

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ

**KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA ATEROJENİSİTE;
ETKİLEYEN FAKTÖRLER VE ASİMETRİK
DİMETİLARJİNİNİN YERİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Seval AKPINAR

EDİRNE- 2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim dönemim boyunca ve tez çalışmam sırasında değerli fikirleriyle bana yol gösteren, destek ve yardımlarını esirgemeyen hocam Yrd. Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ'a, bilgi ve desteğini esirgemeyen İç Hastalıkları AD Başkanı Prof. Dr. Armağan TUĞRUL'a, eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan İç Hastalıkları AD 'deki görevli tüm hocalarıma, uzman ve asistan arkadaşlarıma, Farmakoloji AD öğretim üyesi Prof. Dr. Hakan KARADAĞ'a, Klinik Mikrobiyoloji AD öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Hakan KUNDURACILAR'a, Yüksek Kimyager Bora DEMİRKAN'a, Yüksek Kimyager Şentürk ÇİFTÇİ'ye, Nefroloji Kliniği hemşire ve çalışanlarına teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ.....	3
KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ EVRELENDİRMESİ	4
KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ ETİYOLOJİSİ	4
KRONİK BÖBREK HASTALIĞI PROGRESYONUNDA ETKİLİ FAKTÖRLER.....	5
KRONİK BÖBREK HASTALIĞI PATOFİZYOLOJİSİ.....	6
KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ YAYGINLIĞI VE ÖNEMİ	6
ATEROSKLEROZ VE ENDOTEL DİSFONKSİYONU	7
KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE ATEROSKLEROZ RİSK FAKTÖRLERİ	9
NİTRİK OKSİT VE ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN	16
ATEROSKLEROZ GÖSTERGESİ OLARAK KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI	20
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	21
BULGULAR	29
TARTIŞMA.....	59
SONUÇLAR.....	67
ÖZET	70
SUMMARY	72
KAYNAKLAR	74
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ADMA	: Asimetrik dimetilarjinin
AKŞ	: Açlık kan şekeri
BKO	: Bel çevresi /Kalça çevresi oranı
CaxP	: Kalsiyum fosfat çarpımı
CRP	: C-reaktif protein
DDAH	: Dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DM	: Diabetes Mellitus
EDTA	: Etilendiamintetraasetik asit
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Enzim ilintili immün test)
GFR	: Glomerular filtration rate (Glomerüler filtrasyon hızı)
HD	: Hemodiyaliz
HDL	: High density lipoprotein (Yüksek molekül ağırlıklı lipoproteinler)
HT	: Hipertansiyon
İMK	: İntima media kalınlığı
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
LDL	: “Low density lipoprotein” (düşük molekül ağırlıklı lipoprotein)
LVH	: “Left ventricular hypertrophy” (Sol ventrikül hipertrofisi)
MDA	: Malondialdehit
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz

PTH	: Parathormon
SDBH	: Son dönem böbrek hastalığı
SDMA	: Simetrik dimetilarjinin
SKB	: Sistolik kan basıncı
sKr	: Serum kreatinini
TAC	: “Total antioxidant capacity” (Total antioksidan kapasite)
TG	: Trigliserid
TK	: Total kolesterol
UAE	: “Urinary albumin excretion” (İdrar albumin ekskresyonu)
UPE	: “Urinary protein excretion” (İdrar protein ekskresyonu)
VKİ	: Vücut kitle indeksi

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), farklı etiyolojik nedenlere bağlı olarak gelişen geri dönüşümsüz ve ilerleyici nefron kaybı ile karakterize hastalık tablosu olup, dünyada genelinde ve ülkemizde yaygınlığı giderek artan morbidite ve mortalitesi oldukça yüksek önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). Kronik böbrek hastalığında morbidite ve mortalite artışının en önemli nedeni, erken ve hızlı atero-arterioloskleroz gelişimine bağlı ortaya çıkan kardiyovasküler hastalıklardır (2,3). Yaş, cins, diabetes mellitus (DM) varlığı gibi faktörler eşitlendiğinde bile KBH olanlarda kardiy-serebro-vasküler hastalıklara bağlı mortalite normal popülasyona göre 10-20 kat, evre 5 KBH ("glomerular filtration rate" GFR < 15 ml/dk/1.73 m²) olan bireylerde ise yaklaşık 600 kat yüksek bulunmuştur (4). Günümüzde pek çok araştırmacı tarafından kabul edilen görüşe göre; ateroskleroz ve buna bağlı vasküler hastalıklar son dönem böbrek hastalığı (SDBH) aşamasına varılmadan önce KBH'nin çok erken dönemlerinden itibaren ortaya çıkmaktadır (5). Amerikan Kalp Derneği tarafından KBH olan hastaların, kardiyovasküler olaylar açısından en yüksek riskli hastalar olduğunu bildirilmiştir (6). Kronik böbrek hastalığındaki erken ve hızlanmış aterosklerozun nedeni tam açıklanamamıştır. Framingham çalışması örneği ve diğer epidemiyolojik çalışmalarda ortaya konmuş olan geleneksel ateroskleroz risk faktörleri varlığının (hasta yaşı, kan basıncı artışı, DM, dislipidemi, obezite) KBH'deki artmış aterojenisite ve aterojenik hastalıklara bağlı yüksek morbidite-mortalite hızını tam olarak açıklayamadığı görülmüştür (3,7-11). Yeni-üremiyle ilişkili geleneksel olmayan risk faktörlerinin ateroskleroz gelişiminde önemli rolü olduğu düşünülmektedir (12-14).

Vazodilatatör, monosit adezyonu-trombosit agregasyonu, düz kas hücresi proliferasyonunu azaltıcı özellikleri olan nitrik oksit (NO), nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından sentezlenen güçlü anti-aterojenik moleküldür (10,15). Asimetrik dimetilarjinin (ADMA), NOS'un endojen inhibitörüdür (16,17). Asimetrik dimetilarjinin düzeylerinin, genel popülasyonda akut koroner olayların güçlü bir öngörücüsü (18) ve yoğun bakımda tedavi gören kritik hastalarda kardiyovasküler mortalitenin önemli bir belirleyicisi olduğu öne sürülmüştür (19,20). 1992 yılında diyalize giren hastalarda ADMA düzeylerinin yüksek olduğunun gösterilmesinden sonra (21), sınırlı sayıda çalışmada ADMA'nın SDBH'de ateroskleroz gelişimine etkisi incelenmiş, 1999 yılında aterosklerotik hastalığı olan diyaliz hastalarında aterosklerotik hastalığı olmayanlara göre anlamlı artmış bulunduğu (20), 2002 yılında ise diyalize giren hastalarda karotis arter intima media kalınlık (İMK) artışının güçlü ve bağımsız bir belirleyicisi olduğu bildirilmiştir (22). Bu çalışmalar, ADMA'nın KBH'deki ateroskleroz ve buna bağlı morbidite-mortalite artışında anahtar rol oynayabileceğini düşündürmüştür (20-22).

Kronik böbrek hastalarındaki artmış kardiyovasküler morbidite-mortalitenin azaltılabilmesi ancak ateroskleroz gelişiminde tetikleyici faktörlerin neler olduğunun tam olarak ortaya çıkarılması ve bu faktörlere yönelik düzenleyici girişimlerin mümkün olan en erken dönemde uygulanması ile sağlanabilir. Kronik böbrek hastalarında, artmış aterosklerotik hastalık riskine katkıda bulunan faktörler ile ilgili çalışmalar büyük ölçüde kronik böbrek hasta popülasyonunun % 1.5 lik kısmını oluşturan, SDBH nedeni ile hemodiyaliz (HD) tedavisi uygulanan hastalarla gerçekleştirilmiş (23), daha erken evre hastalardaki çalışmalar oldukça sınırlı sayıda kalmıştır (24). Bu nedenle, çalışmamızda bilinen aterosklerotik hastalık öyküsü olmayan, diyabet dışı nedenlere bağlı 3.-4. evre KBH gelişmiş hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak ateroskleroz gelişimini, ateroskleroz gelişiminde etkili faktörleri ve ADMA'nın ateroskleroz gelişimindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Kronik böbrek hastalığı; glomerüler filtrasyon değerinde azalmanın sonucu böbreğin sıvı-elektrolit dengesini ayarlama, metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma durumu olarak tanımlanabilir (25). Kronik böbrek yetmezliği pek çok etiyolojik nedene bağlı olarak nefron sayısında ve fonksiyonunda azalma ile giden ve sıklıkla SDBH'ye götüren patofizyolojik bir süreçtir. Son dönem böbrek hastalığı, böbrek fonksiyonlarının geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize ve hayatı tehdit eden üremiden korunmak için renal replasman tedavisinin yapıldığı bir klinik durumdur (26-28).

Kronik böbrek hastalığı, dünya genelinde önemli bir halk sağlığı problemidir (29). Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) KBH'nin prevalansı, insidansı artmakta, morbidite-mortalite artışı ve yüksek maliyete neden olmaktadır. Bu ülkede, diyaliz veya transplantasyon ile tedavi edilen hastaların sayısının 1999 yılında 340.000 iken 2010 yılında 650.000'e yükseleceği tahmin edilmektedir. Ulusal Amerikan III. Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Taraması ("Third National Health and Nutrition Examination Survey" NHANES III) verileri temel alındığında; ABD'de 19,2 milyon erişkinde evre 1-4 böbrek hastalığı, 300.000 erişkinde evre 5 böbrek hastalığı olduğu tahmin edilmektedir (23).

Amerika Birleşik Devletlerinde Ulusal Böbrek Vakfı (National Kidney Foundation) KBH ile ilgili bir kılavuz hazırlamıştır. Kılavuza göre; KBH, üç ay ve daha uzun süreli böbrek hasarı veya GFR'nin 60 ml/dk/1.73 m²'den az olması olarak tanımlanmıştır. Böbrek hasarının belirtileri proteinüri, idrarın mikroskopik incelemesinde anormallik ve radyolojik olarak anormallik saptanmasıdır (30).

KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ EVRELENDİRMESİ

Glomerüler filtrasyon hızının azalma süresi kişiden kişiye, böbrek lezyonunun tipine, sistemik arteriyel hipertansiyonun (HT) varlığına, şiddetine, diyetle ilgili çeşitli faktörlere ve eşlik eden hastalıklara göre değişmektedir.

Kronik böbrek hastalığı için 2002 yılına kadar ortak bir evreleme sistemi olmamakla birlikte, NKF/DOQI (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) çalışma grubu 2002 yılında evreleme ile ilgili net kriterler belirlemiştir (30). Bu grup tarafından belirlenen değerler ampirik bir şekilde saptanmış olmasına rağmen, hastalarda tedavinin düzenlenmesi ve kılavuzların uygulanması açısından kolaylık sağlar; bu nedenle pratikte sıkça kullanılmaktadır. NK/DOQI çalışma grubunun evreleme sistemi Tablo 1’de belirtilmiştir.

Tablo1. Kronik böbrek hastalığının evrelemesi (30)

Evre	Tanım	GFR (ml/dk/1.73m ²)
1	Normal veya artmış GFR ile birlikte böbrek hasarı	≥90
2	Hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı	30-59
4	İleri derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı	15-29
5	Son dönem böbrek yetmezliği	<15 veya diyaliz

GFR: “Glomerular filtration rate” (glomerüler filtrasyon hızı)

KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ ETİYOLOJİSİ

Kronik böbrek yetmezliği birçok nedene bağlı olarak gelişebilir. Bu etiyolojik faktörler prerenal nedenler uzun süreli renal arter stenozu, bilateral renal arter embolisi; renal nedenler DM, HT, kronik glomerülonefritler, kronik tubulointerstisyel nefritler, amiloidoz, kistik hastalıklar; postrenal nedenler, uzun süreli üriner sistem obstrüksiyonu olarak sınıflanabilir (31).

Kronik böbrek yetmezliği nedenlerinin sıklığı ülkelere göre değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri’nde SDBH’nin etiyolojik nedenlerinin % 39’unu DM, % 26’sını HT ve % 11’ini glomerülonefrit oluşturmaktadır (32). Ülkemizde SDBH ile ilgili en sağlıklı veriler Türk Nefroloji Derneği tarafından elde edilmiştir. Türk Nefroloji Derneği-2007 Registry raporunda belirtilen 2007 yılına ait HD hastalarında etiyolojik nedenlerin dağılımı Tablo 2’de belirtilmiştir. Ülkemizde de SDBH nedenleri arasında DM ve HT ilk iki sırayı almaktadır (33).

Tablo 2. Türkiye’de kronik böbrek etiyoloji nedenleri ve oranları

HASTALIK	Etiyoloji Oranları (%)
Diabetes Mellitus	26.1
Hipertansiyon	24.4
Glomerülonefrit	9.4
Polikistik Böbrek Hastalığı	4.4
Piyelonefritler	4.1
Renovasküler hastalık	1.0
Renal Amiloidoz (primer veya sekonder)	2.4
Bilinen diğer nedenler	7.9
Nedeni bilinmeyen	18.4
Bilgi yok	1.8

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI PROGRESYONUNDA ETKİLİ FAKTÖRLER

Böbreğin parankim hastalıklarında, KBH’nin SDBH’ye ilerlemesini kolaylaştıran bazı risk faktörleri vardır. Bunlar Tablo 3’de gösterilmiştir (34).

Tablo 3. Kronik böbrek hastalığının ortaya çıkışı veya ilerleyişi ile ilgili faktörler (34)

Kronik böbrek hastalığı risk faktörleri • İleri yaş • Irk ve etnik köken • Cinsiyet • Düşük doğum ağırlığı • Düşük sosyoekonomik düzey • Sigara içimi • Alkol alışkanlığı • Aile öyküsü • Kurşun ve diğer ağır metaller • Analjezik bağımlılığı • Uyuşturucu bağımlılığı • Diyetsel fitoöstrojenler	Biyolojik belirteçler • Hemoglobin • Oksidatif stres/ karbonil stres • İnsülin direnci sendromu • Hiperlipidemi • Proteinüri • Yüksek kan basıncı • Kötü kontrollü diyabet Genetik Belirteçler Sosyal sistem • Fakirlik • Sağlık hizmetine erişememek
--	---

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI PATOFİZYOLOJİSİ

Kronik böbrek hastalığı patogeneğinde altta yatan hastalık temel olmakla birlikte, belli bir noktadan sonra etiyoloji ne olursa olsun asıl olay düzeltilse bile böbrek hasarı ilerlemektedir. Nefron kaybının birincil nedeni ile ilişkisiz olarak nefronların bazıları daha az hasarlı olarak fonksiyonlarına devam eder. Bu nefronlar büyürler ve nefron başına düşen klirens önemli derecede artar. Glomerüler hipertrofide; glomerüler plazma akımı, tek nefron glomerüler filtrasyonunda belirgin artış ve kapiller kan akımında artış saptanır. Bu glomerüllerde fokal glomerüloskleroz gelişir. Fokal glomerüloskleroz gelişmesiyle proteinüri artar ve HT kötüleşir. Fokal glomerüloskleroz gelişen glomerüller eninde sonunda işlevlerini kaybederler. Uyum sağlayan glomerüllerin hasarlanmasında etkili diğer mekanizmalar arasında glomerüler pıhtılaşma, hiperlipidemik etkiler ve mezengial hücre proliferasyonu sayılabilir (35-37).

Glomerüllerdeki sklerozun ilerlemesini hızlandıran faktörler (hiperlipidemi, sistemik HT, proteinüri, yüksek protein ve fosforlu diyet, vb.) vardır. Hastanın takipleri sırasında bu faktörlerin iyi kontrolü böbrek yetersizliğinin ilerleme hızını yavaşlatır (35).

Tübülointerstisyel fibroz ve interstisyel inflamasyonun nefron yetmezliğine neden olma olasılığı vardır. Bu durum; proteinürinin proksimal tübül atrofisine (artmış apoptoz) yol açması, tübül hasarına sekonder “transforming growth factor- β ” (TGF- β) salınımı, endotelin ve anjiyotensin II salınımları ile gerçekleşir (36,37).

KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ YAYGINLIĞI VE ÖNEMİ

Kronik böbrek hastalığı çok sayıda insanı etkilemektedir ve sıklığı giderek artan bir sağlık problemidir. Amerika Birleşik Devletlerinde, NHANES III 1988-1999 verilerine göre KBH prevalansı % 14.5 iken, 1999-2004 KBH prevalansı % 16.8 olmuştur. Evrelere göre prevalansları; evre 1 % 5.7, evre 2 % 5.4, evre 3 % 5.4, evre 4-5’te % 0.4 olarak saptanmıştır (38). Kronik böbrek hastalığının prevalansı, SDBH prevalansından 100 kat fazladır ve insidansı daha da hızlı bir oranda artmaktadır. Son dönem böbrek yetersizliğinin insidansı ile yıllık % 24’lük mortalite oranı 1980’den beri her on yılda bir ikiye katlanmıştır (39).

Ülkemizde KBH sıklığı kesin olarak bilinmemektedir. Türk Nefroloji Derneğinin 2007 yılı verilerine göre ülkemizde HD tedavisi uygulanan hasta sayısı 39.267, periton diyalizi uygulanan hasta sayısı 5.307’dir (33). Türk Nefroloji Derneğinin raporuna göre HD hastalarının mortalite yüzdeleri ve nedenleri şu şekilde sıralanabilir; % 52.8 kardiyovasküler hastalık, % 12 serebrovasküler olaylar, % 10.9 malignite, % 7.6 infeksiyon, % 2.2

gastrointestinal kanama, % 1.4 karaciğer yetmezliği, % 1.3 akciğer embolisi, % 0.4 diyalize girmeyi reddetme, % 11.4 diğer nedenlerdir. Bu rapora göre periton diyalizi hastalarında da en önemli mortalite nedeni % 50.8'le kardiyovasküler hastalıklardır, bunu % 15.1 ile enfeksiyonlar, % 10.9 ile serebrovasküler hastalıklar takip eder (28).

ATEROSKLEROZ VE ENDOTEL DİSFONKSİYONU

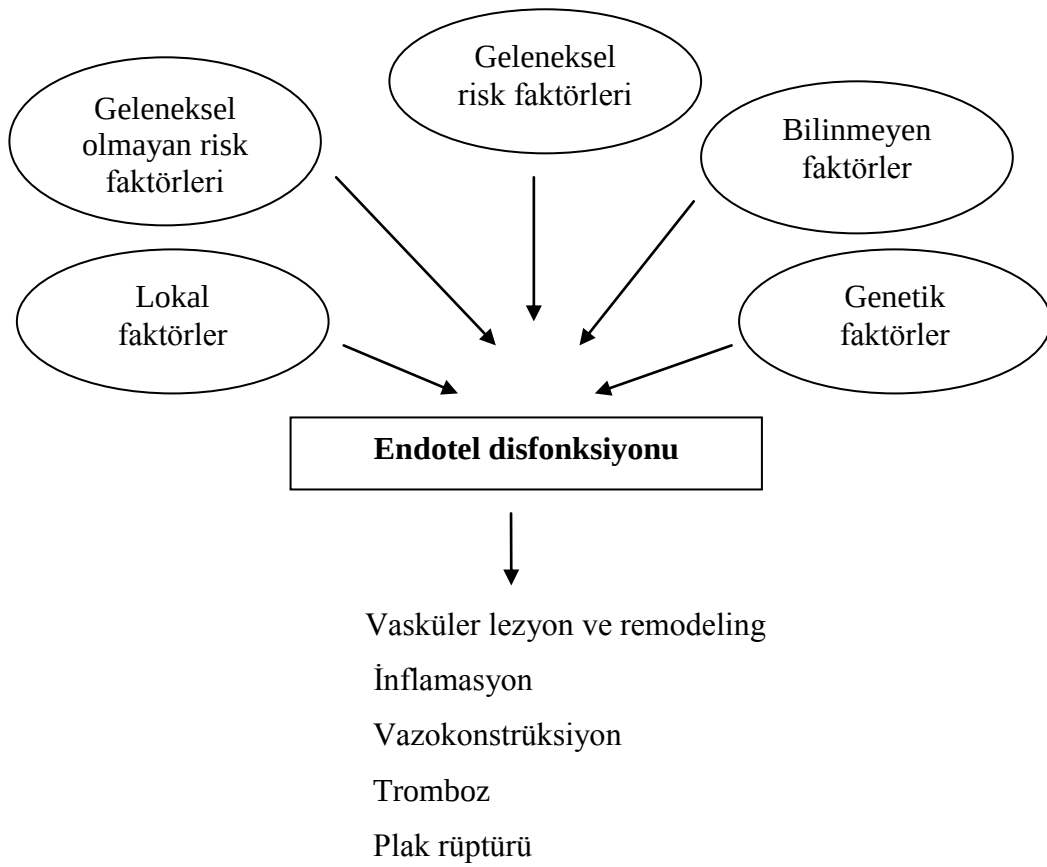
İlerlemiş aterosklerozun doğal sonucu kardiyο-serebro vasküler hastalık gelişimidir. Ateroskleroz sürecinin ilk basamağı endotel disfonksiyonu gelişmesidir (39,40). Endotel geniş bir organdır ve kan akımı ile damar duvarı arasında stratejik lokalizasyondadır (40). Normal endotelin vasküler tonusun ayarlanmasında, trombozun kontrolünde ve kan elemanlarının damar duvarı ile etkileşiminde önemli rolü vardır. Endotel hücrelerinin baskı stresi, inflamasyon, oksidatif stres artışı gibi çeşitli situmuluslarla aktivasyonu ve zedelenmesi, vasküler permeabilite ile endotele inflamatuvar hücre ve trombosit adezyonunu artırır. Ayrıca prokoagülasyona neden olur ve vazokonstrüksiyona yol açar (41).

