucu olabileceğini ifade etmişlerdir. Bu çalışmada BN yapılan hastalarda PON ve arilesteraz aktivitesinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. HDL-K ve apo AI düzeylerinin BN hastalarında sağlıklı kontroller ile benzer olduğu halde PON ve arilesteraz aktivitelerindeki azalma olması, bu enzim düzeylerindeki düşüklüğün HDL düzeyi dışındaki diğer faktörlere bağlı olarak azalmış olduğunu desteklemektedir.

A vitamini ve E vitamini antioksidan etkileri olan moleküllerdir. Bu özelliklerinden dolayı oksidatif stresi azaltıp ateroskleroza önlemede önemli etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. Yapılan in vitro çalışmalarda vitamin E'nin LDL'yi oksidasyona karşı koruyarak ateroskleroza karşı önemli bir koruyucu faktör olduğu gösterilmiştir (230). Haidari ve ark. (231) yaptığı bir çalışmada KAH'da LDL yapısındaki vitamin E düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı saptanmış ve yine bu çalışmada LDL'nin vitamin E içeriğinin tek başına KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Vitamin E alımı ile iskemik kalp hastalıkları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda vitamin E alanlarda miyokard infarktüsünün azaldığı saptanırken (232, 233) anlamlı bir etkinin olmadığını bildiren (234) çalışmalar da vardır. Diyetle daha fazla A vitamini alan kişilerde de düşük düzeyde alanlara göre KAH riskinde azalma olduğu bildirilmiştir (235). Grennberg ve ark. (236) ise diyete 50 mg/gün A vitamini ilavesinin kardiyovasküler

mortaliteye herhangi bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. BN yapılan hastalarda da antioksidan vitamin ilavesinin etkisini inceleyen çeşitli çalışmalar vardır (237-239). Yapılmış olan çalışmalar antioksidan vitamin ilavesinin BN yapılan hastalarda KVH riskini azaltmadaki etkinliği için yeterli görülmemiştir (240). Bu çalışmada BN yapılan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre E vitamini düzeylerinin benzer olduğu, ancak ilginç olarak A vitamini düzeylerinin daha yüksek olduğu saptandı.

Sonuç olarak yapılan bu çalışmada klasik KVH risk faktörü olan TK ve LDL-K düzeylerinin BN hastalarında sağlıklı kontroller ile benzer olduğu, SKB ve DKB'larının daha yüksek olduğu belirlendi. Bunun yanı sıra klasik faktörler dışındaki homosistein, inflamatuvar bir belirteç olan hs-CRP, oksidatif stres ile ilişkili olan AGEs ve S100B düzeylerinin arttığı, antioksidan bir enzim olan PON1 aktivitesinin ise azaldığı gösterildi. Bu çalışma BN yapılan hastalardaki aterosklerotik KVH risk artışı ile ilişkilendirilen inflamasyon artışı, oksidatif stres artışı ve azalmış antioksidan mekanizma varlığını desteklemektedir. Bilinen KVH'lığı olmayan hastaların dahil edildiği bu çalışmada aterosklerotik kalp-damar hastalıkları ile ilişkilendirilen bu parametrelerin BN hastalarında sağlıklı kişilere göre farklı olması, çeşitli amaçlarla bu belirteçlerin kullanımlarının mümkün olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Levin A. The advantage of a uniform terminology and staging system for chronic kidney disease (CKD). *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1446–51.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1–266.
3. Zandi-Nejad K, Brenner BM. Strategies to retard the progression Of chronic kidney disease. *Med Clin North Am* 2005;89:489–509.
4. Schoolwerth AC, Engelgau MM, Hostetter TH, et al. Chronic kidney disease: a public health problem that needs a public health action plan. *Prev Chronic Dis* 2006;3:A57.
5. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:16–23.
6. Fellström B, Holdaas H, Jardine A. Cardiovascular disease in renal transplantation. Management by statins. *Transplant Rev* 2004;18:122–8.
7. Fort J. Chronic renal failure a cardiovascular risk factor. *Kidney Int* 2005;99: 25–9.
8. Vlagopoulos PT, Sarnak MJ. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Med Clin North Am* 2005; 89:587–611.
9. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006;82:603-11.
10. Jardine AG. Assessing the relative risk of cardiovascular disease among renal transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine. *Transpl Int* 2005;18: 379–84.
11. Roberts MA, Hare DL, Ratnaike S, Ierino FL, Matthew A. Cardiovascular biomarkers in CKD: Pathophysiology and implication for clinical management of cardiac disease. *Am J Kidney Dis* 2006;48:341-60.
12. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischaemic heart disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1735–43.
13. First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A. Hypertension after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4:30–8.
14. Kendrick EA, Davis CL. Managing the failing allograft. *Semin Dial* 2005;18:529–39.
15. Morales JM, Dominguez GB. Cardiovascular risk profile with the new immunosuppressive combinations after renal transplantation. *Am J Hypertens* 2005;23:1609–16
16. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Med* 1984;76:4–12.
17. Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:142–56.