Ateroskleroza katkıda bulunan hücreler endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, lökosit (özellikle monosit) ve trombositlerdir. Endotel metabolik olarak oldukça aktif bir organdır, pek çok otokrin ve parakrin madde salgılayarak vasküler hemostazda rol oynar. Endotel hücreleri tarafından oluşturulan vazodilatör substratlar NO, prostasiklin, çeşitli endotelyum kökenli hiperpolarize edici faktörler ve C tipi natriüretik peptittir. Vazokonstrüktör maddeler ise endotelin 1, anjiyotensin II, tromboksan A2 ve reaktif oksijen radikalleridir. İnflamatuvar modülatörler NO, “intercellular adhesion molecule-1” (ICAM-1), “vascular adhesion molecule-1” (VCAM-1), E-selektin ve nükleer faktör kappa beta (NF- κ B). Hemostaz modülasyonu plazminojen aktivatör, doku faktör inhibitörü, von Willebrand faktör, NO, prostasiklin, tromboksan A2, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ve fibrinojenin salgılanmasını içermektedir. Bunlara ek olarak mitogenez, anjiogenez, vasküler permeabilite ve sıvı düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır (40).

Sigara içimi, yaşlanma, hiperkolesterolemi, HT, hiperglisemi ve erken aterosklerotik aile hikayesini içeren hem geleneksel hem de yeni kardiyovasküler risk faktörleri endotel fonksiyonunda değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler Şekil 1’de özetlenmiştir (42).

Aterosklerozun gelişiminde üç ana süreç etkili olur. Bu süreçler, endotel hücrelerinin disfonksiyonu ve damar duvarında vazokonstrüksiyon, trombosit ve damar duvarı etkileşimi sonucunda inflamasyon ve pıhtılaşma faktörlerin aktivasyonu, damar düz kas hücrelerinin çoğalması şeklinde sıralanabilir. Hasarlanmış veya işlevi bozulmuş endoteli geçerek damar

duvarına giren ve aterosklerotik plakta biriken lipidlerin çoğunluğu “low density lipoprotein” (LDL)’dir. Damar duvarındaki ve aterosklerotik plaktaki hücreler LDL’yi oksitleme yeteneğine sahiptir ancak en önemli rolü endotel hücreleri oynar. Orta derecede oksitlenen LDL iki yapıştırıcı glikoprotein (ICAM-1, VCAM-1) endotel hücre membranına ekspresyonunu sağlar. Monositler damar duvarına yapışır. “Monocyte chemotactic protein-1” (MCP-1), “macrophage colony stimulating factor” (M-CSF) gibi moleküller subendotelyal alana monositleri çekip makrofaja dönüştürür (43,44).



Şekil 1. Endotel disfonksiyon nedenleri ve sonuçları

Makrofajlar tarafından orta derece okside olan LDL’ler yüksek derecede okside LDL’ye dönüştürülür. Yüksek derecede okside olan LDL’ler makrofajların reseptörüne bağlanarak hücre içine girer ve köpük hücrelerine dönüşür. Köpük hücreleri doyduktan sonra ölürek veya ölmeyen önce okside LDL ya da serbest radikaller gibi ürünleri açığa çıkarır (44). Makrofaj köpük hücreleri inflamatuvar sitokinler ve prokoagülan faktörler salgılar. Bunlar endotel hasarını ağırlaştırır ve lokal vazokonstriksiyona neden olur. Endotel prostasiklin ve

NO gibi gevşetici ya da endotelin-1 gibi vazokonstriksiyon yapan maddeler salgılanır. Normal koşullarda NO daha baskındır. Ancak aterosklerozun erken dönemlerinde vazodilatasyona neden olan faktörlerin etkisi ve NO biyoyararlılığı azalır, vazokonstriksiyona neden olan moleküllerin etkisi artar. Endotel hücresi hasarı oluştuktan sonra endotel hücreleri ortadan kalkar. Trombositler, subendotelyal matriks ile karşılaşır ve aktive olurlar. Trombosit kaynaklı büyüme faktörleri (trombositlerden, makrofajlardan, intimadaki düz kas hücrelerinden salgılanır) intimadaki düz kas hücrelerinin proliferasyonuna ve hücre dışı matriks üretimine neden olur (43). Lezyon ilerledikçe hücre dışında da lipid birikmeye başlar. Bu lipidlerin çoğunluğu köpük hücrelerinin ölmesi sonucu depolanmış kolesterol esterlerinin açığa çıkmasıyla oluşur. Diğer kısmı ise dolaşımdaki LDL'nin intima tabakasındaki proteoglikanlara bağlaması ile oluşur. Aktif plakta çekirdek çevresindeki makrofajlar tarafından üretilen metaloproteinazlar bağ dokusu yıkımından sorumludur. Bu lipid çekirdek, intima tabakasının bağ dokusu yapısı içinde kolesterol ve hücre yıkım ürünlerinden oluşur. Olgunlaşmış aterom plağında lipid çekirdeğin üzerini fibröz bir başlık örter. Bu başlık çoğunlukla düz kas hücreleri onun ürettiği bağ dokusundan oluşur. Zaman içinde düz kas hücreleri artar. Düz kas hücreleri tarafından kollajen sentezi sürerken diğer yandan proteazlar tarafından bu bağ dokusunun yıkımı gerçekleşmektedir. Fibröz başlık ne kadar kalınsa plak o kadar stabil, ne kadar inceyse plakta komplikasyonlara o kadar açıktır (43,44). Bu kapsülün incilmesi metaloproteinazlara (kollejenaz, elastaz gibi) ve proteazlara (katepsin gibi) bağlıdır. Bu proteazları uyaran okside LDL, oksijen radikalleri, mast hücre protezları gibi pek çok faktör vardır (45,46).

İnflamatuar hücreler özellikle makrofajlar aterosklerotik plaktaki artmış doku faktörünün kaynağıdır. Doku faktörü, faktör X'ü aktive eder. Aktive faktör X ise protrombini trombine çevirir Trombin hem trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu, hem de pıhtılaşma kaskadını aktive eder ve trombüs oluşur. Tromboz lipid çekirdek olmaksızın proteoglikandan zengin subendotelyum üzerinde de olabilir (endotelyal erozyon) (47,48).

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA ATEROSKLEROZ RİSK FAKTÖRLERİ

Kronik böbrek hastalarında ateroskleroz gelişiminde yer aldığı düşünülen risk faktörleri üç grupta sınıflanabilir: (a) Framingham çalışmasında belirtilen geleneksel risk faktörleri: yaş, erkek cinsiyet, DM, HT, sigara içimi, sedanter yaşam ve hiperlipidemi; (b) yeni ateroskleroz risk faktörleri: oksidatif stres artışı, inflamasyon varlığı,

hiperhomosisteinemi, ADMA artışı; (c) üremiye özgü ateroskleroz risk faktörleri: proteinüri, kemik-mineral metabolizması anormallikleri, dolaşımda artmış inflamatuvar ve protrombotik mediyatörler, hiperhomosisteinemi, ADMA artışıdır (11,49).

Geleneksel Risk Faktörleri

Yaş: Yaşlanma ile endotel disfonksiyonu artar ve arteriyel elastisite azalır. Arteriyel elastisitedeki azalma ile endotel bağımlı vazodilatasyondaki yetersizlik arasında paralellik vardır (41). Birleşik Devletlerde, diyalize başlayan hastaların yaş ortalaması 60'dan büyüktür ve bu hastalarda artan her yaş için ölüm riski % 3 artar (49).

Diabetes Mellitus: Hiperглиsemi hücrel "nicotine amide adenine dinucleotide phosphate" (NADPH) havuzunda azalmaya neden olarak hücre içi redoks durumda değişikliklere yol açar. Kronik hiperглиsemi, proteinler ve makromoleküllerin non-enzimatik glikasyonuna neden olur. Diyabetik durumun tipik özelliği, LDL'nin yüksek seviyeleri ve oksidatif stresin artma eğilimidir. Yağ asitlerinin yüksek seviyeleri ve hiperглиsemi, fosfolipidlerin oksidasyonunu artırır. Bu da trombosit agregasyonu artma gibi protrombotik eğilim ile ilişkilidir (41). Kronik böbrek yetersizliğinin her evresinde DM'nin kötü sonuçlara neden olmasına karşın, KBH olanlarda kardiyovasküler olaylar ve glisemik kontrol arasında ilişkiye dair az veri vardır (8). Kuzey Amerika'da 2007 yılında 20.000'den fazla diyaliz hastasında yapılan bir çalışmada, yüksek hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyleri ile artmış kardiyovasküler ölümün ilişkili olduğu gösterilmiştir (8). Bu çalışma yaş, diyaliz süresi, inflamasyon ve beslenme belirteçleri değerlendirildikten sonra yapılmıştır. Hemoglobin A1c'deki her % 1'lik artışta, Tip 1 DM'de % 15, Tip 2 DM'de % 18 kardiyovasküler risk artmaktadır (50).

Hipertansiyon: Hipertansiyon, endotele bağımlı vazodilatasyonda yetersizlik yaparak endotel disfonksiyonuna neden olur. Endoteldeki bu anormal cevap, L-arjinin-NO yolunda bozukluk sonucu olabilir (42). Evre 3-4 KBH olanlarda yeni ve tekrarlayan kardiyovasküler olaylar ile HT ilişkilidir (8). Son dönem böbrek hastalarında kan basıncı ve mortalite arasında ilişki vardır; izole sistolik HT ve artmış nabız basıncı diyaliz hastalarında uzun dönemli yüksek risk ile ilişkilidir, oysa düşük ortalama ve diyastolik kan basıncı (DKB) erken mortaliteye işaret eder (49). Genel popülasyonda kan basıncı kontrolünün kardiyovasküler yararları çalışmalar ile gösterilmiştir. Ancak KBH'li hastalarda kan basıncı kontrolünün yararlarını gösteren çalışmalar sınırlı sayıda ve gözlemseldir (8).

Sigara: Sigara içimi endotel disfonksiyona neden olur. Pasif içicilerde doza bağlı olarak endotele bağımlı dilatasyonda bozukluklar oluşur. Sigara içimi trombositlerin trombüs oluşturmalarına neden olur. Bu trombüsler küçük alanlarda oluşan endotel erezyonlarında ve aterom plaklarının yüzeyinde meydana gelir. Bu durum genellikle subklinikdir. Koagülasyon ve fibrinolitik sistem dengesinde bozukluğun varlığı mikrotrombüslerin çoğalmasına ve sonuç olarak arteriyel oklüzyona yol açar (42). Tütün ile diyaliz hastalarındaki kalp yetmezliği oranları ve mortalite arasında ilişki mevcuttur (8).

Dislipidemi: Evre 3-4 KBH'li hastalarda dislipidemi yaygındır ve serum trigliserid (TG), “very low density lipoprotein” (VLDL) seviyesi yüksekliği, serum “high density lipoprotein” (HDL) seviyesi düşüklüğü, serum LDL seviyesi normal veya düşük olması ile karakterizedir (49). Böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda serum lipoprotein-a seviyeleri yükselmiştir ve artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. Diyaliz hastalarında inflamasyonun varlığı modifiye edildiğinde dahi kolesterolün ölümle ilişkili olduğu görülmüştür (8). Düşük serum albumin, yüksek serum “interleukin-6” (IL-6) ve “C-reactive protein” (CRP) seviyeleri ile tanımlanan inflamasyonun bulunmadığı bireylerde serum kolesterol ile kardiyovasküler veya tüm nedenlere bağlı mortalite arasında pozitif güçlü ilişki gösterilmiştir. İnflamasyon ve malnütrisyon düşük kolesterol seviyelerine neden olabilir. İnflamasyonu veya malnütrisyonu olan KBH'li hastalarda düşük serum kolesterol seviyesi ile kardiyovasküler mortalite arasında ilişki gözlenmiştir (49).

Yeni-Kronik Böbrek Hastalığına Özgü Ateroskleroz Risk Faktörleri

Proteinüri: Proteinüri ve öncüsü albuminüri böbrek hasarının bir belirticidir. Albuminüri diffüz endotel disfonksiyonunu ya da artmış ateroskleroz yükünü gösterir. Hipertansiyon ve DM olmayan hastalarda, albuminüri ile tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler olaylar arasında ilişki bulunmuştur (29). HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) çalışmasında, mikroalbuminüri ile miyokard infarktüsü, inme ve kardiyovasküler ölümlerle ilişkisi gösterilmiştir. Yine bu çalışmada üriner albuminde her 0.4 mg/mmol'lük artış major kardiyovasküler olaylarda % 5.9 artışa neden olduğu saptanmıştır (11).

Ağır proteinürlü hastalarda böbrek fonksiyonunda hızlı bir şekilde azalma eğilimi mevcuttur. Buna bağlı olarak gelişen düşük GFR'li hastalarda ateroskleroza yatkınlık artmıştır. Proteinüri, anormal koagülasyona ve tromboza eğilimli kişilerde anormal fibrinolizle ilişkilidir (14).

Kalsiyum ve fosfat metabolizması: Diyaliz hastalarındaki anormal serum fosfat seviyesi, kalsiyum-fosfat ürünleri ve paratiroid hormon seviyeleri mortalite ilişkilidir. Bununla beraber, evre 3-4 KBH olanlarda artmış serum fosfat seviyeleri miyokard infarktüsü, ölüm, artmış koroner arter kalsifikasyon ile ilişkili bulunmuştur (8). Evre 3 KBH olanlarda dahi kalsiyum ve fosfat metabolizması bozuklukları görülebilir ve bunlar aterosklerozun hızlanmış kalsifikasyonunun, arteriosklerozun güçlü tetikleyicisidir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda hiperfosfatemisi ve artmış kalsiyum x fosfat (CaxP) ürünlerinin bağımsız mortalite risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Halbuki hiperkalsemi orta derecede risk taşır ve artan serum immünoreaktif parathormon (PTH) zayıf fakat yine de önemli bir risk faktörüdür. Mineral metabolizma bozukluklarına bağlanabilecek genel mortalite risk öngörüsü HD hastalarında yaklaşık % 17'dir. Artan serum fosfat seviyeleri artan valvüler kalsifikasyon riski, özellikle koroner arter hastalığına bağlı kardiyak ölüm ve ani ölüm ile de ilişkilidir (49).

Sol ventrikül hipertrofisi: Böbrek fonksiyonu azaldıkça sol ventrikül hipertrofisi ("left ventricular hypertrophy" LVH) prevalansı artar. Evre 3-5 KBH'li hastalarda kötü sonuçlarla ilişkilidir. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda LVH gelişmesinde yatkınlığa neden olan faktörler vardır. Bunlar; kronik ekstraselüler sıvı hacmi artışı, anemi nedeniyle artmış kardiyak output, diyalizin arteriyovenöz girişi, HT, anormal damar sertliğidir. Evre 3-4 KBH olanlarda LVH, SDBH'li hastalara göre daha az belirgindir (8). LVH, renal replasman tedavisi alan hastalarda erken mortalitenin güçlü bir öngörücüsüdür. Artmış "left ventricular mass index" (sol ventrikül kitle indeksi) (LVMI) diyaliz hastalarında kardiyak mortalitenin başka bağımsız belirleyicisidir. Diyaliz hastalarında 5 yıllık mortalite hızı; LVMI>125 g/m² olanlarda, LVMI<125 g/m² olanlarla karşılaştırıldığında iki kat fazladır (49). Sol ventrikül dilatasyonuna diffüz iskemik hasar, tekrarlayan volüm fazlası, arteriyovenöz fistülün yüksek outputu katkıda bulunmasına karşın, tamamen ileri LVH'nin sonucudur (49).

Koagülasyon: Kronik böbrek yetmezlikli hastaların artan kanama riskleri olmasına rağmen, sağlıklı insanlardan daha çok prokoagülan durum belirteçleri göstermektedir. Genel popülasyonda artan miyokardiyal infarktüs riski ile ilgili olan koagülabilité markerı olan yüksek fibrinojen seviyelerine normal böbrek fonksiyonu olan hastalara göre evre 3-4 KBH olanlarda daha sık rastlanır. Trombofilinin laboratuvar bulgusuna ya da artan fibrinojen seviyelerinin kardiyovasküler riske katkıda bulunup bulunmadığı bilinmemesine rağmen, HD hastalarında sık rastlanmaktadır (8).

Sempatik sistem aktivasyonu: Sempatik sistem aktivasyonunun KBH olanlarda kardiyovasküler risk artışında önemli rolü mevcuttur. Böbrek hasarı, artmış oksidatif stres,

artmış anjiyotensin II sentezi ve renal afferent sempatik aktivitede artış yoluyla sempatik sinir sisteminin aşırı aktivitesine neden olur. Bunun sonucunda da miyosit repolarizasyonunda değişiklikler, artmış kalp hızı, kalpte hipertrofi ve fibrozis gelişerek yapısal ve fonksiyonel farklılıklara yol açar (11).

İnflamasyon: İnflamasyonun genel popülasyonda aterosklerozun patofizyolojisinde anahtar rol oynadığı yaygın bir görüştür. İnflamasyonun biokimyasal bulguları KBH'nin tüm evrelerinde yaygındır. Özellikle HD hastalarında ve bu inflamasyona katkıda bulunan birçok faktör vardır. İnflamatuar maddelerin azalan renal klirensi, sepsis, gizli infeksiyon, subklinik endotoksinlere maruz kalmak gibi diyalizin komplikasyonları bu faktörler arasında sayılabilir. IL-6 gibi inflammatuar sitokinlerin yükselen seviyeleri diyaliz hastalarında ve muhtemelen evre 3-4 KBH'li hastalarda kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı artan mortalite riski ile ilişkilidir (14). Kronik böbrek hastalarının % 30-50'sinde CRP, fibrinojen, IL-6, "tumour necrosis factor- α " (tümör nekroz faktör- α) (TNF- α), faktör VIIc, faktör VIIIc, plazmin-antiplazmin kompleks, D-dimer ve adhezyon molekülleri ICAM, VCAM, E-selektin gibi inflammatuar belirteçlerinin serum seviyeleri yükselmiştir. Artmış oksidatif stres, sentez sonrası modifiye proteinlerin birikmesi, glikasyon son ürünlerinin oluşması, normalde böbrek tarafından temizlenen diğer ajanlar inflammatuar mediatörlerin artmasına katkıda bulunmaktadır. Hemodiyaliz hastalarında eşlik eden diğer hastalıklar, oksidatif stres, infeksiyon, diyalizat ve membran biyo-uyumluluğuna bağlı faktörler inflamasyonun nedenleri arasındadır. Kronik böbrek hastalığında, renal fonksiyonlarının progresif bozulmasına birikmiş üremik toksinler ve dislipidemi yol açmaktadır. Bunlar oksidatif stresi, inflamasyonu uyarmaktadır ve öncelikle endotel disfonksiyonuna ve sonra da aterosklerozun ilerlemesine katkıda bulunmaktadır (51).

Kronik inflamasyon KBH'nin sonucudur ve hastalığın erken evrelerinden ortaya çıkar. MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) çalışmasında, evre 3-4 KBH'li hastalarda yükselmiş CRP seviyeleri ile kardiyovasküler mortalite arasında ilişki bulunmuştur. Kronik diyaliz hastalarında yükselmiş CRP seviyeleri tüm ölüm nedenleri ve kardiyovasküler olaylarda güçlü bir öngörücüdür. CRP, periton diyaliz hastalarında vasküler kalsifikasyon ile ilişkilidir. (11).

Aterosklerotik lezyonun gelişiminin erken dönemlerinde, endotelde lökosit adezyon molekülleri mevcuttur ve endotel ile intima arasındaki geçişi sağlamaktadır. İnflamatuar lezyonun iyileşmesinde ilk aşama lökosit ile endotelin bağlanması ve üzerinde yuvarlanmasıdır. Bu olaya büyük ölçüde adezyon moleküllerinin selektin üyeleri aracılık eder

(özellikle E-selektin ve P-selektin). Bu bulgular selüler adezyon moleküllerinin aterosklerozun patogeneğinde etkili olduğunu göstermektedir (52).

Selektinler, lökosit-endoel hücre karşılıklı etkileşiminide kapsayan hücre-hücre adezyon molekülleridir. Bunun için doku hasarının olduğı bölgeden hücrelerin ekstrasvazyonunu gerektirir. Üç çeşit selektin vardır. E-selektinler çoğunlukla sitokinle aktive olmuş endotelyal hücrelerden açığa çıkar. L-selektinler dolaşımdaki lökositlerden, P-selektinler trombositler ve aktive olmuş endotelyal hücrelerden açığa çıkar. Her üç selektinde lökositin endotele adezyonunu sağlar ve inflamasyon olan dokuya lökosit migrasyonu için gereken endotel hücreler üzerindeki lökosit yuvarlanmasından sorumludur. Bu olay integrinlerin yönettiğı sıkı yapışmadan daha önemlidir. Bunun yanı sıra selektinler lenfositlerin inflamasyon olan dokuya veya lenf noduna, buradan da tekrar kana dönüşlerini (resirkülasyon) regüle eder (53).

E-selektin, trombosit etkileşiminde etkisi yoktur ancak ateroskleroz gelişiminde rol alır. E-selektin genindeki hiperadeziv polimorfizm, miyokard infarktüsü insidansı artışıyla birliktedir (54).

Aterosklerozun patogeneğ sürecinde doku selüler adezyon moleküllerinin ilişkisi gösterilmiştir. Buna rağmen klinik ateroskleroz ile plazma eriyik adezyon molekülleri (sICAM-1, sVCAM, sE-selektin, sP-selektin) arasındaki ilişki daha az güçlüdür (52).