18. Kasiske BL, Ballantyne CM. Cardiovascular risk factors associated with immunosuppression in renal transplantation. *Transplant Rev* 2002;16:1–21.
19. Castello IB. Hyperlipidemia: a risk factor for chronic allograft dysfunction. *Kidney Int* 2002;80:73–7.
20. Chan DT, Irish AB, Dogra GK, Watts GF. Dyslipidaemia and cardiorenal disease: mechanisms, therapeutic opportunities and clinical trials. *Atherosclerosis*. 2008;196:823-34.
21. Stewart G, Jardine AG. Ischaemic heart disease following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15: 269-77.
22. Kasiske BL, Klinger D. Cigarette smoking in renal transplant recipient. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:753–9.
23. Dimeny EM. Cardiovascular disease after renal transplantation. *Kidney Int* 2002;80:78–84.
24. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1997;63: 977–83.
25. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.26.
26. Benzaquen LR, Yu H, Rifai N. High sensitivity C-reactive protein: an emerging role in cardiovascular risk assessment. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2002;39(4-5):459-97.
27. Malinow MR. Homocysteine and arterial occlusive diseases. *J Intern Med* 1994; 53: 603-7.
28. Montalescot G. Homocysteine: the new player in the field of coronary risk. *Heart* 1996; 76: 101-2.
29. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. The European Concerted Action Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1997; 277: 1775-81.
30. Fallest-Strobl PC, Koch DD, Stein JH, McBride PE. Homocysteine: a new risk factor for atherosclerosis. *American Family Physician* 1997;56:1607-10.
31. Bostom AG, Selhub J. Homocysteine and arteriosclerosis. *Circulation* 1999;99: 2361-3.
32. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J Jr, Hankey G, Yusuf S. Homocysteine and cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 1999;131: 363-75.
33. Jacques PF, Bostom AG, Wilson PWF, et al. Determinants of plasma total homocysteine concentrations in the Framingham offspring cohort. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73: 613–21.
34. Hustad S, Ueland PM, Vollset SE, et al. Riboflavin as a determinant of plasma total homocysteine: effect modification by the methyl-enetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Clin Chem* 2000;46:1065-71.
35. Kaul S, Zadeh AA, Shah PK. Homocysteine hypothesis for atherothrombotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:914-23.
36. Kumagai H, Sakurai M, Takita T, et al. Association of homocysteine and asymmetric dimethylarginine with atherosclerosis and cardiovascular

- events in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006;48:797-805.
37. Guldener C. Why is homocysteine elevated in renal failure and what can be expected from homocysteine-lowering? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1161–6.
 38. Gonin JM. Folic acid supplementation to prevent adverse events in individuals with chronic renal disease and end stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 277-81.
 39. Guldener CV, Stam F, Stehouwer CDA. Homocysteine metabolism in renal failure. *Kidney Int* 2001; 78: 234-7.
 40. Arnadottir M, Berg AL, Hegbrant J, Hultberg B. Influence of hemodialysis on plasma total homocystein concentration. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 142-6.
 41. Moustapha A, Naso A, Nahlawi M, et al. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 1998; 97: 138-41.
 42. Bostom AG, Shemin D, Gohh RY. Treatment of mild hyperhomocysteinemia in renal transplant recipients versus hemodialysis patients. *Transplantation*. 2000; 69:2128-213.
 43. Arnadottir M, Hultberg B, Vladov V, Nilsson-Ehle P, Thysell H. Hyperhomocysteinemia in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1996; 15;61:509-12.
 44. Bostom AG. Homocysteine: "Expensive creatinine" or important, modifiable risk factor for atherosclerotic outcomes in renal transplant recipients? *J Am Soc Nephrol* 2000;11:149-51.
 45. Stein G, Müller A, Busch M, Fleck C, Sperschneider S. Homocysteine, its metabolites, and B group vitamins in renal transplant patients. *Kidney Int Suppl* 2001; 59: S262-5.
 46. Berg K, Mohr J. Genetics of Lp System. *Acta Genet Stat Med* 1963;13:349-60.
 47. Scanu AM. Atherothrombogenicity of lipoprotein (a): the debate. *Am J Cardiol* 1998;82:26-33.
 48. Dahlen GH, Guyton JR, Attar M, et al. Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation* 1986; 74:758-65.
 49. Scanu AM, Lawn RM, Berg K. Lipoprotein(a) and atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1991;115:209-18.
 50. Marcovina SM, Koschinsky ML. Lp(a) as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 82:574-664.
 51. Marcovina SM, Kennedy H, Bittolo Bon G, et al. Fish intake, independent of apo(a) size, accounts for lower plasma lipoprotein(a) levels in Bantu fishermen of Tanzania: The Lugalawa Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1250-6.
 52. Schaefer EJ, McNamara JR, Tayler T, et al. Comparisons of effects of statins (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, and simvastatin) on fasting and postprandial lipoproteins in patients with coronary heart disease versus control subjects, *Am J Cardiol* 2004; 93:31–9.