Oksidatif stres: Serbest oksijen radikalleri vücutta fizyolojik koşullarda oluşur ve paylaşılmamış bir elektron içeren reaktif moleküllerdir. Hidrojen peroksit (H_2O_2), hipoklor asit (HOCl) gibi serbest oksijen ürünleri ve serbest radikaller (hidroksil radikali, nitrik oksit) *in vivo* ortamda aralıksız oluşmaktadır. Fizyolojik koşullarda bu radikaller üretimi ile antioksidan savunma mekanizmaları dengededir. Oluşan serbest radikaller intra ve ekstraselüler antioksidan sistemlerle detoksifiye edilir. Bu denge bozulunca biokimyasal moleküllerde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler meydana gelerek oksidatif strese yol açar. Oksidatif stres, reaktif oksijen çeşitleri ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengenin bozulması olarak tanımlanabilir. Oksidatif stres artışı protein, lipid ve nükleik asit gibi moleküllerde yıkıcı etki yaratabilir (55).

Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler. Antioksidanlar endojen ve ekzojen kaynaklı antioksidanlar veya enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlar olmak üzere iki ana gruba ayrılabilirler. Enzim kaynaklı antioksidanlara mitokondrial sitokrom oksidaz, süperoksitdismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon-S transferaz,

hidroperoksidaz örnek olarak verilebilir. Nonenzimatik olanlara örnek olarak; α -tokoferol (E vitamini), β -karoten, askorbik asit (C vitamini), melatonin, sistein, seruloplazmin, hemoglobin, bilirubin verilebilir. Süperoksit radikalleri enzimatik dismutasyonla temizlenirken, antioksidan olarak bilinen fakat enzim olmayan bileşikler de organizmada oksijen radikallerinin temizlenmesini sağlarlar (56).

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda oksidatif stres; immünolojik bozukluklar, koagülopati, katarakt, amiloidoz ve ateroskleroz gibi üremik komplikasyonların gelişiminde etkilidir (57).

Kronik böbrek hastalığında, kardiyovasküler komplikasyonların patogeneğinde oksidatif stresin rolü büyüktür. Kronik böbrek hastalığı olanlarda oksidatif stres, üremik toksinler, anjiyotensin II, proinflamatuvar sitokinler ve homosisteininin etkisi ile ilişkilendirmiştir (58).

Üremide oksidatif stresin mekanizması, NADPH oksidaz, ksantin oksidaz, endotelden ayrılmamış NOS, miyeloperoksidaz (MPO) ve mitokondrial oksidazın aktivasyonunun azalmasını içermektedir (51).

Endotel disfonksiyonu olsun veya olmasın deoksiribonükleik asit (DNA), proteinler, selüler lipidde oksidatif hasar diyaliz hastalarında yaygındır, genel populasyonda HT ve vasküler hastalıkla ilişkili bulunmuştur (59).

Aterogeneşte, arteriyel duvarda lipid oksidasyonu önemlidir. Lipid hidroperoksitleri yıkıldığında biyolojik aktif olan aldehytler oluşur. Bu bileşikler ya hücre düzeyinde metabolize edilir ya da hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar. Bu aldehytlerden en önemlisi malondialdehyttir (MDA). Malondialdehyt düzeyi, lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir. Malondialdehyt, suda çözünen bir lipid peroksidasyon ürünüdür ve normalde bir kısmı idrarla atılır ancak vücutta oluşan MDA'nın ne kadarının böbrekler yoluyla elimine edildiği bilinmemektedir (57).

Oksidatif stresin vasküler yapılarda meydana getirdiği hasar ateroskleroz ve HT patogenezi ile yakından ilişkilidir. Hemodiyaliz hastalarında artmış oksidatif stres, lipoprotein modifikasyonuna yol açar ve endotel hasarı ile birlikte aterom plağı oluşumunda anahtar rol oynar. Tekrarlayan lökosit stimülasyonu, kompleman aktivasyonu ve sitokin salınımı ile kronik inflamasyon meydana gelir (56,57).

Hiperhomosisteinemi: Homosistein, metionin metabolizmasında oluşan sülfür içeren esansiyel olmayan bir aminoasittir. Homosistein, metionine remetile veya sistationine katabolize olur. Major remetilasyon yolağında folat ve B12 vitamini gerekir ve

metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi kullanılır. Minör remetilasyon yolağında enzim olarak betain-homosistein metiltransferaz kullanılır. Alternatif olarak homosistein, kofaktör olarak B6 vitamini kullanan sistationin β sentaz ile sistationine dönüşür (60). Sistein metabolizmasının son ürünü sülfür, sülfat şeklinde böbreklerden atılır (61).

Homosistein düzeyi kalıtsal veya edinsel çeşitli nedenlerle yükselebilmektedir. Bunlar; genetik faktörler (sistation- β sentaz, MTHFR enzim eksikliği), hipotiroidi, KBH, bazı maligniteler, ilaçlara bağlı (metotreksat, fenitoin, teofilin), vitamin eksiklikleridir (folat, vitamin B6, vitamin B12) (60).

Plazma homosistein ile GFR arasında yakından ilişki vardır. Filtre edilen homosisteinin % 99'u reabzorbe edilir. Bir miktar homosistein idrarda bulunur (6 μ mol/L). Homosistein transülfürasyon ve remetilasyon enzimlerinin varlığının insan böbrek dokusunda da gösterilmesi böbrekte homosisteinin metabolize edildiğini düşündürmektedir (61).

Dolaşımdaki homosisteinin yaklaşık olarak % 2'si indirgenmiş formda (rHcy), yaklaşık % 70'i plazma albuminine disülfid bağlar aracılığıyla bağlanmış olarak, diğer % 25-30'luk kısmı dolaşımda serbest karışık disülfidler olarak en fazla homosistein-sistein şeklindedir (62,63).

Homosisteinin, disülfid formasyonu, hidrojen peroksit üretimi ve süper oksit anyonu aracılığıyla NO oksidatif yıkımında artışa yol açar. Diğer bir potansiyel etkisinde NO sentezinin azalmasıdır (64). Homosistein, dimetilarjinin dimetilaminohidrolazı (DDAH) inhibe ederek ADMA konsantrasyonu artırır böylece NOS'u inhibe ederek NO üretimi azaltır (40).

Hiperhomosisteinemi, genel populasyonda aterosklerozun önemli bir risk faktörüdür. Homosisteinin, oksidatif stres, fibrinolitik ve koagülasyon sisteminde bozulma, damar düz kas hücrelerinin proliferasyonu, endotel disfonksiyonu ile ateroskleroza neden olduğu düşünülmektedir (65).

Vaka kontrol çalışmalarında, yüksek total plazma homosistein konsantrasyonunun (>14,5 μ mol/L) sigara içimi, hiperkolesterolemi, HT, DM gibi bilinen risk faktörlerinden bağımsız kardiyovasküler olaylarda artışa neden olduğunu göstermiştir (66).

Homosisteinin yükselmiş plazma seviyeleri SDBH'li hastalarda kötü kardiyovasküler sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (67).

NİTRİK OKSİT VE ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN

Nitrik oksit, yarılanma ömrü çok kısa (6-30 saniye) olan bir gazdır. Membranlardan kolayca geçebilen hidrofobik bir moleküldür. Nitrik oksit, yarı esansiyel aminoasit olan L-arjininden endotelial, nöronal, makrofaj izoformları olan NOS tarafından sentezlenir L-arjininin esansiyel olamama sebebi *de novo* olarak glutamin, glutamat ve prolinden üretilmesidir. Ancak plazma düzeyinden sorumlu olan diyetdeki L-arjinin miktarıdır (68).

Asetilkolin, bradikinin, 5-hidroksitriptamin ve ayrıca hipoksi gibi etkenler, kalsiyum kalmodulin sistemi aracılığı ile endoteldeki NOS'u uyarak NO oluştururlar. Endotelde oluşan NO, difüzyon yolu ile düz kas hücrelerine geçer ve sitoplazmik guanilat siklaz enzimini uyarak "cyclic guanosine monophosphate"den (GTP), "cyclic guanosine monophosphate" (cGMP) oluşturur. Oluşan cGMP kalsiyum düzeylerini azaltarak düz kaslarda relaksasyon ile vazodilatasyona neden olur (69).

Nitrik oksit sentazın katalizlediği reaksiyon N-monometil-arjinin ve enzimin aktif bölgesinin yarışmalı antagonisti olan, ADMA'yı içeren metile L-arjinin deriveleriyle selektif olarak inhibe edilir (70).

Nitrik oksit en kuvvetli endojen vazodilatördür. Nitrik oksit, lökosit adezyonunu ve migrasyonunu, trombosit agregasyonunu, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ederek aterosklerozun önlenmesinde kritik role sahiptir (68). Nitrik oksit ortamda azalınca, endotel hemostaz vazokonstriksiyon lehine bozulur ve endotel disfonksiyonu başlar (70).

Endotel disfonksiyonunun esas göstergesi, NO tarafından yapılan endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulmadır. Nitrik oksit endotel bağımlı vazodilatasyonu; anjiyotensin II ve endotelin gibi endotel kaynaklı vazokonstriktörlerin etkilerini engelleyerek yapar. Trombosit aktivasyonunu, nörotransmisyonunu, savunma mekanizmasını düzenler. Vasküler duvara hücre adezyonu önler, trombosit agregasyonunu inhibe eder. Nitrik oksit lökosit endotel hücre adezyonunu inhibe eder. Nitrik oksitin adezyon moleküllerinin sentezini baskılamasının nükleer transkripsiyon faktörü olan NF- κ B üzerindeki inhibitör etkisi aracılığı ile gerçekleştiği kabul edilmektedir. Nitrik oksit mast hücrelerinden degranülasyon ile histamin salınımını ve "platelet activating factor" (PAF) sentezini, trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu inhibe eder. Bu etki hücre içinde cGMP ve cGMP bağımlı protein kinaz aktivite kontrolü ile olmaktadır. Nitrik oksit, LDL modifikasyonunda değişme, trombosit ve lökosit fonksiyonları, düz kas hücre proliferasyonu ve vasküler homeostazisin devam ettirilmesinde rol alır (16).

Asimetrik dimetilarjinin diğerk adıyla N^G- N^G dimetilarginin, ana endojen NOS inhibitörüdür. Asimetrik dimetilarjinin proteinlerinin (metillenmiş arjinin içeren) metilizasyonu ve sonrasında da hidrolizi sonucu ortaya çıkar. Protein arjinin metiltransferazın (PRMT) katalizlediğı reaksiyon sonucu metil arjinin artıkları oluşur. Protein metil transferazın 7 tipi mevcuttur. Tip I'i, ADMA ve N^G-monometil L-arjinin (L-NMLA) rezidüleri oluşturur. Tip II ve VII simetrik dimetilarjinin (SDMA) oluşumunu sağlar. Asimetrik dimetilarjinim, DDAH tarafından parçalanır. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda ADMA seviyesi yüksektir. Bu durum ADMA'nın eliminasyonundaki ana yolun renal ekskresyon olduğunu düşündürmektedir (68).

Öte yandan DDAH özellikle renal tübüler hücreler, renal damarlar, glomerül içindeki endotel hücrelerinde bol miktarda vardır. Bu durum, renal hastalığı olan hastalarda azalmış renal filtrasyondan ziyade renal DDAH tarafından olan degradasyonunun artmış ADMA plazma konsantrasyonunun temel sebebi olduğu bulgusunu destekler. Minör düzeyde renal disfonksiyonu olanlarda artmış ADMA düzeyi kardiyovaskular mortalite ve morbite potansiyelini destekler. Renal hastalık progresyonu, ADMA seviyesindeki artış aracılığıyla NOS inhibisyonu diğerk bir görüştür. Yaşlı hastalarda renal perfüzyonun yaş ile ilişkili azalması plazma ADMA seviyelerindeki artış ile koreledir (71).

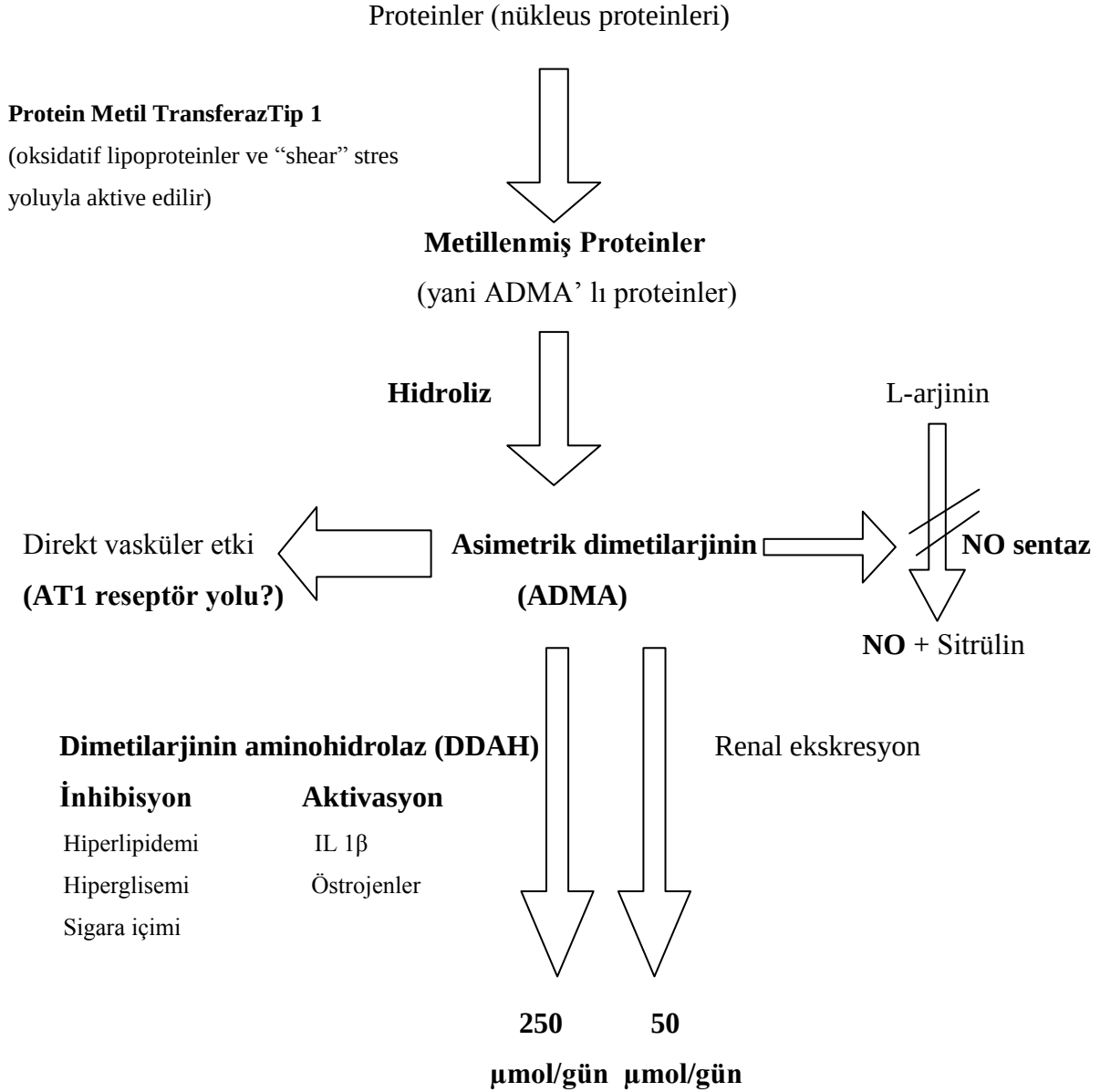
Asimetrik dimetilarjinin aminohidrolaz tarafından sitrölin ve dimetilamine parçalanır. ADMA renal ekskresyon ve aminohidrolaz tarafından elimine edilmesine rağmen SDMA sadece renal ekskresyon yoluyla elimine edilir (10).

Nikrik oksit sentazı ADMA ve NMLA L-arjiniinden NOS'un uzaklaştırılması yoluyla inhibe edebilir ancak SDMA'nın NOS üzerine direkt etkisi yoktur. SDMA yüksek konsantrasyonlarda selüler L-arjinin "uptake"ini bloke ederek NO metabolizmasında indirekt etkilidir (72).

Asimetrik dimetilarjinin pek çok nedenle yükselebilir bunlar şöyle sıralanabilir; esansiyel HT, hiperkolestrolemi, hiperhomosisteinemi, akut koroner olaylar, konjestif kalp yetmezliği, DM, multipl organ yetmezlikleri, hipertiroidizm, hipotiroidizm, KBH, insölin rezistansı ve metabolik sendrom, düşük serum folat düzeyi, preeklampsi, erektil disfonksiyondur. Antioksidanlar, ADMA yıkımını arttırmaktadır. Asimetrik dimetilarjinini azaltan ajanlar olarak medikal tedavide L-arjinin, folik asit, vitamin B6 ve B12 kullanılmaktadır. Egzersizinde ADMA'yı azalttığı düşünölmektedir (70).

Asimetrik dimetilarjinine göre SDMA renal yetersizlikle daha belirgin ilişkidedir. L-arjinin /ADMA oranını, NO üretimini gösterir. Sağlıklı ve hasta kişilerde ADMA değeriindeki

çakışma nedeniyle L-arjinin/ADMA oranının ölçülmesi önerilmektedir (73). Asimetrik dimetilarjininin artması endotele bağımlı NO aracılı vazodilatasyonu engeller, trombositlerin hiperagregabilitesi ve monosit adezyonunda artışa neden olur (74).



Şekil 2. Asimetrik dimetilarjininin ana etkileri ve metabolizmasının basitleştirilmiş şematizasyonu

ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, **AT:** Anjiyotensin, **DDAH:** Dimetilaminohidrolaz, **IL:** “İnterleukin” İnterlökin, **NO:** Nitrik oksit

ATEROSKLEROZ GÖSTERGESİ OLARAK KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI

Ultrasonografik yöntemle ölçülen karotis arter İMK, epidemiyolojik, klinik ve gözlemsel araştırmalar da ateroskleroz varlığı ve yaygınlığını değerlendirmede kullanılan ucuz, kolay uygulanan, tekrarlanabilir, non-invazif bir gösterge olarak değerlendirilmektedir (75-77). Majör risk faktörleriyle aterosklerozun varlığı ve şiddeti arasında ilişki bulunmaktadır. Buna rağmen bu risk faktörlerinin bulunduğu kişilerin bazıları klinik açıdan asemptomatiktir. Bu nedenle, aterosklerotik hastalıklar için risk değerlendirilmesinin yapılmasında ve subklinik aterosklerozun belirlenmesinde zorluklar bulunmaktadır. Karotis intima media kalınlığı (İMK) ölçümü, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkları erken dönemde belirleyebilmek için kullanılabilecek bir yöntemdir (78)

Arteriyel sistemdeki aterosklerotik değişikliklerin ciddiyeti, arteriyel sistemdeki diğer aterosklerotik tutulum hakkında da bilgi verir. Bu ilişki özellikle koroner arterlerle karotis arterleri arasında daha belirgindir. Ateroskleroz gelişiminde etkili olan laminar akım örneklerine sahip olduğundan ve karotis arteriyel sistemlerin kolay görüntülenebilmesi, dolayısıyla bu arterlerdeki aterosklerozun yaygınlığının belirlenmesi, eşlik eden koroner aterosklerozun varlığı ve ciddiyeti hakkında da bilgi vermektedir (78).

Artmış karotis arter İMK birçok kardiyovasküler risk faktörü ile ilişkilidir (yaş, DM, sigara, HT, hiperlipidemi vs.). Daha önce kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan yaşlı ve orta-yaşlı erişkinlerde artmış İMK, kalp krizi ve inme riski ile ilişkili bulunmuştur (79).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Diyaliz tedavisi gerektirmeyen, evre 3-4 kronik böbrek hastalarında, ateroskleroz gelişimine etkili faktörler ve ADMA'nın ateroskleroz gelişimindeki yerini araştırmak için planlanan çalışmamızın uygulama protokolü Trakya Üniversitesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (Ek-1). Çalışma finansal açıdan, TÜBAP (Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi) tarafından 2008-43 numaralı proje çalışması kapsamında desteklendi (Ek-2). Tüm olgular çalışma hakkında sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilerek yazılı onamları alındı (Ek-3).

Çalışmamız, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı Polikliği'nde, ayaktan takip edilmekte olan 65 (38 kadın, 27 erkek) KBH'li olgu ve 32 (19 kadın, 13 erkek) sağlıklı bireyde uygulandı.

Sağlıklı Kontrol Grubu

Sağlıklı kontrol grubu, bilinen akut veya kronik hastalığı, herhangi bir nedenle düzenli ilaç kullanım öyküsü olmayan, fizik muayene bulgularında patoloji saptanmayan, yaşları 31-64 (ortalama 50) arasında değişen, GFR değerleri ≥ 90 ml/dakika/1.73 m²'nin üzerinde olan, hematüri ve proteinürisi olmayan, vücut kitle indeksi (VKİ) değeri < 35 kg/m² olan; 19'u erkek, 13 kadın toplam 32 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Bu gruptaki bireylerin 6'sı (% 19) aktif sigara içicisiydi.

Kronik Böbrek Hastalığı Grubu

Kronik böbrek hastalarından oluşan hasta grubu akut hastalığı bulunmayan, bilinen kardiyo-serebrovasküler hastalık öyküsü olmayan, diyabet dışı etiyolojik faktörlere bağlı

KBH gelişmiş olan, yaş ortalamaları 20-65 (ortalama 51) yıl, GFR değerleri 15-60 ml/dk/1,73 m² arasında değişen, VKİ değeri <35 kg/m² olan; 38'si kadın, 27'si erkek toplam 65 hastadan oluşturuldu.