53. Espeland MA, Marcovina SM, Miller V, et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on lipoprotein(a) concentration. PEPI Investigators. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions. *Circulation* 1998;97:979-86.
54. Schwartzman RA, Cox ID, Poloniecki J, et al. Elevated plasma lipoprotein (a) is associated with coronary artery disease in patients with chronic stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1260-6.
55. Coleman MP, Key TJ, Wang DY, et al. A prospective study of obesity, lipids, apolipoproteins and ischaemic heart disease in women. *Atherosclerosis* 1992; 92:177-85.
56. Barbagallo CM, Averna MR, Sparacino V, et al. Lipoprotein (a) levels in end-stage renal failure and renal transplantation. *Nephron* 1993;64:560-4.
57. Kandoussi A, Cachera C, Pagniez D, et al. Plasma level of lipoprotein Lp(a) is high in predialysis or hemodialysis, but not in CAPD. *Kidney Int* 1992; 42:424-5.
58. Black IW, Wilcken DE. Decreases in a lipoprotein (a) after renal transplantation: implications for lipoprotein (a) metabolism. *Clin Chem* 1992; 38: 353-7.
59. Argani H, Ghorbanihaghjo A, Rashtchizadeh N, Rahbaninobar M. Apolipoprotein a polymorphism predicts lipoprotein a concentration in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2005;37:2925-8.
60. Pan QX, Liu P, Wang SC, et al. The study of serum apolipoprotein levels as indicators for severity of angiographically assessed coronary artery disease. *Am J Clin Pathol* 1991; 95: 597-600.
61. Hearn JA, Dmaio SJ, Roubin GS, Hammarstrom M, Sgoutos D. Predictive value of apolipoprotein (a) and other serum lipoproteins in the angiographic diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1176-80.
62. Maciejko JJ, Holmes DR, Kottke BA, et al. Apolipoprotein AI as a marker of angiographically assessed coronary artery disease. *N Engl J Med* 1983; 309: 385-9.
63. Walldius G, Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *J Intern Med* 2004; 255:188-205.
64. Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyper apo B: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2001; 135: 447-59.
65. Shaw PX. Rethinking oxidized low-density lipoprotein, its role in atherogenesis and the immune responses associated with it. *Arch Immunol Ther Exp* 2004; 52: 225-39.
66. Samuelson O, Aurell M, Knight GC, et al. Apolipoprotein B-containing lipoproteins and the progression of renal insufficiency. *Nephron* 1993;63: 279-85.
67. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001;47:426-30.

68. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 1993;91:1351-7.
69. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-8.
70. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reaktif protein mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001;103:2531-4.
71. Venugopal SK, Deveraj S, Jialal I. Effect of C-reaktive proteins on vascular cells: evidence for a proinflammatory, proatherogenic role. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:33-7.
72. Koylan N. Kardiyovasküler bir risk faktörü olarak CRP. *Konsey Bülteni* 2005; 9: 1-4.
73. Rifai N, Ridker PM. High sensitivity C-reaktif protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001;47:403-11.
74. <http://www.americanheart.org>
75. Kaysen GA, Stevenson FT, Depner TA. Determinants of albumin concentration in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 658-68.
76. Gunnell J, Yeun JY, Depner TA, Kaysen GA. Acute-phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;33:63-72.
77. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;55:648-58.
78. Wanner C, Zimmermann J, Schwedler S, Metzger T. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int* 2002;6199-102.
79. Krzanowski M, Stompor T, Kusnierz-Cabala B, et al. Analysis of selected inflammatory markers in patients with stable renal graft 36 months after transplantation. *Przegl Lek* 2006; 63: 597-601.
80. Yilmaz MI, Saglam M, Caglar K, et al. Endothelial functions improve with decrease in asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels after renal transplantation. *Transplantation*. 2005; 80: 1660-6.
81. Varaganam M, Finney H, Trevitt R, et al. Pretransplantation levels of C-reactive protein predict all-cause and cardiovascular mortality, but not graft outcome, in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:502-7.
82. Rahbar S, Blumenfeld O, Ranney HM. Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun* 1969;36:838-43.
83. Maillard LC. Action des acides aminés sur les sucres: formation des mélanoidines par voie méthodique. *C R Acad Sci* 1912;154:66-8.
84. John WG and Lamb EJ. The maillard or browning reaction in diabetes. *Eye* 1993;7:230-237