Bu gruptaki hastaların 35'i evre 3 (21 kadın, 14 erkek), 30'u evre 4 (17 kadın, 13 erkek) KBH olarak değerlendirildi. Hastaların 17'sinde (% 26.2) hipertansif nefropati, 18'inde (% 27.7) kronik pyelonefrit, 6'sında (% 9.2) kronik glomerülonefrit, 6'sında (% 9.2) polikistik böbrek hastalığı, 5'inde (% 7.7) konjenital ürolojik anormallik, 4'ünde (% 6.2) iskemik nefropati, 3'ünde (% 4.6) vezikoüreteral reflü, 2'sinde (% 3.1) herediter böbrek hastalığı, 2'sinde (% 3.1) amiloidoz ve 2'sinde (% 3.1) analjezik nefropatisine bağlı KBH gelişmişti. Hastaların 52'sinde (% 80) HT saptandı. Hastaların 45'i (% 69) antihipertansif ilaç kullanıyordu. Renin anjiyotensin sistem blokleri ilaç kullanan hasta sayısı 24 (% 37), diğer antihipertansif ilaçlardan kullanan hastaların sayısı 43 (% 66) olarak saptandı. Hastaların 11'i (% 17)'i statin, 6'sı (% 9) asetil salisilik asit preparatı kullanmaktaydı. Bu gruptaki hastaların 10'u (% 15.4) aktif sigara içicisi idi.

Çalışmanın yapılacağı gün, 12 saatlik açlığı takip eden sabah çağrılan sağlıklı kontrol ve KBH grubundaki bireylerin ayakkabısız olarak boy ve ağırlıkları ölçülerek kaydedildi. Kilogram olarak ağırlık, metre cinsinden boy ölçümünün karesine bölünerek VKİ hesaplandı. Vücut yüzey alanları hesaplanarak kaydedildi. Boy, kilo, bel çevresi ve kalça çevresi ölçüldü, bel/kalça oranları hesaplandı.

Kan basıncı ölçümü, Dünya Sağlık Örgütü ölçüm verilerine uygun olarak, kalibrasyonu yapılmış, manşon genişliği ve balon çapı hasta için uygun aneroid sfingomanometre ile yapıldı (80). Hastaya kan basıncı ölçümü anlatılarak, beş dakikalık istirahat sonrasında, oturur pozisyonda, ön kol kalp hizasında, kol hafif ekstansiyonda ve destekli olması sağlandı. Manşon radial nabzın kaybolmasından sonra 30 mmHg daha şişirilerek, her saniye 2 mmHg olacak şekilde manşon basıncı azaltıldı. Steteskopla ilk duyulan ses (birinci Korotkof sesi) sistolik kan basıncı (SKB), seslerin kaybolduğu an (beşinci Korotkof sesi) diyastolik kan basıncı olarak alındı. Her iki koldan, beşer dakika arayla son iki ölçüm farkı 5 mmHg altına inene kadar kan basıncı ölçümleri yapıldı. Daha yüksek kan basıncı olan kolun son iki ölçümünün aritmetik ortalamaları kaydedildi.

Ayrıntılı anamnez incelemesi ile hastalıkları, sigara kullanımı, premenapoz-postmenapoz durumu, hasta grubunda ayrıca böbrek yetmezliği için kullanılan ilaçları kaydedildi. Bir yıldan daha uzun süredir menstürasyon görmeyenler menapozda kabul edildi.

İdrar miktarları ölçülerek kaydedilen hastaların 3000 devirde 3 dakika santrifüje edilen idrar ve serum ve plazmaları örnekleri incelemeler gerçekleştirilene kadar -72 °C’lık derin dondurucuda saklandı. Serumda; açlık kan şekeri (AKŞ), kreatinin (sKr), ürik asit, aspartat transferaz (AST), alanin transferaz (ALT), total kolesterol (TK), TG, HDL, sodyum (Na⁺), potasyum (K⁺), serbest T₄, tiroid stimulan hormon (TSH), ADMA; plazmada, lipid peroksidasyon ürünü olan oksidatif hasar göstergesi MDA, total nitrit (NO_x=nitrit+nitrat), total antioksidan kapasite (“Total antioxidant capacity” TAC), homosistein (HCY), E-selektin, 24 saatlik idrarda albumin (“Urine albumin excretion” UAE), protein atılımı (“Urine protein excretion” UPE) ve kreatinin atılımı incelendi. Çalışmaya alınan hastalarda, çalışma kriterlerine uygunlukları saptandıktan sonra ultrasonografi ile karotis arter İMK ölçüldü.

BIYOKİMYASAL ANALİZLER

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı Biyokimya biriminde Konelap Prime 60 İ cihazı kullanılarak AKŞ, kreatinin, ürik asit, AST, ALT, TK HDL, TG, Na⁺, K⁺ incelendi. Friedewald yöntemi kullanılarak LDL değerleri hesaplandı (81). Yine, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı Biyokimya biriminde Konelap Prime 60 İ cihazı kullanılarak 24 saatlik idrar örneklerinden UAE, UPE ve kreatinin atımları belirlendi. Endojenik kreatinin klirensi hesaplandı. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı Nükleer Tıp biriminde Modular E 170 (Roche) cihazı ile kimyasal immunoassay yöntemi kullanılarak TSH, serbest T₄ değerleri belirlendi.

ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN, SİMETRİK DİMETİLARJİNİN VE ARJİNİN DÜZEYİNİN ÖLÇÜMÜ

Çalışma başlangıcında tüm katılımcılara ADMA, SDMA ve L-arjinin ölçümü için bir gecelik açlık sonrası sabah 08⁰⁰-10⁰⁰’da antekubital venden alınan kan örneklerinden 3ml’si kuru tüpe alındı. Otuz dakika içinde 5000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra ayrılan serum kısmı poliprolin tüplere konuldu, daha sonra hepsi topluca çalışılmak üzere -72 °C’de saklandı.

Asimetrik dimetilarjinin için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarında “high performance liquid chromatography” (HPLC) yöntemi kullanılarak ölçüm yapıldı. L-arjinin, SDMA standart ADMA kitinin bir alt grubu olarak mevcuttu.

“High Performance Liquid Chromatography” Yöntemi ile Asimetrik Dimetilarjinin Ölçümü

Donanım: ADMA düzeyleri Waters Alliance 2690 XE separation module ve Model 474 fluorescence dedektör ve Millennium 32 Software kullanılarak ölçüldü. Örneklerle solid faz ekstraksiyonu (20 kolon kapasiteli vakum manifoldlu SPE, Waters) uygulandı.

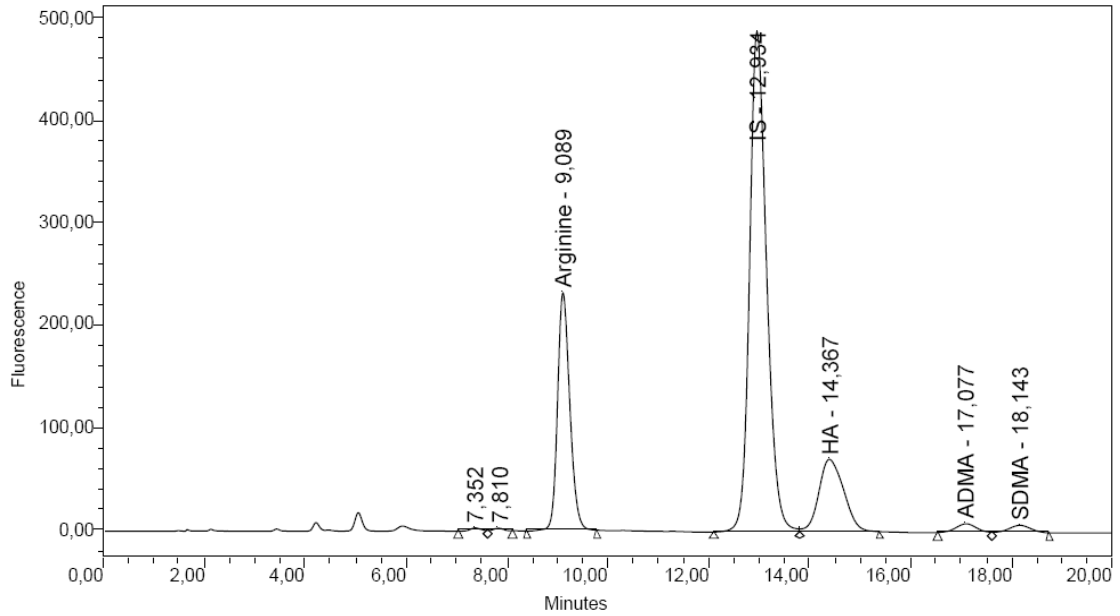
Standart solüsyonlar: Arjinin, homoarjinin, ADMA ve SDMA'nın 1mM'lık stok solüsyonları 10 mM HCl solüsyonu içinde hazırlanarak, bu stok solüsyonlarından 10 mM HCl içinde 100 µM arjinin ve 10 µM homoarjinin, ADMA ve SDMA içeren bir kombine çalışma standartı oluşturuldu. Gerek kalibratörlere gerek örneklerle eklemek üzere, 1 mM'lık bir monometil arjinin (MMA) internal standart stok çözeltisi 10 mM HCl içinde hazırlandı ve bu çözelti PBS (10 mM sodyum fosfat, 140 mM NaCl, pH 7.0) ile seyreltilerek, 40 µM MMA içeren bir internal çalışma standardı hazırlandı.

Derivatizasyon ayıracı: On (10) mg *orto*- ftaldialdehid (OPA) 0.2 mL metanol içinde çözündürülüp, 1.8 ml 200 mM potasyum borat tampon (pH 9.5) ve 10 µL 3-merkaptopropionik asit eklenerek bir stok çözelti elde edildi. Derivatizasyondan kısa bir süre önce stok çözelti borat tampon ile beş kez seyreltilerek kullanıma hazır hale getirildi.

Örneğin temizlenmesi ve derivatizasyon: Serum örnekleri ve standartlara solid faz ekstraksiyonu (SPE) uygulandı. Rutin protokol şu şekildeydi: 0.2 ml örnek veya standart 0.1 internal standart ve 0.7 mL PBS ile karıştırıldı; ön koşullama yapılmaksızın Oasis MCX SPE kolonlarına uygulandı; tüm yıkama ve elution basamakları vakumlama ile gerçekleştirilerek, örneklerin uygulanmasından sonra kolonlar sırasıyla 0.1mL, 100 mM HCl ve 1.0 mL metanol ile yıkandı; daha sonra analitler 3.0 mL'lik tüplere, 1.0 mL konsantre amonyak /su/metanol (10/40/50) ile elüe edildiler. Elde edilen elüent 60-80°C'de nitrojen ile uçuruldu, ardından 0.1 mL su ile çözündürüldü ve 0.1mL OPA reaktifi eklendi; karıştırıldı, aktarıldı ve cihaza kondu. Kromatografi örnek kompartımanı 4°C'ye ayarlandı.

Kromatografi: Kromatografi Symmetry C18 kolon (3.9x150mm; 5µM partikül büyüklüğü; 100 Å por büyüklüğü) ve 3.9x20 mm Sentry Symmetry C18 guard kolon üzerinde alındı. Mobil faz A % 8.7 asetonitril içeren 50 mM potasyum fosfat tampon (pH 6.5); mobil faz B ise asetonitril/su (50/50, v/v) idi. Ayırıştırma izokratik koşullarda, % 100 mobil faz A

ile, 1.1 mL/dak hız ve 30°C kolon sıcaklığı değerlerinde yapıldı. Son analitin çıkışından sonra güçlü bir şekilde retansiyona uğrayan bileşikler güçlü solvent akımı (% 50 B 20-22 dakikalar arası) ile elüe edildi; 22. ve 23. dakikalar arasında gradient başlangıç değerlerine döndürülerek kolon 7 dakika daha dengelenmeye bırakıldı; böylece bir örnek için çalışma süresi toplam 30 dakika oldu. Enjeksiyon hacmi 20 µL idi. Floresans eksitasyon ve emisyon dalga boyları sırasıyla 340 ve 455 nm olarak ayarlandı. Elde edilen pikler, pik alanlarına göre değerlendirildi. Hesaplamalar, pik alanları, internal standardın pik alanına oranlanmak suretiyle yapıldı. Tek nokta kalibrasyon tekniği kullanıldı. Bir hastaya ait örnek kromatogram Şekil 3’de gösterilmiştir.



Şekil 3. Bir hastaya ait serum kromatogram

ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, **HA:** Homoarjinin, **SDMA:** Simetrik dimetilarjinin

HOMOSİSTEİN DÜZEYİNİN ÖLÇÜMÜ

Oniki saat açlık sonrası saat 08⁰⁰-10⁰⁰ arasında alınan kan örnekleri etilendiamintetraasidik asit (EDTA) içeren tüplere konuldu. Hemen 5000 devirde beş dakika santrifüj edildi, hemen santrifüj edilemeyenler buz içine konularak altı saat içinde santrifüj edildi. Plazma kısmı ayrılarak poliprolin tüplere konuldu hepsi toplu halde çalışılmak üzere -80°C’de saklandı. Ölçümler Trakya Üniveristesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında Axis Homocystein EIA kiti ile (Lot No: 820865065, üretici firma: Axis-

Shield Diagnostics Ltd., United Kingdom) Bio-Tek Instruments Miroplate EL 309 autoreader cihazında mikro ELISA yöntemi kullanılarak yapıldı.

TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE TAYİNİ

Oniki saat açlık sonrası saat 08⁰⁰-10⁰⁰ arasında alınan kan örnekler sitratlı tüplere (% 3.8 trisodyum sitrat 0.9 120 M 1'e 9 oranında) konuldu. 4°C'de 1000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan plazma kısmı poliprolin tüplere konularak -80°C'de saklandı. 1/20 oranında dilüe edilerek çalışıldı. Ölçümler Trakya Üniveristesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında Antioxidant Assay Kit ile (Lot No: 0407933, üretici firma: Cayman Chemical Company, Ann Arbor, USA) Bio-Tek Instruments Miroplate EL 309 autoreader cihazında mikro ELISA yöntemi kullanılarak yapıldı.

TOTAL NİTRİT (NO_x) ÖLÇÜMÜ

Oniki saat açlık sonrası saat 08⁰⁰-10⁰⁰ arasında alınan kan örnekleri EDTA içeren tüplere konuldu. Hemen 1000 devirde 15 dakika santrifüj edildi. Plazma kısmı ayrılarak poliprolin tüplere konuldu hepsi toplu halde çalışılmak üzere -80°C'de saklandı. Ölçümler Trakya Üniveristesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında Parameter Total NO/Nitrite/Nitrate kiti ile (Lot No: 262159, üretici firma: R&D Systems, Inc USA) Bio-Tek Instruments Miroplate EL 309 autoreader cihazında mikro ELISA yöntemi kullanılarak yapıldı.

E-SELEKTİN ÖLÇÜMÜ

Oniki saat açlık sonrası saat 08⁰⁰-10⁰⁰ arasında alınan kan örnekleri EDTA içeren tüplere konuldu. Hemen 1000 devirde 30 dakika santrifüj edildi. Plazma kısmı ayrılarak poliprolin tüplere konuldu hepsi toplu halde çalışılmak üzere -80°C'de saklandı. Ölçümler Trakya Üniveristesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında CD62E ELISA Kit ile (Lot No: 062E-20, üretici firma: Diaclone Research, France) Bio-Tek Instruments Miroplate EL 309 autoreader cihazında mikro ELISA yöntemi kullanılarak yapıldı.

MALONDİALDEHİT ÖLÇÜMÜ

Lipid peroksidasyonun bir ölçütü olan MDA konsantrasyonları, tiobarbitürik asit reaktif maddeleri şeklinde analiz edilmiştir. Kan örnekleri EDTA içeren tüplere konuldu.

EDTA'lı tüpteki kanlar +4°C'ye konuldu ve iki saat içinde oda ısısında 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan plazma kısmı poliprolin tüplere konularak -80°C'de saklandı. 200 µL plazmaya; % 8.1'lik sodyumdodesil sülfattan 0.2 mL, % 20'lik asetik asitten (pH:3,5) 1.5 mL, % 0.8'lik tiobarbitürik asitten 1.5 mL ve distile sudan 0.6 mL ilave edilmiştir. Bu karışım +95°C'de 60 dakika boyunca ısıtılmıştır. Çeşme suyu ile soğutulduktan sonra 1.0 mL distile su ve 5.0 mL N-butanolpiridin karışıma (15/1; v/v) eklenmiştir. Örnekler 2600 devirde 10 dakika 25°C'de santrifüj edilmiştir. Ölçümler Trakya Üniveristesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı'nda Shimadzu UV-1208 spektrofotometrisinde 532nm'de absorbansı okundu.

KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIK ÖLÇÜMÜ

Subklinik aterosklerozun göstergesi olarak karotis İMK ölçülmüştür. Supin pozisyonda yatırılan hastaların başları ekstansiyona getirilerek sol ana karotis arter üzerinde (bulbusun 1 cm proksimalinden) iki ayrı ölçüm yapıldı ve bu iki ölçümün ortalaması alındı. Aterom plağı görünen yerlerden ölçüm alınmadı. İntima-lümen ara yüzeyi ile media-adventisya ara yüzeyleri arasında görülen iki ekojenik ara çizgi karotis intima media olarak değerlendirildi. Karotis İMK ölçümleri Trakya Üniveristesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında Esoat AU4 IDA cihazı ile B modu kullanılarak yapılmıştır.

İSTATİKSEL ANALİZLER

Sağlıklı kontrol ve hasta grubunun verileri verileri bilgisayar ortamına kaydedildi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilgi İşlem Merkezi'ndeki STATISTICA AXA 7,1 (Lisans No: AXA507C775506FAN3) kullanılarak istatistiksel inceleme yapıldı. Öncelikle, karşılaştırma yapılacak tüm gruplarda ve tüm veriler için Kolmogrov-Smirnov Testi uygulanarak verilerin normal dağılıma uygunluğu araştırıldı. İki ayrı grubun parametrik verileri arasındaki farklılığın araştırılmasında, veriler normal dağılıma uygunsa Student T Testi, veriler normal dağılıma uygun değilse Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki ayrı grubun kategorik verileri arasındaki farklılığın araştırılması Ki-kare testi ile gerçekleştirildi. Karotis arter İMK ve ADMA ile diğer parametrik veriler arasındaki çoklu ilişkilerin incelenmesinde; veriler normal dağılıma uygun olduğunda Pearson Korelasyon Testi, verilerin en az birinin normal dağılıma uygun olmaması veya verilerin en az birinin kategorik olması durumunda Spearman Korelasyon Testi kullanıldı. İMK ve ADMA ile diğer veriler arasındaki nedensellik ilişkisinin incelenmesinde her bir değişkenin ayrı ayrı katkısı veya verilerin toplu katkısını araştırmak için Tek Değişkenli Lineer Regresyon Testi (metot: Enter), İMK veya ADMA ile

doğrusal ilişkili bulunan verilerin bağımsız nedensellik ilişkisinin araştırılmasında Çok Değişkenli Lineer Regresyon Testi (metot: Stepwise) kullanıldı. $P < 0.05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