85. Bierhaus A, Hofmann MA, Ziegler R, Nawroth PP. AGEs and their interaction with AGE receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept. *Cardiovasc Res* 1998;37: 586-600.
86. Lapolla A, Traldi P, Fedele D. Importance of measuring products of non-enzymatic glycation of proteins. *Clin Biochem* 2005;38: 103-15.
87. Ahmed N. Advanced glycation endproducts role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;67:3-21.
88. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation* 2006;114: 597-605.
89. Aronson D, Rayfield EJ. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovasc Diabetol* 2002;1:1-10.
90. Peppas M, Uribarri J, Vlassara H. The role of advanced glycation end products in the development of atherosclerosis. *Current Diabetes Reports* 2004;4: 31-6.
91. Vlassara H, Palace MR. Diabetes and advanced glycation endproducts. *J Intern Med* 2002; 251: 87-101.
92. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001;44:129-46
93. Thorpe SR, Baynes JW. Maillard reaction products in tissue proteins: New products and new perspectives. *Amino acids*. 2003;25: 275-81.
94. Niwa T, Katsuzaki T, Miyazaki S, et al. Immunohistochemical detection of imidazolone, a novel advanced glycation end product, in kidneys and aortas of diabetic patients. *J Clin Invest* 1997;99:1272–80.
95. Gugliucci A. Glycation as the glucose link to diabetic complications. *Journal of american osteopathic association*. 2000;100: 621-34.
96. Silacci P. Advanced glycation end-products as a potential target for treatment of cardiovascular disease. *J Hypertens* 2002;20:1483-5.
97. Basta G, Schmidt AM, De Caterina R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res* 2004;63:582–92.
98. Soldatos G, Cooper ME. Advanced glycation end products and vascular structure and function. *Curr Hypertens Rep* 2006;8:472-8.
99. Yamagishi S, Nakamura K, Matsui T, et al. Cardiovascular disease in diabetes. *Mini Rev Med Chem*. 2006;6: 313-8.
100. Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressure-mechanisms and clinical relevance. 2001;37: 975-84.
101. Forbes JM, Soldatos G, Thomas MC. Below the radar: Advanced glycation end products that detour “around the side”. *Clin Biochem Rev* 2005;26: 123-34.
102. Schmidt AM, Vianna M, Gerlach M, et al. Isolation and characterization of two binding proteins for advanced glycosylation end products from bovine lung which are present on the endothelial cell surface. *J Biol Chem* 1992;267:14987–97.
103. Aronson D, Rayfield EJ. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovasc Diabetol* 2002;1:1-10.

104. Neeper M, Schmidt AM, Brett J, et al. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J Biol Chem* 1992;267:14998–5004.
105. Bierhaus A, Humpert PM, Morcos M, et al. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products. *J Mol Med* 2005;83:876–86.
106. Hudson BI, Wendt T, Bucciarelli LG, et al. Diabetic vascular disease: It's all the RAGE Antioxid Redox Signal 2005, 7:1588-600.
107. Woodman RJ, Chew GT, Watts GF. Mechanisms, Significance and Treatment of Vascular Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs* 2005;65: 31-74.
108. Vlassara H, Palace M. Glycooxidation: The menace of diabetes and aging. *Mt Sinai J Med* 2003;70: 232-41.
109. Hartog JW, Smit AJ, Van Son WJ et al. Advanced glycation end products in kidney transplant patients: a putative role in the development of chronic renal transplant dysfunction. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 966–75.
110. Donato R. Intracellular and Extracellular Roles of S100 proteins. *Microsc Res Tech* 2003; 60: 540-51.
111. Marenholz I, Heizmann CW, Fritz G. S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature). *Biochem Biophys Res Commun* 2004;322:1111-22.
112. Rothermundt M, Peters M, Preehn JH, Arolt O. S100B in Brain Damage and neurodegeneration *Microsc Res Tech* 2003; 60: 614-32.
113. Ayata C, Ayana G, Hara H, et al. Mechanisms of reduced striatal NMDA excitotoxicity in type 1 nitric oxide synthase knock-out mice *J Neurosci* 1997; 17: 6908-17.
114. Heizmann CW. Ca²⁺-binding S100 Proteins in the central nervous system *Neurochem Res* 1999; 24: 1097-110.
115. Nishikawa T, Lee ISM, Shiraishi N, et al. Identification of S100B protein as copper binding protein and its suppression of copper-induced cell damage *J. Biol Chem* 1997; 272: 23037-41.
116. Adami C, Sorci G, Blasi E, et al. S100B expression in and effects on microglia. *Glia* 2001; 33: 131-42.
117. Goncalves DS, Lenz G, Karl J, Goncalves A, Rodnight R. Extracellular S100B protein modulates ERK in astrocyte cultures. *Glial Cells* 2000; 11: 807-9.
118. Kim JS, Yoon SS, Kim YH, Ryu JS. Serial measurement of interleukin-6, transforming growth factor-beta, and S-100 protein in patients with acute stroke. *Stroke* 1996; 27: 1553-7.
119. Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28:1956-60.
120. Wunderlich MT, Ebert AD, Kratz T, et al. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke* 1999;30:1190-5.

121. Tateishi N, Shimoda T, Yada N, Shinagama R, Kagamiishi Y. S100B astrocyte specific protein. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 2006; 26: 11-6. 62.
122. Sen J, Belli A. S100B in neuropathologic states: the CRP of the brain? *J Neurosci Res* 2007; 85: 1373–80.
123. Sorci G, Bianchi R, Riuzzi F, et al. S100B Protein, A Damage-Associated Molecular Pattern Protein in the Brain and Heart, and Beyond. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2010. doi: 10.1155/2010/656481.
124. Donato R, Sorci G, Riuzzi F, et al. S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal, *Biochim Biophys Acta*. 2009.1793:1008-22.
125. Tsoporis JN, Overgaard CB, Izhar S, Parker TG. "S100B modulates the hemodynamic response to norepinephrine stimulation," *Am J Hypertens* 2009; 1048–53.
126. Tubaro C, Arcuri C, Giambanco I, Donato R. S100B protein in myoblasts modulates myogenic differentiation via NF- κ B-dependent inhibition of MyoD expression, *J Cell Physiol* 2010;270–82.
127. Reddy MA, Li SL, Sahar S, et al. Key role of Src kinase in S100B-induced activation of the receptor for advanced glycation end products in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 2006;281:13685-93.
128. Galli F. Protein damage and inflammation in uraemia and dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(Suppl 5): v20–36.
129. Gross S, Homan Van der Heide JJ, Van Son WJ, et al. Body mass index and creatinine clearance are associated with steady-state serum concentrations of the cell damage marker S100B in renal transplant recipients. *Med Sci Monit*. 2010;16:CR318-24.
130. Rotwein P. Structure, evolution, expression and regulation of insulin-like growth factors I and II. *Growth Factors* 1991; 5: 3–18.
131. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995; 16: 3–34.
132. Demers LM. Hipofizin islevleri. Aslan D (editör). *Klinik Kimyada Temel İlkeler*, Ankara: Palme Yayıncılık; 2005. 825.
133. Bayes-Genis A, Conover CA, Schwartz RS. The insulin-like growth factor axis: A review of atherosclerosis and restenosis. *Circ Res* 2000; 86: 125–30.
134. Le Roith D, Scavo L, Butler A. What is The Role of Circulating IGF-1? *Trends Endocrinol Metab* 2001;12 48-52.
135. Le Roith D. Insulin-Like Growth Factors. *N Engl J Med*.1997;336: 633-40.
136. Le Roith D, Clemmons D, Nissley P, Rechler MM. Insulin-Like Growth Factors in Health and Disease. *Ann Intern Med* 1992;116: 854-62.
137. Kato H, Faria TN, Stannart B, et al. Role of tyrosine kinase activity in signal transduction by the insulin-like growth factor-I (IGF-I) receptor. *J Biol Chem* 1993; 265: 2655-61.
138. Shimasaki S, Ling N. Identification and molecular characterization of insulinlike growth factor binding proteins (IGFBP-1, -2, -3, 4, -5 and -6). *Prog Growth Factor Res* 1991; 1: 243–66.

139. Buckbinter L, Talbott R, Velasco-Miquel S, et al. Induction of the growth inhibitor IGFBP-3 by p53. *Nature* 1995; 377: 646-9.
140. Schneider HJ, Klotsche J, Saller B, et al. Associations of age-dependent IGF-I SDS with cardiovascular diseases and risk conditions: cross-sectional study in 6773 primary care patients. *Eur J Endocrinol* 2008; 158:153–61.
141. Johnsen SP, Hundborg HH, Sørensen HT, Orskov H, Tjønneland A, Overvad K, Jørgensen JO Insulin-like growth factor (IGF) I, -II, and IGF binding protein-3 and risk of ischemic stroke. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5937–41.
142. Van Bunderen CC, van Nieuwpoort IC, van Schoor NM, et al. The association of serum insulin-like growth factor-I with mortality, cardiovascular disease, and cancer in the elderly: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4616-24.
143. Ito H, Hiroe M, Hirata Y, et al. Insulinlike growth factor-I induces hypertrophy with enhanced expression of muscle specific genes in cultured rat cardiomyocytes. *Circulation* 1993; 87: 1715–21.
144. Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum and tissue concentrations. *Endocr Rev* 1989; 10: 68–91.
145. Kim J, Wende AR, Sena S, et al. Insulin-like growth factor I receptor signaling is required for exercise-induced cardiac hypertrophy. *Mol Endocrinol* 2008;22:2531–43.
146. Li Q, Li B, Wang X, et al. Overexpression of insulin-like growth factor-1 in mice protects from myocyte death after infarction, attenuating ventricular dilation, wall stress, and cardiac hypertrophy. *J Clin Invest* 1997;100:1991–9.
147. Le Roith D. IGF-I: panacea or poison? *Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4549-51.
148. Abdulle AM, Gillett MP, Abouchacra S, et al. Low IGF-1 levels are associated with cardiovascular risk factors in haemodialysis patients. *Mol Cell Biochem* 2007;302:195-201.
149. Abrescia P, Golino P. Free radicals and antioxidants in cardiovascular diseases. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2005; 3: 159-71.
150. Aviram M, Rosenblat M. Paraoxonases 1, 2, and 3, oxidative stress and macrophage foam cell formation during atherosclerosis development. *Free Radic Biol Med* 2004;37:1304–16.
151. Hong-Liang L, De-Pei L, Chihj-Chuan L. Paraoxonase gene polymorphisms, oxidative stress and diseases. *J Mol Med* 2003;81:766-79.
152. Dirican M, Akca R, Darandol E, Dilek K. Serum paraoxonase activity in uremic predialysis and hemodialysis patients. *J Nephrol* 2004;17:813–8.
153. Cao H, Girard-Globa A, Berthezene F, Moulin P. Paraoxonase protection of LDL against peroxidation is independent of its esterase activity towards paraoxon and is unaffected by the Q-R polymorphism. *J Lipid Res* 1999; 40:133-9.
154. Costa LG, Vitalone A, Cole TB, Furlong CE. Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochem Pharmacol* 2005;69: 541-50.