SAĞLIKLI KONTROL GRUBU VE KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN OLGULARIN DEMOGRAFİK VE LABORATUVAR VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Sağlıklı kontrol ve hasta grubu arasında cinsiyet bakımından fark saptanmadı ($p=0.93$). Sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması 50.1 ± 7.9 yıl, KBH olanların yaş ortalaması 51.3 ± 11.9 yıldır ve yaş ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.13$). Sağlıklı kontrollerin % 18.8'i (6 olgu), KBH olanların % 15.4'ü (10 olgu) sigara içmekteydi ve iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.67$). Sağlıklı kontrollerin ortalama SKB'si 117 ± 10 mmHg, KBH olanların ortalama SKB'si 127 ± 19 mmHg olarak ölçüldü. Sağlıklı kontrollerin ortalama SKB değeri KBH olanlardan anlamlı düşük saptandı ($p=0.007$). Sağlıklı kontrollerin ortalama DKB'si 75 ± 7 mmHg, KBH olanların ortalama DKB'si 82 ± 11 mmHg olarak bulundu. Sağlıklı kontrollerin ortalama DKB'si, KBH olanlardan daha düşük saptandı ($p=0.003$). Sağlıklı kontrollerin ortalama bel çevresi 95 ± 10 cm, KBH olanların ortalama bel çevresi 92 ± 12 cm olarak saptandı, istatistiksel olarak iki grup arasında farklılık bulunmadı ($p=0.23$). Sağlıklı kontrollerin kalça çevresi ortalaması 108 ± 9 cm, KBH olanların ortalama kalça çevresi 102 ± 9 cm olarak bulundu. Sağlıklı kontrollerin ortalama kalça çevresi değeri KBH olanların ortalama kalça çevresinden istatistiksel olarak anlamlı büyüktü ($p=0.0008$). Sağlıklı kontrollerin ortalama bel/kalça oranları 0.88 ± 0.09 , KBH olanların ortalama bel/kalça oranı 0.90 ± 0.09 olarak saptanmıştır ve iki grup arasında istatistiksel farklılık yoktu. ($p=0.44$). Sağlıklı kontrollerin ortalama VKİ 28.0 ± 3.1 kg/m², KBH olanların ortalama VKİ 26.8 ± 4.1 kg/m² olarak saptandı ve iki grubun ortalama VKİ değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0.13$). Sağlıklı olguların ortalama AKŞ değeri 86.6 ± 10.0 mg/dL, KBH olanların ortalama AKŞ değeri 90.6 ± 12.7 mg/dl olarak ölçüldü. İki grup ortalama AKŞ

değerleri açısından kıyaslandığında aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.11$). Sağlıklı kontrollerin ortalama ürik asit değeri 3.7 ± 1.3 mg/dL ve KBH olanların ortalama ürik asit değeri 6.2 ± 1.9 mg/dl bulundu. Kronik böbrek hastalığı olanların ortalama ürik asit değerinin sağlıklı olgulardan anlamlı yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0.00001$). Sağlıklı kontrollerin ortalama serum kalsiyum değeri 9.3 ± 0.5 mg/dL ve KBH olanların ortalama serum kalsiyum değeri 9.0 ± 0.6 mg/dL bulundu. Sağlıklı kontrollerin ortalama serum kalsiyum değerinin KBH olanlar ile kıyaslandığında istatistiksel anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p=0.04$). Sağlıklı kontrollerin ortalama fosfat değeri 3.2 ± 0.6 mg/dL, KBH olanların ortalama fosfat değeri 3.6 ± 0.9 mg/dL bulundu. Ortalama fosfat değerlerinin kıyaslanmasında KBH olanlarda bu değer anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p=0.02$). Sağlıklı olguların ortalama CaxP değeri 29.8 ± 6.7 ve KBH olanların ortalama CaxP değeri 32.5 ± 8.1 bulundu. İki grubun ortalama CaxP değerlerinin kıyaslanmasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.06$). Sağlıklı kontrollerin ortalama PTH değeri 36.1 ± 14.4 ng/mL, KBH olanların ortalama PTH değeri 100.2 ± 84.6 ng/mL bulundu. Kronik böbrek hastalığı olanların ortalama PTH değeri sağlıklı olgular ile kıyaslandığında anlamlı yüksek saptandı ($p=0.00001$). Sağlıklı kontrollerin ortalama TG değeri 133 ± 67 mg/dL, ortalama TK değeri 182 ± 34 mg/dL, ortalama HDL değeri 43.0 ± 10.6 mg/dL ve ortalama LDL değeri 112 ± 28 mg/dL bulundu. Kronik böbrek hastalığı olanların ortalama TG değeri 154 ± 95 mg/dL, ortalama TK değeri 204 ± 63 mg/dL, ortalama HDL değeri 45.6 ± 13.6 mg/dL ve ortalama LDL değeri 128 ± 58 mg/dl bulundu. İki grubun ortalama TG, TK, HDL ve ortalama LDL değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p değerleri sırasıyla 0.28, 0.06, 0.35, 0.18). Sağlıklı kontrollerin serum kreatinin (sKr) değeri 0.84 ± 0.16 mg/dL ve KBH olanların ortalama sKr değeri 1.96 ± 0.85 mg/dL bulundu. Kronik böbrek hastalığı olanların ortalama sKr değerinin sağlıklı olgular ile kıyaslandığında anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p<0.00001$). Sağlıklı kontrollerin ortalama GFR değeri 100 ± 13 mL/dakika/1.73 m², KBH olanların ortalama GFR değeri 36 ± 15 mL/dakika/1.73 m² olarak bulundu. Kronik böbrek yetmezlikli grubun ortalama GFR değerinin sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında anlamlı olarak düşük olduğu saptandı ($p<0.00001$). Sağlıklı kontrollerin ortalama UAE değeri 14.6 ± 5.9 mg/gün, KBH olanların ortalama UAE değeri 350 ± 445 mg/gün olarak bulunmuştur. Kronik böbrek hastalığı olanların ortalama UAE değeri sağlıklı kontrollerinkinden anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.00001$). Sağlıklı kontrollerin ortalama UPE değeri 98.3 ± 35.8 mg/gün, KBH olanların ortalama UPE değeri 1060 ± 1403 mg/gün olarak bulunmuştur. Kronik böbrek hastalığı olanların ortalama UPE değeri sağlıklı

kontrollerinkinden anlamlı yüksek saptanmıştır (p<0.00001). Sağlıklı kontroller ile KBH olan olguların demografik verileri ve laboratuvar verileri Tablo 4’de özetlenmiştir.

Tablo 4. Sağlıklı kontroller ile kronik böbrek hastalığı olan olguların demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırması

Veriler	Sağlıklı kontrol grubu (n=32)	KBH grubu (n=65)	p
Yaş (yıl)	50.1 ± 7.9	51.3 ± 11.9	0.13
Cins (K/E)	19/13	38/27	0.93
Sigara İçimi (n,%)	6 (%18.8)	10 (%15.4)	0,67
SKB (mmHg)	117 ± 10	127 ± 19	0.007
DKB (mmHg)	75 ± 7	82 ± 11	0.003
Bel (cm)	95 ± 10	92 ± 12	0.23
Kalça (cm)	108 ± 9	102 ± 9	0.0008
Bel/kalça	0.88 ± 0.09	0.90 ± 0.09	0.44
VKİ (kg/m ²)	28.0 ± 3.1	26.8 ± 4.1	0.13
AKŞ (mg/dl)	86. 6 ± 10.0	90.6 ± 12.7	0.11
Ürik asit (mg/dL)	3.7 ± 1.3	6.2 ± 1.9	<0.00001
Ca ⁺² (mg/dL)	9.3 ± 0.5	9.0 ± 0.6	0.04
iPO ₄ ⁻ (mg/dL)	3.2 ± 0.6	3.6 ± 0.9	0.02
CaxP	29.8 ± 6.7	32.5 ± 8.1	0.06
PTH (ng/mL)	36.1 ± 14.4	100.2 ± 84.6	0.00001
TG (mg/dL)	133 ± 67	154 ± 95	0.28
TK (mg/dL)	182 ± 34	204 ± 63	0.06
HDL (mg/dL)	43.0 ± 10.6	45.6 ± 13.6	0.35
LDL (mg/dL)	112 ± 28	128 ± 58	0.18
sKr (mg/dL)	0.84 ± 0.16	1.96 ± 0.85	<0.00001
GFR (ml/dk/1.73 m ²)	100 ± 13	36 ± 15	<0.00001
UAE (mg/gün)	14.6 ± 5.9	350 ± 445	<0.00001
UPE(mg/gün)	98.3 ± 35.8	1060 ± 1403	<0.00001

AKŞ: Açlık kan şekeri, **Bel**: Bel çevresi, **Bel/kalça**: Bel çevresi/kalça çevresi oranı, Ca⁺²: Serum kalsiyum düzeyi, **CaxP**: Kalsiyum fosfat çarpımı, **DKB**: Diyastolik kan basıncı, **GFR**: Glomerül filtrasyon hızı, **HDL**: Yüksek dansiteli lipoprotein, **iPO₄⁻**: Serum fosfat düzeyi, **Kalça**: Kalça çevresi, **LDL**: Düşük dansiteli lipoprotein, **PTH**: Parathormon, **SKB**: Sistolik kan basıncı, **sKr**: Serum kreatinin düzeyi, **TG**: Trigliserid, **TK**: Total kolesterol, **UAE**: İdrar albumin atılımı, **UPE**: İdrar protein atılımı, **VKİ**: Vücut kitle indeksi

*= Veriler normal dağılıma uygunsa Student T Testi, veriler normal dağılıma uygun değilse Mann-Whitney U testi kullanıldı

Sağlıklı kontrollerin 18'inde bakılan İMK'nin ortalama değeri 0.58 ± 0.12 mm ve KBH olanların 41'inde bakılan İMK'nin 0.77 ± 0.20 mm saptandı. Kronik böbrek yetmezlikli olgularda ortalama İMK değeri sağlıklı olgular ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0.0004$). Sağlıklı olguları ortalama ADMA değeri 0.58 ± 0.11 $\mu\text{mol/L}$ ve KBH olanların ortalama ADMA değeri 0.67 ± 0.16 $\mu\text{mol/L}$ bulundu. Kronik böbrek yetmezlikli olgularda ölçülen ortalama ADMA değeri sağlıklı kontrollerin ortalama ADMA değerinden anlamlı yüksek bulundu ($p=0.0008$). Sağlıklı olguları ortalama SDMA değeri 0.48 ± 0.13 $\mu\text{mol/L}$ ve KBH olanların ortalama SDMA değeri 1.11 ± 0.55 $\mu\text{mol/L}$ bulundu. Kronik böbrek yetmezlikli olgularda ölçülen ortalama SDMA değeri sağlıklı kontrollerin ortalama SDMA değerinden anlamlı yüksek bulundu ($p<0.00001$). Sağlıklı olguları ortalama arjinin değeri 138 ± 36 $\mu\text{mol/L}$ ve KBH olanların ortalama arjinin değeri 136 ± 38 $\mu\text{mol/L}$ bulundu. Kronik böbrek yetmezlikli olgularda ölçülen ortalama arjinin değeri sağlıklı kontrollerin ortalama arjinin değeriyle kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.80$). Sağlıklı olguları ortalama arjinin/ADMA oranı 241 ± 50 ve KBH olanların ortalama arjinin/ADMA oranı 212 ± 66 bulundu. Sağlıklı kontrollerin ortalama arjinin/ADMA oranının KBH olan olguların ortalama arjinin/ADMA oranından anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p=0.02$).

Sağlıklı kontrollerden 57 olguya, KBH'li hastalardan 26 olguya total nitrit düzeyi bakıldı. Sağlıklı olguları ortalama total nitrit/sKr oranı 115.8 ± 55.7 ve KBH olanların ortalama total nitrit/sKr oranı 71.4 ± 35.2 bulundu. Sağlıklı kontrollerin ortalama total nitrit/sKr oranının KBH olanların ortalama total nitrit/sKr oranından anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p=0.0006$). Sağlıklı olguların 20'sinde bakılan ortalama CRP değeri 0.26 ± 1.16 mg/dL ve KBH olanların 55'inde bakılan ortalama CRP değeri 0.88 ± 1.86 mg/dL saptandı. Kronik böbrek yetmezlikli olguların ortalama CRP değerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p<0.00001$). Sağlıklı kontrollerin 31'inde bakılan ortalama MDA değeri 6.3 ± 2.1 nmol/mL ve KBH olanların 63'ünde bakılan ortalama MDA değeri 8.6 ± 5.2 nmol/mL bulundu. Kronik böbrek hastalığı olanların ortalama MDA değeri sağlıklı olguların ortalama MDA değeri ile kıyaslandığında anlamlı yüksek saptandı ($p=0.006$). Sağlıklı olguların 24'ünde bakılan ortalama TAC değeri 15.3 ± 7.2 mmol/L, KBH olanların 57'sinde bakılan ortalama TAC değeri 12.7 ± 5.0 mmol/L bulundu. İki grubun ortalama TAC değerlerinin kıyaslanmasında anlamlı fark görülmedi ($p=0.11$). Sağlıklı olguların 26'sında bakılan ortalama E-selektin değeri 10.2 ± 4.9 ng/mL ve KBH olanların 57'sinde bakılan ortalama E-selektin değeri 21.0 ± 6.1 ng/mL saptandı. Kronik böbrek hastalığı olanların ortalama E-

selektin değerinin sağlıklı olguların ortalama E-selektin değeriinden anlamlı yüksek olduğu bulundu ($p<0.00001$). Sağlıklı olguların 26'sında bakılan ortalama homosistein düzeyi 6.0 ± 3.7 $\mu\text{mol/L}$ ve KBH olanların 56'sında bakılan ortalama homosistein düzeyi 17.7 ± 4.6 $\mu\text{mol/L}$ saptandı. Kronik böbrek hastalığı olanların ortalama homosistein düzeyi sağlıklı kontrollerin ortalama homosistein düzeyinden anlamlı yüksek saptandı ($p<0.00001$).

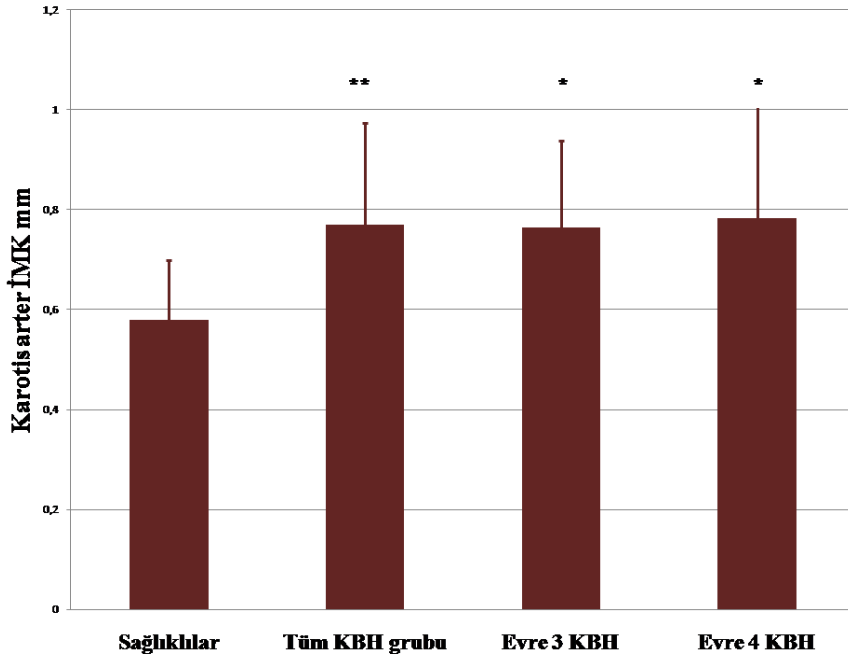
Sağlıklı kontrol ve kronik böbrek yetmezlikli olgularının İMK ve ateroskleroz göstergesi olan verilerinin karşılaştırılması Tablo 5'de özetlenmiştir. Hasta grubu ile sağlıklı kontrollerin İMK ölçümleri ve ADMA düzeyleri sırasıyla Şekil 4 ve 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Sağlıklı kontrol ve kronik böbrek hastalığı olan olgularının intima media kalınlığı ve ateroskleroz göstergesi olan verilerinin karşılaştırılması

Veriler	Sağlıklı kontrol grubu (n=32)	KBH grubu (n=65)	p
İMK (mm)	0.58 ± 0.12	0.77 ± 0.20	0.0004
ADMA ($\mu\text{mol/L}$)	0.58 ± 0.11	0.67 ± 0.16	0.0008
SDMA ($\mu\text{mol/L}$)	0.48 ± 0.13	1.11 ± 0.55	<0.00001
Arjinin ($\mu\text{mol/L}$)	138 ± 36	136 ± 38	0.8
Arjinin/ADMA	241 ± 50	212 ± 66	0.02
Total Nitrit/sKr	115.8 ± 55.7	71.4 ± 35.2	0.0006
CRP (mg/dl)	0.26 ± 1.16	0.88 ± 1.86	<0.00001
MDA nmol/protein	6.3 ± 2.1	8.6 ± 5.2	0.006
TAC (mmol/L)	15.3 ± 7.2	12.7 ± 5.0	0.11
E-selektin (ng/mL)	10.2 ± 4.9	21.0 ± 6.1	<0.00001
Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	6.0 ± 3.7	17.7 ± 4.6	<0.00001

ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, **CRP:** C-reaktif protein, **İMK:** Karotis intima media kalınlığı, **MDA:** Malondialdehit, **SDMA:** Simetrik dimetilarjinin, **sKr:** serum kreatinini, **TAC:** Total antioksidan kapasite.

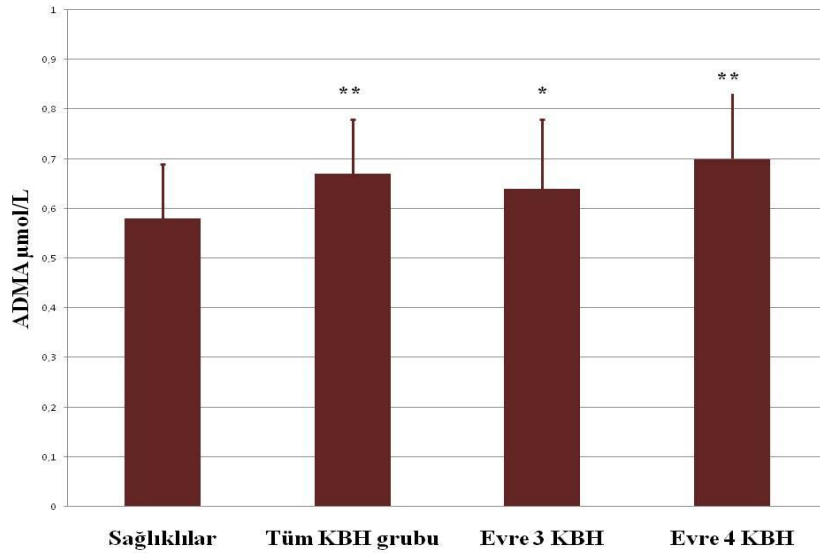
*= Veriler normal dağılıma uygunsa Student T Testi, veriler normal dağılıma uygun değilse Mann-Whitney U testi kullanıldı



Şekil 4. Sağlıklı kontrol grubu ve kronik böbrek hastalığı olanlarda karotis arter intima media kalınlığı ölçümü (mm)

İMK: İntima media kalınlığı, **KBH:** Kronik böbrek hastalığı

Sağlıklı kontrol grubuna göre yapılan karşılaştırmada; *= $p < 0.001$, **= $p < 0.0005$ (Bağımsız Gruplarda Student T Testi)



Şekil 5. Sağlıklı kontrol grubu ve kronik böbrek hastalığı olanlarda asimetrik dimetilarjinin değerleri (µmol/L)

ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, **KBH:** Kronik böbrek hastalığı

Sağlıklı kontrol grubuna göre yapılan karşılaştırmada; *= $p < 0.05$, **= $p < 0.005$ (Bağımsız Gruplarda Student T Testi)

HASTA GRUBUNDA, BÖBREK HASTALIĞI EVRESİNE GÖRE OLGULARIN DEMOGRAFİK VE LABORATUVAR VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmaya alınan 65 KBH'li olgunun 35'i evre 3 KBH, 30'i evre 4 KBH'idi. Evre 3 KBH'li olguların 21'ü kadın, 14'ü erkek, Evre 4 KBH'li olguların 17'i kadın, 13'ü erkekti ve iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0.48$). Evre 3 ve Evre 4 KBH'li hastalar karşılaştırıldığında yaş, sigara içimi, SKB, DKB, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranları, VKİ, AKŞ, ürik asit, kalsiyum, TG, TK, LDL arasında istatistiksel farklılık yoktu (sırasıyla p değerleri 0.19, 0.30, 0.38, 0.96, 0.29, 0.55, 0.45, 0.79, 0.08, 0.18, 0.31, 0.80, 0.26, 0.69).

Evre 3 KBH'li hastaların ortalama fosfat düzeyleri 3.3 ± 0.6 mg/dL, evre 4 KBH'li hastaların ortalama fosfat düzeyleri 4.0 ± 1.1 mg/dL olarak bulunmuştur. Evre 3 KBH'li hastaların ortalama fosfat düzeyleri, evre 4 KBH'li hastaların ortalama fosfat düzeylerinden anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0.002$). Evre 3 KBH'li hastaların ortalama CaxP değerleri 29.8 ± 4.5 , evre 4 KBH'li hastaların ortalama CaxP değerleri 36.1 ± 10.2 olarak bulundu. Evre 3 KBH'li hastaların ortalama CaxP değerleri, evre 4 KBH'li hastaların ortalama CaxP değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.004$). Evre 3 KBH'li hastaların ortalama PTH değerleri 77.9 ± 54.9 ng/mL, evre 4 KBH'li hastaların ortalama PTH değerleri 132.6 ± 105.8 ng/mL olarak saptandı. Evre 3 KBH'li hastaların ortalama PTH değerleri, evre 4 KBH'li hastaların ortalama PTH değerlerinden anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.008$). Evre 3 KBH'li hastaların ortalama HDL düzeyleri 51.5 ± 13.7 mg/dL, evre 4 KBH'li hastaların ortalama HDL düzeyleri 37.7 ± 8.7 mg/dL olarak saptandı. Evre 4 KBH'li hastaların ortalama HDL düzeyleri, evre 3 KBH'li hastaların ortalama HDL düzeylerinden anlamlı olarak düşüktü ($p=0.00001$). Evre 3 KBH'li hastaların ortalama GFR düzeyleri 45 ± 11 mL/dakika/1.73 m², evre 4 KBH'li hastaların ortalama GFR düzeyleri 22 ± 5 mL/dakika/1.73 m² olarak bulundu ve istatistiksel olarak evre 3 KBH'li hastaların ortalama GFR değerleri, evre 4 KBH'li hastaların ortalama GFR değerinden anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.00001$). Evre 3 KBH'li hastaların ortalama UAE düzeyleri 232 ± 338 mg/dL, ortalama UPE düzeyleri 506 ± 523 mg/dL bulundu. Evre 4 KBH'li hastaların ortalama UAE düzeyleri 665 ± 704 mg/dL, ortalama UPE düzeyleri 665 ± 704 mg/dL bulundu. Evre 4 KBH'li hastaların ortalama UAE düzeyleri, ortalama UPE düzeyleri, evre 3 KBH'li hastalardan anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.0008$, $p=0.004$). Evre 3 ve Evre 4 KBH'li olguların demografik verileri ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Hasta grubunda, böbrek hastalığı evresine göre demografik ve laboratuvar verilerin karşılaştırılması

Veriler	Evre 3 (n:35)	Evre 4 (n:30)	p
Yaş	49.9 ± 12.2	53.3± 11.5	0.19
Cins	21/14	17/13	0.48
Sigara İçimi	4 (%10.8)	6 (%21.4)	0.30
SKB	125 ± 18	130 ±19	0.38
DKB	82 ± 13	82 ± 10	0.96
Bel	91 ± 11	94 ± 13	0.29
Kalça	102 ± 8	103 ± 9	0.55
Bel/kalça	0.89 ± 0.09	0.91 ± 0.08	0.45
VKİ	26.9 ± 4.4	26.6 ± 3.9	0.79
AKŞ	93.0 ± 12.2	87.5 ± 12.9	0.08
Ürik asit	5.9 ± 1.8	6.5 ± 1.9	0.18
Ca ⁺²	9.1 ± 0.6	9.0 ± 0.6	0.31
iPO ₄ ⁻	3.3 ± 0.6	4.0 ± 1.1	0.002
CaXP	29.8 ± 4.5	36.1 ± 10.2	0.004
PTH	77.9 ± 54.9	132.6 ±105.8	0.008
TG	148 ± 70	163 ±121	0.80
TK	206 ± 45	202 ± 82	0.26
HDL	51.5 ± 13.7	37.7 ± 8.7	0.00001
LDL	126 ± 42	130 ± 74	0.69
sKr	1.45 ± 0.51	2.64 ± 0.72	<0.00001
GFR	45 ± 11	22 ± 5	<0.00001
UAE	232 ± 338	506 ± 523	0.0008
UPE	665 ± 704	1582 ± 1872	0.004

AKŞ: Açlık kan şekeri, **Bel**: Bel çevresi, **Bel/kalça**: Bel çevresi/kalça çevresi oranı, **Ca⁺²**: Serum kalsiyum düzeyi, **CaxP**: Kalsiyum fosfat çarpımı, **DKB**: Diyastolik kan basıncı, **GFR**: Glomerül filtrasyon hızı, **HDL**: Yüksek dansiteli lipoprotein, **iPO₄⁻**: Serum fosfat düzeyi, **Kalça**: Kalça çevresi, **LDL**: Düşük dansiteli lipoprotein, **PTH**: Parathormon, **SKB**: Sistolik kan basıncı, **sKr**: Serum kreatinin düzeyi, **TG**: Trigliserid, **TK**: Total kolesterol, **UAE**: İdrar albumin atılımı, **UPE**: İdrar protein atılımı, **VKİ**: Vücut kitle indeksi

*= Veriler normal dağılıma uygunsa Student T Testi, veriler normal dağılıma uygun değilse Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Ateroskleroz göstergelerinden olan İMK, ADMA, CRP, TAC, E-selektin, homosisteinin ortalama düzeyleri evre 3 ve 4 KBH'li hastalarda benzerdi (sırasıyla p değerleri 0.66, 0.15, 0.35, 0.10, 0.19, 0.64).

Evre 3 KBH'li hastaların ortalama SDMA düzeyleri 0.83 ± 0.30 $\mu\text{mol/L}$, evre 3 KBH'li hastaların ortalama SDMA düzeyleri 1.48 ± 0.60 $\mu\text{mol/L}$ bulundu. Evre 4 KBH'li hastaların ortalama SDMA düzeyleri, evre 3 KBH'li hastaların ortalama SDMA düzeylerinden anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.00001$). Evre 3 KBH'li hastaların ortalama arjinin düzeyleri 144 ± 38 $\mu\text{mol/L}$, evre 4 KBH'li hastaların ortalama arjinin düzeyleri 125 ± 35 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulundu. Evre 3 KBH'li hastaların ortalama arjinin düzeyleri, evre 4 KBH'li hastaların ortalama arjinin düzeylerinden anlamlı olarak yüksek bulundu ($p = 0.04$). Evre 3 KBH'li hastaların ortalama arjinin/ADMA oranları 227 ± 54 , evre 4 KBH'li hastaların ortalama arjinin/ADMA oranları 191 ± 76 olarak saptandı. Evre 3 KBH'li hastaların ortalama arjinin/ADMA oranları, evre 4 KBH'li hastaların ortalama arjinin/ADMA oranlarından anlamlı olarak yüksek bulundu ($p = 0.02$). Evre 3 KBH'li hastaların ortalama NOx/sKr oranları 85.5 ± 36.9 , evre 4 KBH'li hastaların ortalama NOx/sKr oranları 55.6 ± 25.8 olarak saptandı. Evre 3 KBH'li hastaların ortalama NOx/sKr oranları, evre 4 KBH'li hastaların ortalama NOx/sKr oranlarından anlamlı olarak yüksek bulundu ($p = 0.0007$). Evre 3 KBH'li hastaların ortalama MDA düzeyleri 7.8 ± 4.4 nmol/protein, evre 4 KBH'li hastaların ortalama MDA düzeyleri 9.5 ± 6.0 olarak saptandı. Evre 3 KBH'li hastaların ortalama MDA düzeyleri, evre 4 KBH'li hastaların ortalama MDA düzeylerinden anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p = 0.04$). Hasta grubunda, kronik böbrek hastalığı evresine göre ateroskleroz göstergelerinin karşılaştırılması Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hasta grubunda kronik böbrek hastalığı evresine göre ateroskleroz göstergelerinin karşılaştırılması

Veriler	Evre 3 (n:37)	Evre 4 (n:28)	p
İMK	0.764 ± 0.175	0.784 ± 0.230	0.66
ADMA	0.64 ± 0.14	0.70 ± 0.18	0.15
SDMA	0.83 ± 0.30	1.48 ± 0.60	<0.00001
Arjinin	144 ± 38	125 ± 35	0.04
Arjinin/ADMA	227 ± 54	191 ± 76	0.02
NOx/sKr	85.5 ± 36.9	55.6 ± 25.8	0.0007
CRP	0.78 ± 0.73	1.01 ± 1.01	0.35
MDA	7.8 ± 4.4	9.5 ± 6.0	0.04
TAC	13.8 ± 4.6	11.6 ± 5.3	0.10
E-selektin	22.0 ± 6.4	19.8 ± 5.8	0.19
Homosistein	17.9 ± 5.0	17.4 ± 4.1	0.64

ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, **CRP:** C-reaktif protein, **İMK:** Karotis intima media kalınlığı, **MDA:** Malondialdehit, **SDMA:** Simetrik dimetilarjinin, **sKr:** serum kreatinini, **TAC:** Total antioksidan kapasite.

*= Veriler normal dağılıma uygunsa Student T Testi, veriler normal dağılıma uygun değilse Mann-Whitney U testi kullanıldı.

HASTA GRUBUNDA KAROTİS ARTER İNTİMA MEDİA KALINLIĞI İLE DİĞER VERİLER ARASINDAKİ ÇOKLU İLİŞKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Diyabetes Mellitus dışındaki etiyolojik nedenlere bağlı KBH gelişmiş olan hastalardan oluşan KBH grubumuzda olanlarda karotis arter İMK ile hasta yaşı ($r=0.619$; $p<0.001$), MDA ($r=0.434$; $p=0.005$), CRP ($r=0.482$; $p<0.003$), SKB ($r=0.402$; $p=0.009$), bel/kalça oranı ($r=0.377$; $p=0.015$), DKB ($r=0.332$; $p=0.034$ ve ADMA ($r=0.320$; $p<0.041$), homosistein ($r=0.335$; $p=0.043$), UPE ($r=0.308$; $p=0.049$) pozitif; NOx/sKr oranı ($-r=0.415$; $p=0.011$) negatif doğrusal ilişkili bulundu (Tablo 8).

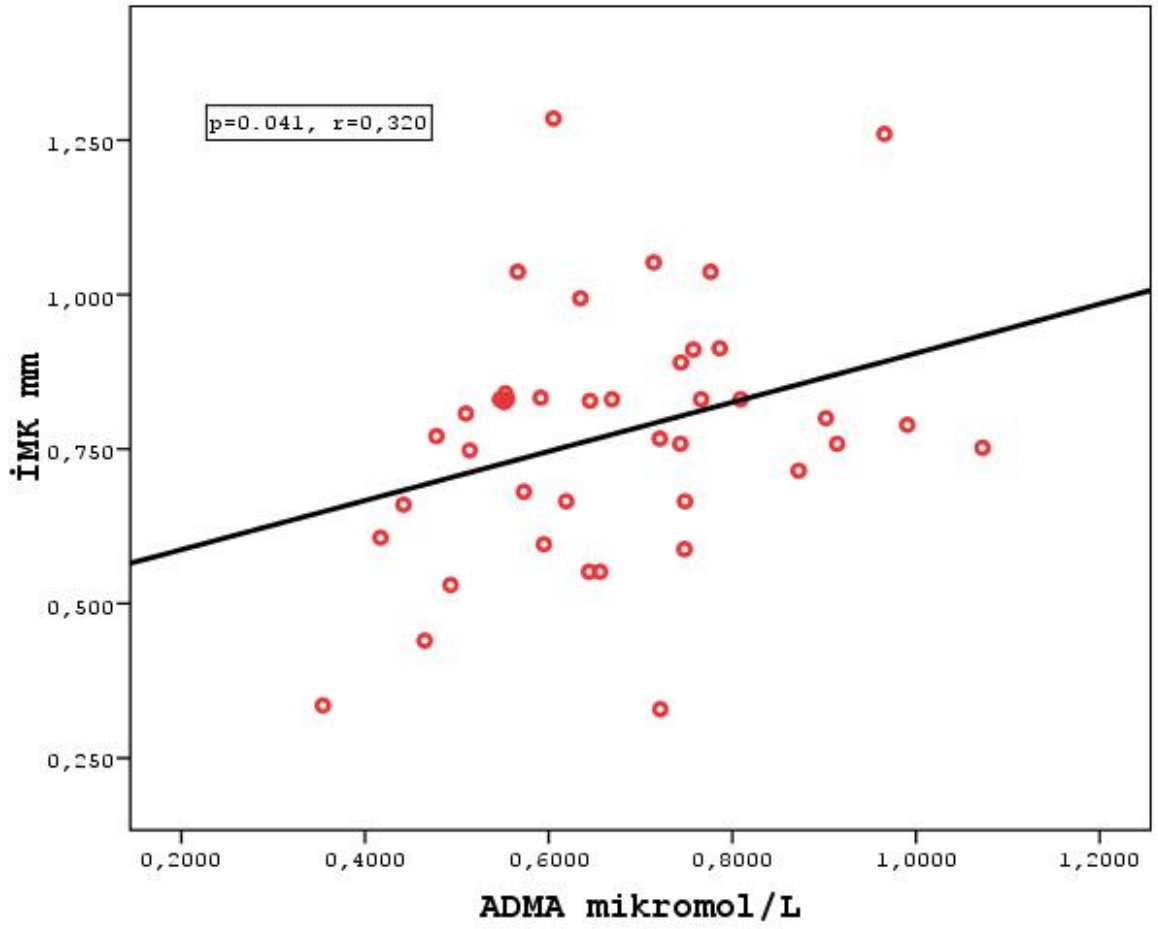
Tablo 8. Hasta grubunda karotis arter intima media kalınlığı ile diğer veriler arasındaki çoklu ilişkilerin değerlendirilmesi

Veriler	r	P*
Hasta Yaşı	0.619	<0.001
MDA	0.434	0.005
CRP	0.482	0.003
NOx/sKr	-0.415	0.011
SKB	0.402	0.009
Bel/Kalça Oranı	0.377	0.015
DKB	0.332	0.034
ADMA	0.320	0.041
Homosistein	0.335	0.043
UPE	0.308	0.049
Bel Çevresi	0.305	0.053
PTH	0.302	0.055
Sigara İçme	0.285	0.071

ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, **CRP:** C-reaktif protein, **DKB:** Diyastolik kan basıncı, **MDA:** Malondialdehit, **NOx/sKr:** Total Nitrit/ serum kreatinin oranı, **PTH:** Parathormon, **SKB:** Sistolik kan basıncı, **UPE:** İdrar protein atılımı.

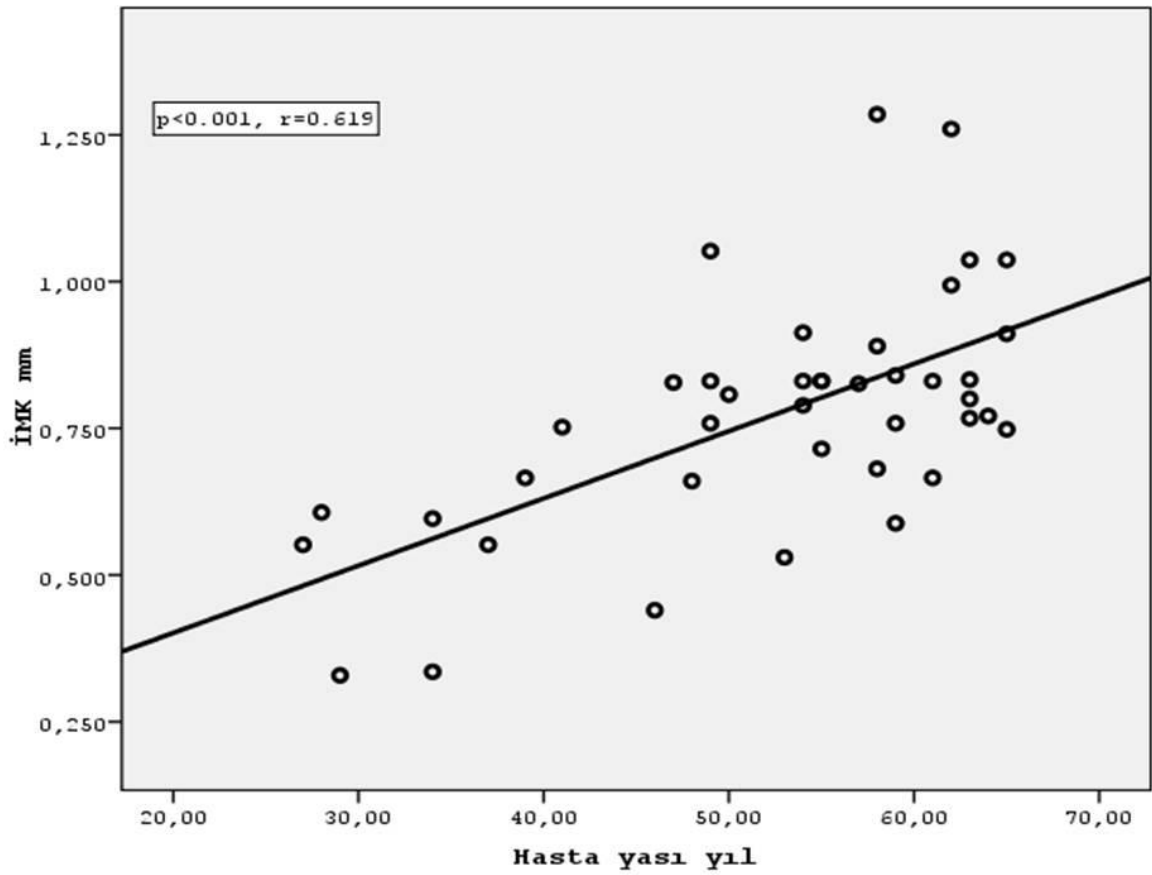
*= Veriler arası çoklu ilişki araştırılmasında parametrik verilerin her ikisi de normal dağılıma uygunsa Pearson, nonparametrik veya normal dağılıma uygun olmayan parametrik veriler için Spearman korelasyon testi kullanıldı.

Hastalarımızda, karotis arter İMK ile genel popülasyonda ateroskleroz gelişiminde etkili olduğu bilinen lipid metabolizması bozukluğu, RAS blokeri grubu antihipertansif kullanımı, RAS blokeri dışı antihipertansif kullanımı, statin ve ASA kullanımı arasında bir ilişki saptanmadı. Karotis arter İMK ile bel çevresi (p=0.053), PTH (p=0.055), ve sigara içme (p=0.071) istatistiki anlamlılık sınırında ilişkili bulundu. NO prekürsörü L-arjinin, L-arjinin/ADMA oranı ve NO stereoizomeri SDMA ile İMK arasında anlamlı ilişki saptanmadı. L-arginin ve L-arjinin/ADMA oranı ile sKr ve GFR arasında bir ilişki saptanmazken; SDMA ile sKr (r=0.703; p<0.001) arasında pozitif, GFR arasında (-r=0.672; p<0.001) negatif doğrusal ilişki olduğu gözlemlendi. Hasta grubunda karotis arter intima media kalınlığı ile ADMA ilişkisi Şekil 6'da; hasta yaşı ilişkisi Şekil 7'de gösterilmiştir.



Şekil 6. Hasta grubunda karotis arter intima media kalınlığı (mm) ile asimetrik dimetilarjinin düzeyi ilişkisi ($\mu\text{mol/L}$)

ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, **İMK:** İntima media kalınlığı.



Şekil 7. Hasta grubunda karotis arter intima media kalınlığı ile hasta yaşı ilişkisi

İMK: İntima media kalınlığı

HASTA GRUBUNDA KAROTİS ARTER KALINLAŞMASI İLE NEDENSELLİK İLİŞKİSİ BULUNAN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Geleneksel olan ve olmayan ateroskleroz risk faktörlerinin karotis arter İMK'na nedensel etkilerinin teker teker değerlendirilmesinde; hasta yaşı ($p<0.001$, $R^2=0.367$), SKB artışı ($p=0.008$, $R^2=0.145$), DKB artışı ($p=0.034$, $R^2=0.088$), BKO artışı ($p=0.015$, $R^2=0.120$), ADMA artışı ($p=0.041$, $R^2=0.080$), NOx/sKr azalması ($p=0.011$, $R^2=0.149$), CRP artışı ($p=0.003$, $R^2=0.209$), MDA artışı ($p=0.002$, $R^2=0.212$), Homosistein artışı ($p=0.044$, $R^2=0.086$) nın İMK ölçümü ile nedensellik ilişkisi olduğu saptandı. VKİ ($p=0.074$), sigara içimi ($p=0.084$), GFR ($p=0.151$), UPE ($p=0.076$) ve PTH ($p=0.130$) nın İMK üzerine etkisi anlamlılık sınırında bulundu.

Bu aşamada, İMK artışının diğer tüm faktörlerin etkisi arındırılmış, bağımsız belirleyici(leri) ni ortaya koyabilmek ve İMK ile ilişkili bulunan tüm faktörler alınarak Çok Değişkenli Lineer Regresyon Analizi uygulandı. Bu durumda (Model için $p=0.00003$, $R^2=$

0.499) sadece hasta yaşı ($p=0.00007$) ve ADMA düzeyi ($p=0.03015$) karotis arter intima media kalınlığı artışına yol açan bağımsız faktörler olarak saptandılar. Diğer tüm faktörlerin etkisinden bağımsız olarak, hasta yaşındaki her 1 yıl artışın İMK'nı 0.011 mm, plazma ADMA düzeylerindeki her 1 $\mu\text{mol/L}$ artışın İMK'nı 0.336 mm artırdığı saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Karotis arter intima media kalınlığı artışının bağımsız belirleyicilerinin değerlendirilmesi

Model için	Faktör	p	Etki (%95CI)
$p^*=0.00003$	Hasta Yaşı	0.00007	1 yıl artış, 0.011 (0.06-0.170) mm İMK artışı
$R^2=0.499$	ADMA	0.03015	1 $\mu\text{mol/L}$ artış, 0.336 (0.035-0.637) mm İMK artışı

ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, **İMK:** İntima media kalınlığı

*= Çok değişkenli linear lojistik regresyon analizi (model stepwise)

HASTA GRUBUNDA ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN DÜZEYLERİ İLE DİĞER VERİLER ARASINDAKİ ÇOKLU İLİŞKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Diabetes Mellitus dışındaki etiyolojik nedenlere bağlı KBH gelişmiş olan hastalardan oluşan KBH grubumuzda olanlarda plazma ADMA değeri ile karotis arter İMK ilişkisi dışında, E-selektin ($r=0.376$; $p=0.004$), CRP ($r=0.335$; $p=0.012$), homosistein ($r=0.305$; $p=0.022$) ve MDA ($r=0.282$; $p=0.025$) pozitif; Arjinin/ADMA ($-r=0.573$; $p=0.001$) ve NOx/sKr oranı ($-r=0.362$; $p=0.006$) negatif doğrusal ilişkili bulundu. ADMA düzeyleri ile GFR, UAE ve UPE arasındaki pozitif doğrusal ilişki istatistiksel anlamlılık sınırında bulundu. Buna karşılık, ADMA ile hasta yaşı, cinsiyet, lipid metabolizması bozukluğu, RAS blokeri grubu antihipertansif kullanımı, RAS blokeri dışı antihipertansif kullanımı, statin ve ASA kullanımı, MDA düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo10).