155. Ferretti G, Bacchetti T, Busni D, et al. Protective effect of paraoxonase activity in high-density lipoproteins against erythrocyte membranes peroxidation: a comparison between healthy subjects and type 1 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2957–62.
156. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett* 1991;286: 152-4.
157. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, et al. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest* 1998; 101: 1581-90.
158. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*2001;21:473-80.
159. Aviram M, Billecke S, Sorenson R, et al. Paraoxonase active site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraoxonase activities: selective action of human paraoxonase allozymes Q and R. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 8: 1617-24.
160. Michael M, Bharti M. Paraoxonase 1 and atherosclerosis: is the gene or the protein more important ? *Free Radic Biol Med* 2004; 37: 1317–23.
161. Michael IM, Bharti M, Paul ND. Paraoxonase and coronary heart disease. *Atherosclerosis Supplements* 2002; 3: 49-55.
162. Pan JP, Lai ST, Chiang SC, Chou SC, Chiang AN. The risk of coronary artery disease in population of Taiwan is associated with cys-ser 311 polymorphism of human paraoxonase (PON)-2 gene. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2002; 65: 415-21.
163. Schiavon R, De Fanti E, Giavarina D, Biasioli S, Cavalcanti D, Guidi G. Serum paraoxonase activity is decreased in uremic patients. *Clin Chim Acta* 1996; 247: 71-80.
164. Dantoine TF, Debord J, Charmes JP, et al. Decrease of serum paraoxonase activity in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2082-8.
165. Paragh G, Asztalos L, Seres I, et al. Serum paraoxonase activity changes in uremic and kidney-transplanted patients. *Nephron* 1999; 83: 126-31.
166. Itahara T, Suehiro T, Ikeda Y, et al. Serum paraoxonase and arylesterase activities in hemodialysis patients. *J Atheroscler Thromb* 2000; 7:152-8.
167. Biasioli S, Schiavon R, Petrosini L, et al. Paraoxonase activity and paraoxonase 1 gene polymorphism in patients with uremia. *ASAIO J* 2003; 49: 295-9.
168. Hasselwander O, Savage DA, McMaster D, et al. Paraoxonase polymorphisms are not associated with cardiovascular risk in renal transplant recipients. *Kidney Int.* 1999; 56, 289–98.
169. Burtis Carl A, Ashwood Edward R. *Tietz Fundamental of Clinical Chemistry*. 2nd edition. USA: Saunders Company; 1994. 251-8.
170. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. *Cilt:3*. Ankara: Feryal Matbaacılık; 1993.

171. Di Mascio P, Murphy ME, Sies H. Antioxidant defence systems: The role of carotenoids, tocopherols and thiols. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 194-200.
172. Osganian SK, Stampfer MJ, Rimm E, et al. Dietary carotenoids and risk of coronary artery disease in women. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:1390-9.
173. Klipstein-Grobusch K, Launer LJ, Geleijnse JM, et al. Serum carotenoids and atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Atherosclerosis* 2000; 148: 49-56.
174. Traber MG. Utilization of vitamin E. *Biofactors* 1999;10: 115-20.
175. Schneider C. Chemistry and biology of vitamin E. *Mol Nutr Food Res* 2005; 49:7-30.
176. Burton G, Joyce W, Ingold K. Is vitamin E the only lipid soluble, chain breaking antioxidant in human blood plasma and erythrocyte membranes? *Arc Biochem Biophys* 1983; 221: 281-90.
177. Van Haaften RI, Haenen GR, Evelo CT, Bast A. Effect of vitamin E on glutathione-dependent enzymes. *Drug Metab Rev.* 2003; 35: 215-53.
178. Brown DJ, Goodman J. A review of vitamins A, C, and E and their relationship to cardiovascular disease. *Clin Excell Nurse Pract* 1998;2:10-22.
179. Islam KN, O'Byrne D, Devaraj S, et al. Alpha-tocopherol supplementation decreases the oxidative susceptibility of LDL in renal failure patients on dialysis therapy. *Atherosclerosis* 2000 150: 217–24.
180. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE). Randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356:1213-8.
181. Eckerson HW, Romson J, Wyte C, La Du BN. The human serum paraoxonase polymorphism: identification of phenotypes by their response to salts. *Am J Hum Genet* 1983;35:214-27.
182. Chan DC, Watts GF. Apolipoproteins as markers and managers of coronary risk. *QJM* 2006; 99: 227–87.
183. Kronenberg F, König P, Lhotta K, et al. Apolipoprotein(a) phenotype-associated decrease in lipoprotein(a) plasma concentrations after renal transplantation. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1399-404.
184. Kronenberg F, Utermann G, Dieplinger H. Lipoprotein(a) in renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996;27:1-25.
185. Heimann P, Josephson MA, Fellner SK, et al. Elevated lipoprotein (a) level in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:174.
186. Rosas S, Joffe M, Wolfe M, Brayman K, Rader DJ. Effects of renal replacement therapy on plasma lipoprotein(a) levels. *Am J Nephrol* 2008;28:361-5.
187. Massy ZA, Drüeke T, Kreis H, Lacour B. Serum lipoprotein (a) levels in renal transplantation: role of renal function. *Nephron* 1996;73:718-9.
188. Boers GHJ, Smals AGH, Trijbels FJM, et al. Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. *N Eng J Med* 1985; 313: 709-15.

189. Clarke R, Daly R, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: An independent risk factor for vascular disease. *N Eng J Med* 1991; 324: 1149-55.
190. Stampfer MJ, Malinow R, Willett WC, et al. A prospective study on plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268: 877-81.
191. Perna AF, Ingrosso D, Castaldo P, Galletti P, De Santo GN. Homocysteine and transmethylations in uremia. *Kidney Int Suppl* 2001; 59: S230-3.
192. Massy ZA, Chadeaux-Vekemans B, Chevalier A, et al. Hyperhomocysteinaemia: a significant risk factor for cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1103-8.
193. Arnadóttir M, Hultberg B, Wahlberg J, Fellström B, Dimeny E. Serum total homocysteine concentration before and after renal transplantation. *Kidney Int* 1998; 54: 1380-4.
194. Fonseca I, Martins L, Queirós J, et al. Impact of homocysteinemia on long-term renal transplant survival. *Transplant Proc* 2005;37:2784-8.
195. Ludewig B, Zinkernagel RM, Hengartner H. Arterial inflammation and atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 2002;12:154-9.
196. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004; 1;109:II2-10.
197. Kocak H, Ceken K, Yavuz A, et al. Effect of renal transplantation on endothelial function in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:203-7.
198. Oflaz H, Pusuroglu H, Genchallac H, et al. Endothelial function is more impaired in hemodialysis patients than renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2003;17:528-33.
199. Bakri RS, Afzali B, Covic A, et al. Cardiovascular disease in renal allograft recipients is associated with elevated sialic acid or markers of inflammation. *Clin Transplant* 2004;18:201-4.
200. Abedini S, Holme I, März W, et al. ALERT study group. Inflammation in renal transplantation, *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1246-54.
201. Yoshida N, Okumura K, Aso Y. High serum pentosidine concentrations are associated with increased arterial stiffness and thickness in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2005;54: 345-50.
202. Aso Y, Inukai T, Tayama K, Takemura Y. Serum concentrations of advanced glycation endproducts are associated with the development of atherosclerosis as well as diabetic microangiopathy in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2000;37: 87-92.
203. Thomas MC, Baynes JW, Thorpe SR, Cooper ME. The role of AGEs and AGE inhibitors in diabetic cardiovascular disease. *Curr Drug Targets* 2005;6:453-74.
204. Bowie A, Owens D, Collins P, Johnson A, Tomkin GH. Glycosylated low density lipoprotein is more sensitive to oxidation: implications for the diabetic patient? *Atherosclerosis* 1993;102: 63-7.

205. Sakata N, Imanaga Y, Meng J, et al. Increased advanced glycation end products in atherosclerotic lesions of patients with end-stage renal disease. *Atherosclerosis* 1999;142:67–77.
206. Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PH, *et al.* Simple non-invasive assessment of advanced glycation end product accumulation. *Diabetologia* 2004;47:1324–30.
207. Suliman ME, Stenvinkel P, Jogestrand T, et al. Plasma pentosidine and total homocysteine levels in relation to change in common carotid intima-media area in the first year of dialysis therapy. *Clin Nephrol* 2006;66:418–25.
208. Berg TJ, Bangstad HJ, Torjesen PA, et al. Advanced glycation end products in serum predict changes in the kidney morphology of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1997;46:661-5.
209. Ueno H, Koyama H, Tanaka S, et al. Skin autofluorescence, a marker for advanced glycation end product accumulation, is associated with arterial stiffness in patients with end-stage renal disease. *Metabolism* 2008;57:1452–7.
210. Koyama H, Nishizawa Y. AGEs/RAGE in CKD: irreversible metabolic memory road toward CVD? *Eur J Clin Invest* 2010;40:623-35.
211. Hartog JW, de Vries AP, Bakker SJ, et al. Risk factors for chronic transplant dysfunction and cardiovascular disease are related to accumulation of advanced glycation end-products in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2263-9.
212. Meerwaldt R, Hartog JW, Graaff R, et al. Skin autofluorescence, a measure of cumulative metabolic stress and advanced glycation end products, predicts mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3687–93.
213. Meerwaldt R, Lutgers HL, Links TP, et al. Skin autofluorescence is a strong predictor of cardiac mortality in diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:107–12.
214. Roberts MA, Thomas MC, Fernando D, Macmillan N, Power DA, Ierino FL. Low molecular weight advanced glycation end products predict mortality in asymptomatic patients receiving chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1611–7.
215. Wagner Z, Molnar M, Molnar GA, et al. Serum carboxymethyllysine predicts mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006;47:294–300.
216. Schwedler SB, Metzger T, Schinzel R, Wanner C. Advanced glycation end products and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:301–10.
217. Busch M, Franke S, Muller A, et al. Potential cardiovascular risk factors in chronic kidney disease: AGEs, total homocysteine and metabolites, and the C-reactive protein. *Kidney Int* 2004;66:338–47.
218. Cerami C, Founds H, Nicholl I, et al. Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94: 13915-20.
219. Janssen JA, Stolk RP, Pols HA, Grobbee DE, Lamberts SW. Serum total IGF-I, free IGF-I and IGFBP-I levels in an elderly population.