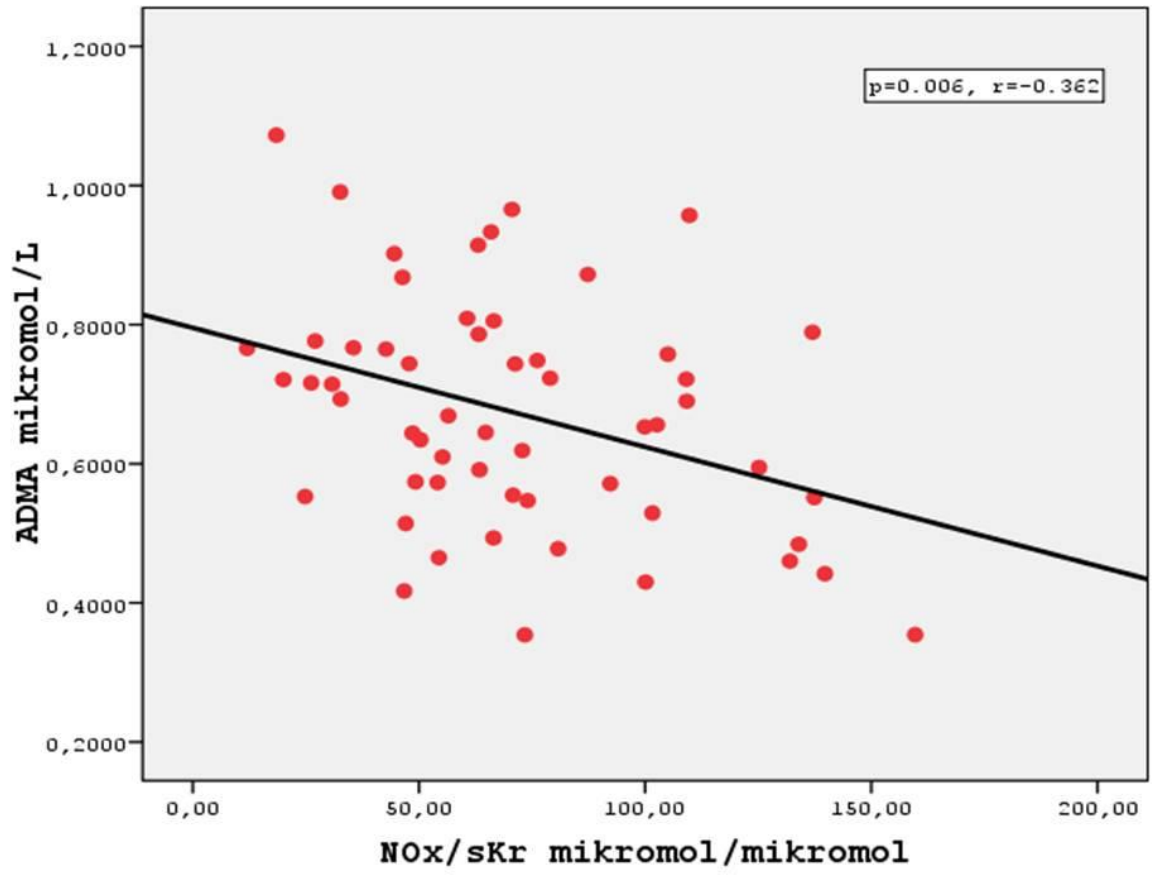
Asimetrik dimetilarjinin ile NOx/sKr ilişkisi Şekil 8'de, ADMA ile CRP Şekil 9'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Hasta grubunda asimetrik dimetilarjinin düzeyleri ile diğer veriler arasındaki çoklu ilişkilerin değerlendirilmesi

Veriler	r	P
Arjinin/ADMA	-0.573	<0.001
E Selektin	0.376	0.004
NOx/sKr	-0.362	0.006
CRP	0.335	0.012
Homosistein	0.305	0.022
MDA	0.282	0.025
SDMA	0.237	0.057
GFR	-0.209	0.095

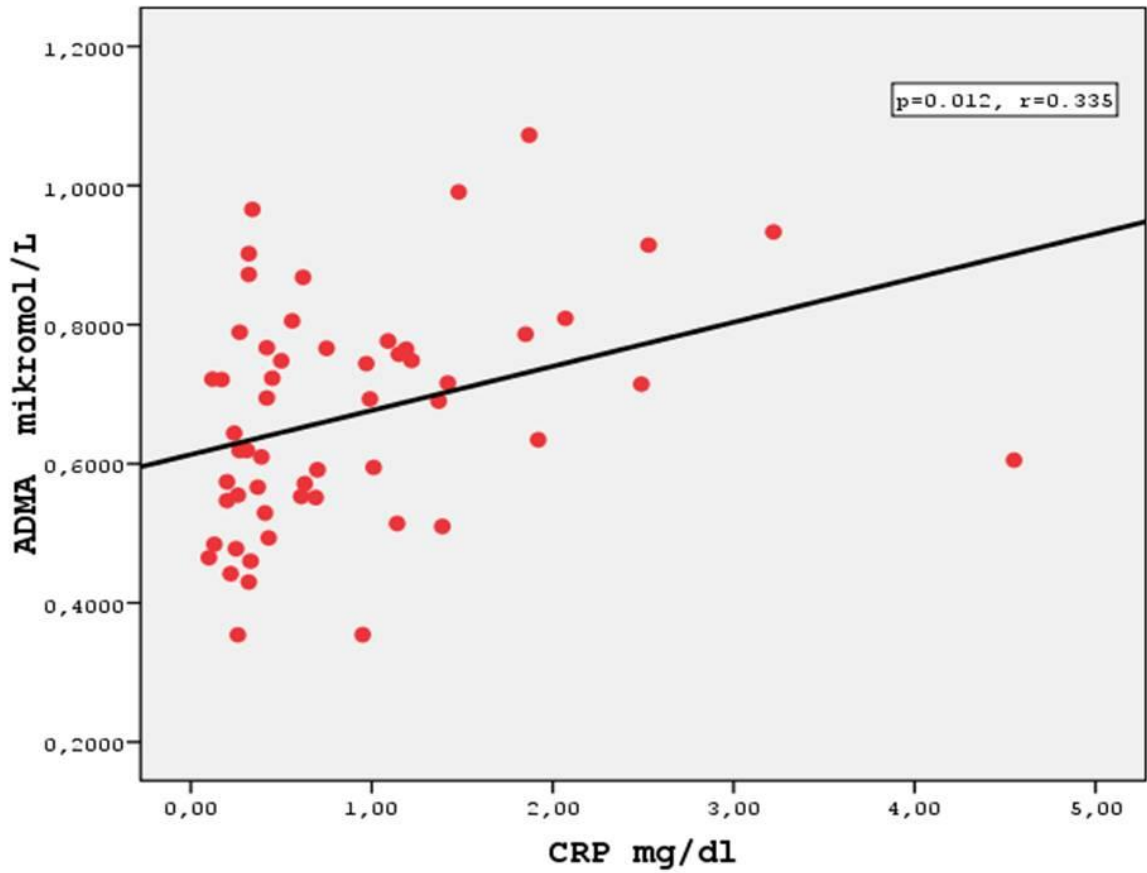
ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, **CRP:** C-reaktif proteini, **GFR:** Glomerül filtrasyon hızı, **MDA:** Malondialdehit, **NOx/sKr:** Total Nitrit/ serum kreatinini, **SDMA:** Simetrik dimetilarjinin.

*= Veriler arası çoklu ilişki araştırılmasında parametrik verilerin her ikisi normal dağılıma uygunsa Pearson, nonparametrik veya normal dağılıma uygun olmayan parametrik veriler için Spearman Korelasyon testi kullanıldı.



Şekil 8. Hasta grubunda asimetrik dimetilarjinin ($\mu\text{mol/L}$) ile total nitrit/ serum kreatinini oranı ($\mu\text{mol}/\mu\text{mol}$) ilişkisi

ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, **NOx/sKr:** Total Nitrit/ serum kreatinini.



Şekil 9. Hasta grubunda asimetrik dimetilarjinin ($\mu\text{mol/L}$) ile C-reaktif protein (mg/dL) ilişkisi

ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, **CRP:** C-reaktif protein

HASTA GRUBUNDA ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN ARTIŞI İLE NEDENSELLİK İLİŞKİSİ BULUNAN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu aşamada, hastalarımızdaki ADMA artışının diğer tüm faktörlerin etkisi arındırılmış, bağımsız belirleyici(leri) ni ortaya koyabilmek için tablo 11’de gösterilen ve ADMA ile ilişkili bulunan tüm faktörler alınarak Çok Değişkenli Lineer Regresyon Testi uygulandı. Bu durumda (Model için $p=0.00260$, $R^2= 0.170$) sadece serum CRP düzeyinin ($p=0.0060$) ADMA artışına katkıda bulunan bağımsız faktör olduğu görüldü. Bu anlamda, her bir 1 mg/dl CRP artışının 0.100 (0.0375-0.170) $\mu\text{mol/L}$ ADMA artışına yol açtığı saptandı.

Tablo 11. Hasta grubunda asimetrik dimetilarjinin düzeyleri ile diğer faktörleri arasındaki nedensellik ilişkisinin değerlendirilmesi

Model için	Faktör	p	Etki (%95Cl)
P*=0.00260 R ² =0.170	CRP	0.00260	1 mg/dL artış, 0.100 (0.037-0.163) µmol/L ADMA artışı

ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, **CRP:** C-reaktif proteini.

*= Çok değişkenli linear lojistik regresyon analizi (model stepwise)

Tablo 12. Sağlıklı kontrol grubunun demografik verileri ile klinik ve laboratuvar bulguları

No	A.S.	Protokol	Cins	Yaş	Sigara	VKİ	Bel	Kalça	BKO	SKB	DKB	AKŞ	ÜA	Ca ⁺²	iPO ₄ ⁻	PTH	TG
1	B.K.	098064	K	31	-	24.5	80	106	0.75	104	78	79	2.7	9.6	3.6	-	102
2	E.K.	132994	K	33	-	29.4	90	113	0.80	120	70	90	3.1	9.0	2.7	-	66
3	N.Ş.	365211	K	34	+	27.0	92	105	0.88	112	78	84	3.8	9.7	3.7	-	108
4	N.N.	373228	K	41	-	32.8	110	120	0.92	108	74	81	3.3	8.9	3.6	-	79
5	D.Y.	108093	K	42	-	23.7	80	140	0.57	128	84	95	3.1	9.6	3.5	-	84
6	S.K.	367878	K	43	+	29.0	94	107	0.87	120	74	77	0.9	9.0	2.6	-	135
7	H.K.	371520	E	43	-	23.4	88	108	0.81	98	58	84	6.3	9.0	3.2	-	27
8	F.A.	346113	K	48	+	26.4	86	103	0.83	115	75	76	3.0	9.6	2.3	24.52	132
9	E.B.	132150	K	48	-	32.9	104	108	0.96	115	70	106	4.8	10.1	3.6	39.11	311
10	C.E.	011715	K	49	-	25.1	86	103	0.83	128	84	104	2.9	9.5	3.4	8.76	268
11	E.T.	007862	K	48	-	25.7	82	105	0.78	110	70	70	3.9	7.8	2.6	26.93	85
12	H.B.	360071	E	49	-	32.8	105	102	1.03	116	74	88	4.4	9.3	2.5	25.34	172
13	M.Ç.	367742	E	49	-	28.3	95	104	0.91	125	80	103	5.3	9.5	2.9	32.85	183
14	S.Y.	367085	E	49	+	22.6	81	92	0.89	128	80	89	4.0	8.9	3.1	-	157
15	G.T.	271756	K	50	-	22.5	76	96	0.79	100	60	79	1.6	8.6	3.4	34.54	117
16	S.T.	305053	E	50	+	27.0	103	101	1.02	120	80	84	4.8	8.8	3.4	29.91	87
17	N.D.	368444	K	51	-	27.0	104	115	0.90	116	73	94	3.3	9.3	3.5	32.79	60

AKŞ: Açlık kan şekeri (mg/dl), **A.S.:** Ad-soyad, **Bel:** Bel çevresi (cm), **BKO :** Bel/kalça oranı, **Ca⁺²:** Serum kalsiyum düzeyi (mg/dl), **DKB:** Diyastolik kan basıncı (mmHg), **iPO₄:** Serum fosfat düzeyi (mg/dl), **Kalça:** Kalça çevresi (cm), **PTH:** Parathormon (ng/ml), **SKB:** Sistolik kan basıncı (mmHg), **TG:** Trigliserid (mg/dl), **ÜA:** Serum ürik asit düzeyi (mg/dl), **VKİ:** vücut kitle indeksi (kg/m²).

Tablo 12 (devamı). Sağlıklı kontrol grubunun demografik verileri ile klinik ve laboratuvar bulguları

No	A.S.	Protokol	Cins	Yaş	Sigara	VKİ	Bel	Kalça	BKO	SKB	DKB	AKŞ	ÜA	Ca ⁺²	iPO ₄ ⁻	PTH	TG
18	S.C.	375590	K	52	-	26.7	84	107	0.79	118	80	90	3.5	9.1	2.9	30.32	53
19	E.K.	331956	K	53	-	28.9	105	117	0.90	128	84	89	1.9	8.7	3.4	74.23	59
20	F.Y.	317587	K	53	-	29.8	91	110	0.83	120	82	72	4.0	9.3	3.2	65.97	230
21	H.H.	372494	K	54	-	32.9	96	120	0.80	128	70	83	2.9	9.1	3.4	42.85	58
22	U.G.	375810	K	54	-	26.4	88	99	0.89	104	74	90	2.2	9.7	2.6	45.70	121
23	B.E.	008071	E	54	-	26.9	90	105	0.86	100	64	100	3.9	9.9	3.0	21.91	155
24	C.N.	074619	E	55	-	30.1	104	104	1.00	128	84	71	5.2	8.9	3.1	15.56	187
25	C.G.	174434	K	56	-	26.1	92	105	0.88	118	70	94	2.1	8.3	3.1	-	103
26	N.T.	161423	K	56	+	31.1	103	112	0.92	110	84	90	3.1	9.7	3.5	46.11	183
27	A.Ç.	375593	E	56	-	28.6	106	111	0.95	110	70	71	6.4	8.3	2.4	36.58	140
28	H.Y.	373274	E	57	-	25.8	96	98	0.98	100	70	85	5.4	8.6	2.9	38.01	182
29	A.K.	305743	E	58	-	28.4	108	110	0.98	128	70	103	4.3	9.3	3.7	32.64	117
30	Z.Y.	051843	E	61	-	31.9	106	109	0.97	128	80	80	3.5	9.7	6.0	45.54	231
31	B.A.	375297	E	61	-	28.1	102	108	0.94	120	80	80	4.6	8.9	3.0	37.59	63
32	H.E.	313588	E	64	-	33.7	110	116	0.95	128	70	89	4.8	8.7	2.9	42.28	184

AKŞ: Açlık kan şekeri (mg/dl), **A.S.:** Ad-soyad, **Bel:** Bel çevresi (cm), **BKO :** Bel/kalça oranı, **Ca⁺²:** Serum kalsiyum düzeyi (mg/dl), **DKB:** Diyastolik kan basıncı (mmHg), **iPO₄⁻:** Serum fosfat düzeyi (mg/dl), **Kalça:** Kalça çevresi (cm), **PTH:** Parathormon (ng/ml), **SKB:** Sistolik kan basıncı (mmHg), **TG:** Trigliserid (mg/dl), **ÜA:** Serum ürik asit düzeyi (mg/dl), **VKİ:** vücut kitle indeksi (kg/m²).

Tablo 12 (devamı). Sağlıklı kontrol grubunun demografik verileri ile klinik ve laboratuvar bulguları

No	TK	HDL	LDL	sKr	GFR	UAE	UPE	İMK	ADMA	SDMA	Arjinin	NOx	CRP	MDA	TAC	ES	Hcy
1	156	46	90	0.7	113.8	14	35	0.370	0.51	0.38	135.5	98	0.42	6.08	22.5	5.9	10.8
2	197	46	138	0.7	99.1	11	106	0.519	0.54	0.42	187.0	71	-	5.44	4.9	8.7	1.2
3	150	44	85	0.8	92.2	31	179	-	0.68	0.54	184.5	170	0.18	5.55	10.0	8.1	4.1
4	187	39	133	0.7	116.5	12	87	0.624	0.59	0.52	177.8	86	-	6.19	10.2	7.2	8.6
5	148	50	81	0.7	123.4	11	77	0.539	0.47	0.49	97.0	145	-	7.47	19.1	9.1	3.9
6	223	41	155	0.9	92.0	10	136	0.657	0.60	0.59	205.3	68	-	13.30	24.7	5.8	12.8
7	135	66	64	1.0	90.6	13	92	0.468	0.66	0.64	131.0	143	-	6.72	20.5	9.9	7.6
8	165	42	96	0.7	92.6	14	171	-	0.52	0.35	120.0	-	0.17	6.93	-	-	-
9	203	26	115	0.8	92.1	93	100	0.634	0.79	0.43	151.4	55	0.69	11.09	23.2	2.8	5.7
10	292	54	184	0.7	91.4	32	150	-	0.44	0.48	112.3	-	0.21	4.69	-	-	-
11	151	51	83	0.8	90.3	17	114	-	0.76	0.55	172.4	64	0.17	4.44	-	8.1	6.4
12	179	30	115	1.0	91.0	6	44	-	0.37	0.34	97.2	95	0.17	4.48	9.9	7.1	10.7
13	144	29	78	1.1	90.3	11	110	-	0.55	0.40	122.8	95	-	6.61	6.9	7.3	5.9
14	175	37	107	0.8	116.7	23	120	0.474	0.71	0.41	205.9	28	-	6.19	10.9	6.1	2.2
15	194	53	117	0.8	90.5	16	143	-	0.50	0.41	100.9	-	0.11	3.73	-	-	-
16	200	33	149	1.0	93.0	10	82	-	0.72	0.54	162.7	97	-	-	7.7	20.6	9.9
17	180	39	129	0.8	107.8	17	118	0.810	0.54	0.44	128.3	87	0.45	7.57	20.5	24.9	2.1

ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, **CRP:** C-Reaktif proteini (mg/dl), **ES:** E-selektin, **GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı (ml/dk/1.73m²), **Hcy:** Homosistein, **HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein (mg/dl), **İMK:** Karotis intima media kalınlığı (mm), **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein (mg/dl), **MDA:** Malondialdehit, **NOx:** Total nitrit, **SDMA:** Simetrik dimetilarjinin, **sKr:** Serum kreatinin düzeyi (mg/dl), **TAC:** Total antioksidan kapasitesi, **TK:** Total kolesterol (mg/dl), **UAE:** Üriner albumin ekskresyonu (mg/gün), **UPE:** Üriner protein ekskresyonu (mg/gün).

Tablo 12 (devamı). Sağlıklı kontrol grubunun demografik verileri ile klinik ve laboratuvar bulguları

No	TK	HDL	LDL	sKr	GFR	UAE	UPE	İMK	ADMA	SDMA	Arjinin	NOx	CRP	MDA	TAC	ES	Hcy
18	167	68	89	0.7	101.4	6	57	0.547	0.34	0.30	85.7	104	0.31	4.59	4.1	14.9	5.8
19	168	48	108	0.8	95.4	10	123	-	0.48	0.35	135.9	161	0.10	7.04	-	10.5	7.0
20	161	32	83	0.7	92.5	142	151	-	0.57	0.35	164.0	-	0.47	4.48	-	-	-
21	189	47	130	0.7	147.3	12	73	0.607	0.51	0.37	120.2	54	0.31	6.29	23.3	8.1	3.2
22	159	46	89	0.7	106.4	5	44	0.602	0.51	0.35	94.7	87	0.24	5.44	19.6	11.3	10.0
23	223	58	133	1.2	91.7	18	109	-	0.58	0.60	125.8	155	0.17	6.40	8.0	7.6	0.8
24	242	53	152	1.3	92.2	17	116	-	0.62	0.40	177.4	-	0.27	8.00	-	-	-
25	128	32	75	0.7	92.2	18	72	0.621	0.57	0.42	156.5	193	-	4.37	18.2	8.4	4.8
26	214	37	140	0.7	106.5	19	48	0.397	0.57	0.44	93.2	-	-	4.44	-	-	-
27	174	38	108	0.9	102.0	8	55	-	0.75	0.57	120.8	64	0.10	7.68	24.2	10.9	3.3
28	207	38	133	0.8	113.3	18	126	0.579	0.67	0.64	121.2	49	-	5.01	18.0	7.2	1.2
29	153	42	88	1.0	96.9	23	154	0.552	0.52	0.86	119.9	113	0.15	3.52	5.2	15.0	2.6
30	207	34	126	0.9	91.9	17	119	0.604	0.58	0.50	96.5	79	0.49	7.89	21.8	18.3	8.8
31	179	51	115	1.0	100.5	7	59	0.845	0.65	0.70	200.7	67	-	4.24	10.5	10.9	2.0
32	159	26	96	0.9	94.0	8	55	-	0.58	0.64	108.7	75	0.10	8.64	22.7	9.4	13.4

ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, **CRP:** C-Reaktif proteini (mg/dl), **ES:** E-selektin, **GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı (ml/dk/1.73m²), **Hcy:** Homosistein, **HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein (mg/dl), **İMK:** Karotis intima media kalınlığı (mm), **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein (mg/dl), **MDA:** Malondialdehit, **NOx:** Total nitrit, **SDMA:** Simetrik dimetilarjinin, **sKr:** Serum kreatinin düzeyi (mg/dl), **TAC:** Total antioksidan kapasitesi, **TK:** Total kolesterol (mg/dl), **UAE:** Üriner albumin ekskresyonu (mg/gün), **UPE:** Üriner protein ekskresyonu (mg/gün).

Tablo 13. Kronik böbrek hastalığı grubunun demografik verileri ile klinik ve laboratuvar bulguları

No	A.S.	Protokol	Cins	Yaş	Sigara	Anti-HT	RASB	ASA	Statin	VKİ	Bel	Kalça	BKO	SKB	DKB	AKŞ	ÜA	Ca ⁺²	iPO ⁻⁴
1	E.G.	159698	K	20	-	+	-	-	-	15.4	60	87	0.69	120	80	78	6.3	9.5	3.1
2	D.A.	271326	K	23	-	+	+	+	-	22.9	80	94	0.85	100	70	62	10.0	8.4	7.3
3	P.D.	260844	K	25	+	+	+	-	-	27.3	75	101	0.74	120	90	102	4.4	9.4	3.8
4	S.M.	042256	K	27	-	-	-	-	-	26.1	92	106	0.87	130	90	93	6.7	9.9	3.6
5	C.K.	258207	K	28	-	+	-	-	-	24.0	71	95	0.75	130	90	104	7.0	8.6	4.7
6	T.P.	347254	E	29	-	+	+	-	-	18.0	70	87	0.80	110	70	90	6.2	10.0	3.3
7	C.S.	292818	E	31	-	-	-	-	-	22.1	81	95	0.85	120	70	96	5.9	8.2	2.5
8	D.L.	365146	K	34	-	-	-	-	-	24.2	80	100	0.80	110	70	84	5.4	9.4	3.1
9	Ş.Ş.	199934	K	34	-	+	-	-	-	26.1	80	102	0.78	110	70	95	4.7	9.9	2.8
10	G.A.	367957	K	36	-	-	-	-	-	20.3	88	100	0.88	110	60	75	2.4	8.1	3.9
11	T.Ö.	022817	K	37	+	-	-	-	-	23.4	73	101	0.72	110	70	82	6.4	9.4	3.2
12	Y.A.	233163	E	39	-	+	+	-	-	32.6	106	106	1.00	110	80	98	5.5	9.6	3.2
13	C.D.	009111	E	40	-	+	+	-	-	21.9	86	99	0.87	120	80	87	6.6	9.8	2.8
14	E.Y.	287482	K	41	-	-	-	-	-	29.0	97	120	0.81	120	80	68	4.4	8.9	3.4
15	N.Y.	347597	K	46	-	+	+	-	-	26.0	99	104	0.95	150	90	63	5.7	9.5	3.6
16	N.Y.	079954	E	47	+	+	+	-	-	26.3	97	111	0.87	120	70	97	10.4	9.5	3.5
17	Ç.H.	178569	E	47	+	+	-	-	-	20.1	71	78	0.91	130	95	118	5.3	9.4	3.3

AKŞ: Açlık kan şekeri (mg/dl), **AntiHT:** Herhangi bir antihipertansif ilaç kullanımı, **A.S.:** Ad-soyad, **ASA:** Asetilsalisilik asit kullanımı, blokeri kullanımı), **Bel:** Bel çevresi (cm), **BKO :** Bel/kalça oranı, **Ca⁺²:** Serum kalsiyum düzeyi (mg/dl), **DKB:** Diyastolik kan basıncı (mmHg), **iPO₄:** Serum fosfat düzeyi, (mg/dl), **Kalça:** Kalça çevresi (cm), **RASB:** Renin anjiyotensin sistem, **SKB:** Sistolik kan basıncı (mmHg), **ÜA:** Serum ürik asit düzeyi (mg/dl), **VKİ:** (Body mass index) vücut kitle indeksi (kg/m²).

Tablo 13 (devamı). Kronik böbrek hastalığı grubunun demografik verileri ile klinik ve laboratuvar bulguları

No	A.S.	Protokol	Cins	Yaş	Sigara	Anti-HT	RASB	ASA	Statin	VKİ	Bel	Kalça	BKO	SKB	DKB	AKŞ	ÜA	Ca ⁺²	iPO ⁻⁴
18	H.Ç.	373284	K	47	-	-	-	-	-	23.8	86	100	0.86	126	80	83	3.3	9.3	2.8
19	E.B.	126016	K	48	-	-	-	-	-	28.1	100	107	0.93	110	70	86	3.2	8.6	3.0
20	S.A.	316632	K	49	-	+	+	-	-	24.0	74	107	0.69	100	60	88	5.9	8.9	3.5
21	N.K.	071116	K	49	-	-	-	-	-	29.6	103	104	0.99	150	100	90	4.8	10.1	2.2
22	Z.B.	289389	K	49	-	+	+	-	-	29.3	93	110	0.85	110	70	80	4.8	9.3	3.9
23	İ.A.	004409	E	49	-	+	-	-	-	30.0	99	108	0.92	128	90	90	4.8	9.4	2.4
24	A.Ö.	036051	E	50	+	+	+	-	-	26.8	97	85	1.14	124	90	79	6.0	9.1	2.7
25	F.D.	330486	K	51	-	+	+	-	-	26.7	84	104	0.81	160	100	95	6.5	9.7	2.9
26	A.K.	301616	K	52	-	-	-	-	-	29.2	98	102	0.96	180	100	93	7.5	8.9	3.4
27	M.B.	342947	E	53	-	+	+	-	-	23.7	96	97	0.99	110	60	85	6.6	9.9	6.5
28	F.A.	358819	K	53	-	+	-	-	-	26.6	97	104	0.93	140	90	72	10.0	8.7	4.1
29	M.K.	373282	K	54	-	-	-	-	-	24.5	90	96	0.94	98	76	72	3.6	9.4	3.0
30	F.S.	045184	K	54	-	-	-	-	-	29.0	90	106	0.85	98	76	91	3.5	8.7	3.7
31	R.D.	271780	E	54	-	+	+	-	+	28.0	103	101	1.02	140	90	87	5.7	9.1	3.9
32	C.M.	350129	K	54	-	+	-	-	+	29.2	84	105	0.80	110	70	106	2.4	9.7	3.3
33	H.T.	257220	K	54	-	+	+	-	-	30.2	102	101	1.01	110	90	66	9.0	9.5	4.3
34	İ.Ö.	369874	E	55	-	-	-	-	-	25.0	97	100	0.97	116	78	88	4.5	8.2	3.7
35	F.Y.	363137	K	55	-	-	-	-	-	22.9	86	100	0.86	140	80	87	3.9	9.3	4.4

AKŞ: Açlık kan şekeri (mg/dl), **AntiHT:** Herhangi bir antihipertansif ilaç kullanımı, **A.S.:** Ad-soyad, **ASA:** Asetilsalisilik asit kullanımı, blokeri kullanımı), **Bel:** Bel çevresi (cm), **BKO :** Bel/kalça oranı, **Ca⁺²:** Serum kalsiyum düzeyi (mg/dl), **DKB:** Diyastolik kan basıncı (mmHg), **iPO₄:** Serum fosfat düzeyi, (mg/dl), **Kalça:** Kalça çevresi (cm), **RASB:** Renin anjiyotensin sistem, **SKB:** Sistolik kan basıncı (mmHg), **ÜA:** Serum ürik asit düzeyi (mg/dl), **VKİ:** (Body mass index) vücut kitle indeksi (kg/m²).

Tablo 13 (devamı). Kronik böbrek hastalığı grubunun demografik verileri ile klinik ve laboratuvar bulguları

No	A.S.	Protokol	Cins	Yaş	Sigara	Anti-HT	RASB	ASA	Statin	VKİ	Bel	Kalça	BKO	SKB	DKB	AKŞ	ÜA	Ca ⁺²	iPO ⁻⁴
36	G.Ç.	077928	K	55	-	-	-	-	-	34.9	110	107	1.03	120	80	84	5.8	9.0	4.2
37	N.Ü.	346369	K	55	-	+	+	-	-	22.9	71	93	0.76	120	75	94	6.7	9.2	3.3
38	E.G.	360911	K	56	-	+	-	-	-	27.2	98	105	0.93	150	100	94	4.7	9.5	4.5
39	H.E.	166465	K	57	-	+	-	-	+	34.8	101	106	0.95	120	70	99	8.6	8.2	3.8
40	S.K.	346325	E	57	+	+	-	-	-	23.7	90	103	0.87	143	76	87	4.4	8.6	4.5
41	K.S.	346620	E	58	-	-	-	-	+	20.4	83	95	0.87	138	92	89	5.9	8.2	6.0
42	N.S.	333659	E	58	+	+	-	-	-	25.4	98	101	0.97	160	85	83	9.0	9.2	3.0
43	Ş.K.	153259	K	58	-	+	+	-	-	26.2	86	104	0.83	150	80	90	5.8	9.1	3.6
44	K.C.	289389	K	58	-	+	-	-	-	32.9	100	120	0.83	150	100	103	7.6	8.6	4.4
45	A.Ç.	292923	E	59	+	+	-	-	-	31.6	109	112	0.97	120	90	102	8.1	8.0	4.3
46	A.E.	021884	E	59	-	+	+	+	+	28.4	98	105	0.93	120	70	98	6.4	9.5	3.0
47	M.O.	029943	E	59	-	+	-	+	-	27.3	100	105	0.95	130	85	80	7.3	9.4	2.5
48	E.T.	355801	K	61	-	+	-	-	-	33.1	133	134	0.99	148	80	116	6.7	8.0	3.7
49	S.T.	089830	K	61	-	+	+	-	+	26.2	95	105	0.90	128	90	97	3.9	9.0	2.7
50	K.Ç.	350214	K	61	-	+	-	-	+	35.0	109	112	0.97	140	100	114	7.7	9.3	3.0
51	F.G.	268522	K	61	-	-	-	-	-	30.6	101	108	0.94	118	92	82	3.9	8.7	3.3
52	A.Ç.	359455	E	62	-	+	+	-	+	27.6	88	90	0.98	140	90	121	8.7	7.6	4.9

AKŞ: Açlık kan şekeri (mg/dl), **AntiHT:** Herhangi bir antihipertansif ilaç kullanımı, **A.S.:** Ad-soyad, **ASA:** Asetilsalisilik asit kullanımı, blokeri kullanımı), **Bel:** Bel çevresi (cm), **BKO :** Bel/kalça oranı, **Ca⁺²:** Serum kalsiyum düzeyi (mg/dl), **DKB:** Diyastolik kan basıncı (mmHg), **iPO₄:** Serum fosfat düzeyi, (mg/dl), **Kalça:** Kalça çevresi (cm), **RASB:** Renin anjiyotensin sistem, **SKB:** Sistolik kan basıncı (mmHg), **ÜA:** Serum ürik asit düzeyi (mg/dl), **VKİ:** (Body mass index) vücut kitle indeksi (kg/m²).

Tablo 13 (devamı). Kronik böbrek hastalığı grubunun demografik verileri ile klinik ve laboratuvar bulguları

No	A.S.	Protokol	Cins	Yaş	Sigara	Anti-HT	RASB	ASA	Statin	VKİ	Bel	Kalça	BKO	SKB	DKB	AKŞ	ÜA	Ca ⁺²	iPO ⁻⁴
53	A.D	315877	E	62	-	+	-	-	-	21.7	87	96	0.91	180	120	94	6.8	9.1	3.4
54	N.G.	199549	E	62	-	+	+	+	-	27.7	93	96	0.97	136	90	84	6.5	9.0	2.6
55	A.T.	300250	E	63	-	+	-	+	-	21.7	85	94	0.90	110	80	93	6.3	8.6	2.8
56	S.B.	029199	K	63	-	+	-	-	-	30.2	98	106	0.92	140	85	97	7.5	8.9	4.5
57	K.O.	111063	K	63	-	+	-	-	-	28.9	88	107	0.82	120	80	91	6.7	8.5	4.5
58	H.O.	165241	E	63	+	+	+	+	+	28.8	102	100	1.02	100	70	70	9.8	9.8	4.9
59	N.Ö.	022277	E	63	-	+	-	-	-	24.2	85	98	0.87	120	70	97	6.1	8.4	3.8
60	M.İ.	080322	E	64	-	+	+	-	+	28.8	100	105	0.95	120	80	101	6.9	8.9	3.1
61	O.T.	331718	E	65	-	-	-	-	-	26.2	98	103	0.95	138	80	103	8.0	8.6	2.8
62	B.Ç.	360603	E	65	-	-	-	-	-	28.7	92	96	0.96	126	78	104	3.2	9.3	3.0
63	S.Ö.	272156	E	65	-	-	-	-	+	32.7	103	103	1.00	140	80	113	7.1	9.3	2.7
64	F.Y.	242015	K	65	-	+	-	-	-	34.0	96	118	0.81	160	80	83	7.5	8.3	3.8
65	V.S.	176358	K	65	-	+	+	-	-	25.0	96	98	0.98	120	80	99	7.8	8.5	3.3

AKŞ: Açlık kan şekeri (mg/dl), **AntiHT:** Herhangi bir antihipertansif ilaç kullanımı, **A.S.:** Ad-soyad, **ASA:** Asetilsalisilik asit kullanımı, blokeri kullanımı), **Bel:** Bel çevresi (cm), **BKO :** Bel/kalça oranı, **Ca⁺²:** Serum kalsiyum düzeyi (mg/dl), **DKB:** Diyastolik kan basıncı (mmHg), **iPO₄:** Serum fosfat düzeyi, (mg/dl), **Kalça:** Kalça çevresi (cm), **RASB:** Renin anjiyotensin sistem, **SKB:** Sistolik kan basıncı (mmHg), **ÜA:** Serum ürik asit düzeyi (mg/dl), **VKİ:** (Body mass index) vücut kitle indeksi (kg/m²).

Tablo 13 (devamı). Kronik böbrek hastalığı grubunun demografik verileri ile klinik ve laboratuvar bulguları

No	PTH	TG	TK	HDL	LDL	sKr	GFR	UAE	UPE	İMK	ADMA	SDMA	Arjinin	NOx	CRP	MDA	TAC	ES	HCY
1	42.8	74	167	49	103	1.2	58.8	25	287	-	0.48	0.78	91.4	161	0.13	-	17.2	35.1	13.8
2	451.7	57	90	39	40	1.5	20.6	35	503	-	0.69	2.26	87.2	164	1.37	7.79	7.5	23.4	17.2
3	90.6	233	168	48	73	1.3	48.2	190	449	-	0.43	0.36	68.7	130	0.32	5.01	11.3	24.9	17.1
4	112.1	224	284	50	189	1.6	34.7	517	1527	0.552	0.66	0.94	188.4	164	-	4.41	11.5	24.9	15.1
5	181.9	172	227	30	163	3.1	20.8	281	945	0.607	0.42	1.12	147.2	145	-	5.87	11.6	17.3	15.7
6	27.8	91	143	39	86	1.3	28.8	1048	1418	0.329	0.72	0.76	111.0	142	0.12	9.17	2.6	17.8	9.3
7	34.7	136	136	47	61	2.0	37.9	284	2371	-	0.72	1.07	129.0	52	1.42	5.23	9.1	31.6	17.6
8	37.2	83	144	50	77	1.0	60.0	16	140	0.335	0.35	0.54	85.6	160	0.95	4.37	17.8	15.2	7.3
9	70.2	49	155	65	81	1.2	58.9	71	268	0.596	0.59	0.46	118.3	150	1.01	11.73	1.3	17.0	23.0
10	20.1	48	200	66	124	0.9	54.6	8	82	-	0.77	0.55	220.7	32	0.42	8.96	18.9	17.8	14.2
11	92.6	98	168	49	99	2.5	29.6	197	343	0.552	0.64	1.09	92.4	121	0.24	5.87	13.2	18.5	15.7
12	78.1	103	146	38	87	2.1	42.8	643	969	0.666	0.62	1.29	139.5	153	0.27	5.23	19.2	16.8	21.2
13	51.3	150	184	48	106	1.2	59.5	114	216	-	0.62	0.78	149.7	-	0.31	8.64	-	-	-
14	73.5	100	123	36	66	3.2	18.9	286	1715	0.752	1.07	2.52	95.0	59	1.87	9.07	16.0	22.0	16.2
15	38.8	169	188	38	116	2.4	19.5	27	148	0.440	0.47	2.07	86.4	131	0.10	-	1.3	25.1	16.4
16	52.1	267	181	67	62	2.7	30.4	826	1224	-	0.57	1.08	96.9	133	0.20	4.16	15.3	21.7	20.0
17	119.9	91	211	63	130	2.3	34.7	850	1418	0.828	0.65	1.19	172.2	149	-	15.15	9.2	24.9	29.6

ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, **CRP:** C-Reaktif proteini (mg/dl), **ES:** E-selektin, **GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı (ml/dk/1.73m²), **Hcy:** Homosistein, **HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein (mg/dl), **İMK:** Karotis intima media kalınlığı (mm), **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein (mg/dl), **MDA:** Malondialdehit, **NOx:** Total nitrit, **PTH:** Parathormon (ng/ml), **SDMA:** Simetrik dimetilarjinin, **sKr:** Serum kreatinin düzeyi (mg/dl), **TAC:** Total antioksidan kapasitesi, **TG:** Trigliserid (mg/dl), **TK:** Total kolesterol (mg/dl), **UAE:** Üriner albumin ekskresyonu (mg/gün), **UPE:** Üriner protein ekskresyonu (mg/gün).

Tablo 13 (devamı). Kronik böbrek hastalığı grubunun demografik verileri ile klinik ve laboratuvar bulguları

No	PTH	TG	TK	HDL	LDL	sKr	GFR	UAE	UPE	İMK	ADMA	SDMA	Arjinin	NOx	CRP	MDA	TAC	ES	Hcy
18	64.5	65	178	81	84	0.9	55.8	12	101	-	0.65	0.67	120.5	90	-	6.61	16.6	33.5	14.3
19	49.0	174	176	44	97	0.9	40.4	23	225	0.660	0.44	0.36	119.9	126	0.22	5.23	19.7	11.8	23.1
20	197.6	52	198	60	128	1.9	39.5	12	122	0.831	0.55	1.13	105.7	141	0.20	9.81	13.4	25.1	16.1
21	203.8	129	169	64	79	1.1	36.7	396	2254	1.052	0.71	0.53	153.3	34	2.49	18.88	13.9	22.6	20.3
22	112.0	209	253	39	172	1.8	30.2	1296	1486	0.759	0.74	0.91	155.0	128	-	4.48	11.9	21.4	21.6
23	19.4	280	214	32	126	1.1	39.3	104	306	-	0.79	0.77	184.1	151	0.27	5.76	15.3	9.7	18.3
24	28.9	121	204	38	142	1.3	52.1	274	368	0.808	0.51	0.69	127.7	-	1.39	5.01	-	-	-
25	66.8	105	205	39	145	1.7	39.2	15	184	-	0.93	0.81	139.2	112	3.22	8.21	19.0	27.2	18.2
26	36.9	116	181	38	120	3.9	15.9	1994	2686	-	0.76	3.02	186.3	167	1.19	5.01	24.4	24.6	19.1
27	50.2	133	158	27	104	2.6	25.6	101	304	0.530	0.49	1.08	128.1	173	0.43	6.93	10.2	16.2	16.6
28	56.5	292	270	58	154	2.3	29.1	284	6059	-	0.81	1.21	152.3	153	0.56	12.37	6.1	24.8	16.6
29	40.6	188	223	45	140	0.9	59.9	10	138	-	0.64	0.54	144.4	-	-	8.32	-	-	-
30	19.5	117	214	51	139	0.8	57.1	21	159	-	0.74	0.51	150.0	-	-	5.44	-	-	-
31	225.9	130	162	34	102	2.1	29.0	1038	1579	0.913	0.79	0.81	13.1	133	1.85	7.04	16.2	22.4	19.0
32	73.1	189	208	30	140	2.0	22.1	142	276	0.831	0.81	1.23	145.2	121	2.07	9.07	10.0	24.6	22.5
33	45.1	210	218	32	143	1.3	37.5	514	1747	0.789	0.99	0.88	112.5	42	1.48	6.83	12.9	22.8	18.8
34	22.4	132	271	56	188	1.3	52.1	9	193	-	0.53	0.48	158.4	132	0.41	7.36	13.4	13.5	9.7
35	31.4	123	145	26	94	2.8	17.9	209	506	0.831	0.67	1.55	137.8	158	-	10.24	4.2	17.5	24.6

ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, **CRP:** C-Reaktif proteini (mg/dl), **ES:** E-selektin, **GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı (ml/dk/1.73m²), **Hcy:** Homosistein, **HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein (mg/dl), **İMK:** Karotis intima media kalınlığı (mm), **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein (mg/dl), **MDA:** Malondialdehit, **NOx:** Total nitrit, **PTH:** Parathormon (ng/ml), **SDMA:** Simetrik dimetilarjinin, **sKr:** Serum kreatinin düzeyi (mg/dl), **TAC:** Total antioksidan kapasitesi, **TG:** Trigliserid (mg/dl), **TK:** Total kolesterol (mg/dl), **UAE:** Üriner albumin ekskresyonu (mg/gün), **UPE:** Üriner protein ekskresyonu (mg/gün).

Tablo 13 (devamı). Kronik böbrek hastalığı grubunun demografik verileri ile klinik ve laboratuvar bulguları

No	PTH	TG	TK	HDL	LDL	sKr	GFR	UAE	UPE	İMK	ADMA	SDMA	Arjinin	NOx	CRP	MDA	TAC	ES	HCY
36	211.4	168	186	30	123	3.5	16.1	867	1374	0.831	0.77	1.72	128.9	42	0.75	9.60	13.0	26.6	19.7
37	141.3	60	193	68	113	1.3	53.9	15	148	0.715	0.87	1.04	131.8	113	0.32	6.83	17.5	24.2	16.0
38	212.8	127	239	51	163	3.0	15.1	1421	2555	-	0.69	1.54	127.2	98	0.99	8.85	17.7	26.1	19.5
39	20.1	280	359	53	250	1.3	35.3	13	1908	0.826	0.55	0.66	182.2	179	0.69	4.69	12.0	22.5	12.9
40	230.5	171	194	47	62	2.7	17.8	1118	7844	-	0.87	1.68	137.8	125	0.62	9.43	9.7	31.3	-
41	46.5	232	548	43	458	3.2	25.3	62	176	0.681	0.57	2.08	204.5	173	-	7.04	18.1	21.9	16.0
42	141.7	96	181	38	124	2.9	16.4	623	2199	1.285	