- Relation to cardiovascular risk factors and disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 277–82.
220. Juul A, Scheike T, Davidsen M, Gyllenborg J, Jørgensen T. Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study. *Circulation* 2002;106:939–44.
 221. Crea F, Andreotti F. Pregnancy associated plasma protein-A and coronary atherosclerosis: marker, friend, or foe? *Eur Heart J* 2005;26: 2075–6.
 222. Conti E, Carrozza C, Capoluongo E, et al. Insulin-like growth factor-1 as a vascular protective factor. *Circulation* 2004;110:2260–5.
 223. Andreotti F, Becker RC. Atherothrombotic disorders: new insights from hematology. *Circulation* 2005;111:1855–63.
 224. Kaplan RC, Strickler HD, Rohan TE, Muzumdar R, Brown DL. Insulin-Like Growth Factors and Coronary Heart Disease. *Cardiol Rev* 2005;13:35-9.
 225. Onder G, Liperoti R, Russo A, et al. Body mass index, free Insulin growth factor I physical function among older adults: Results from the IISIRENTE Study. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291:E829-34.
 226. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmacol* 1998; 31: 329-36.
 227. Watson AD, Berliner JA, Hama SY. Protective effect of HDL associated paraoxonase inhibition of the biological activity of minimally oxidized LDL. *J Clin Invest* 1995; 96: 2882-91.
 228. Navab M, Hama-Levy S, Van Lenten BJ. Oxidized LDL induces an increased apolipoprotein J / PON ratio. *J Clin Invest* 1997; 99: 2005-19.
 229. Hasselwander O, McMaster D, Fogarty DG, et al. Serum paraoxonase and platelet-activating factor acetylhydrolase in chronic renal failure. *Clin Chem* 1998; 44: 179-81.
 230. Khalil A. Molecular mechanisms of the protective effect of vitamin E against atherosclerosis. *Can J Physiol Pharmacol* 2002; 80: 662-9.
 231. Haidari M, Javadi E, Kadkhodae M, Sanati A. Enhanced susceptibility to oxidation and diminished vitamin E content of LDL from patients with stable coronary artery disease. *Clin Chem* 2001; 47: 1234–40.
 232. Stephens NG, Parsons A, Chofield PM. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge heart antioxidant study. *Lancet* 1996; 347: 781-6.
 233. Valagussa F, Franzosi MG, Geraci E. Dietary Supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
 234. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 154-60.
 235. Hennekens CH, Gaziano JM. The role of beta-carotene in the prevention of cardiovascular disease. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 691: 148-55.

236. Jonasson L, Wikby A, Olsson AG. Low serum beta-carotene reflects immune activation in patients with coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2003; 13: 120-5.
237. Rabl H, Khoschsorur G, Colombo T, et al. A multivitamin infusion prevents lipid peroxidation and improves transplantation performance. *Kidney Int* 1993; 43: 912-7.
238. Williams MJ, Sutherland WH, McCormick MP, et al. Vitamin C improves endothelial dysfunction in renal allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1251-5.
239. Vela C, Cristol JP, Ribstein J, et al. Antioxidant supplementation and chronic renal transplant dysfunction. *Transplant Proc* 2000; 32: 427-8.
240. Schnell-Inderst P, Kossmann B, Fischereeder M, Klauss V, Wasem J. Antioxidative vitamins for prevention of cardiovascular disease for patients after renal transplantation and patients with chronic renal failure. *GMS Health Technol Assess* 2006;18;2:Doc14.

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması Uludağ Üniversitesi Bilimsel araştırma Projeleri Birimi'nin desteği ile gerçekleştirilmiştir (Proje No: 2010/2).

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen, eğitimim ve tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı değerli hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Melahat DİRİCAN'a ve sayın Prof. Dr. Emre SARANDÖL'e şükranlarımı ve saygılarımı sunarım. Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Esmâ GÜR'e, bilgi ve deneyimlerini paylaşarak zamanlarını ve emeklerini harcayan kürsümüzün tüm öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi hazırlamamdaki destekleri için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Alpaslan ERSOY, Dr. Selen Baloğlu KAÇAN ve Dr. Nizamettin KOCA'ya teşekkür ederim.

Bilgi, deneyim ve dostluğu ile her zaman yanımda olan sevgili Yrd. Doç. Dr. Arzu Yılmaztepe ORAL'a, beraber görev yaptığım dostluklarını, arkadaşlıklarını paylaştığım sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarıma, ayrıca Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı personeline, Uludağ Üniversitesi Merkez Laboratuvarı teknisyenlerine ve elemanlarına yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

Her zaman sevgi ve desteği ile yanımda olan değerli anneme, kardeşlerime teşekkür eder ve sevgilerimi sunarım.

Son olarak bu çalışmaya katılmayı kabul eden tüm kişilere teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Bilecik'te doğdum. İlkokul ve ortaokulu Bilecik'te, lise öğrenimimi Kocaeli Özel Seymen Fen Lisesi'nde 1998 yılında tamamladım. 1999 yılında Süleyman Demirel Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimine başladım ve 2005 yılında tıp doktoru olarak mezun oldum. 2006 yılı haziran ayında ise Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım.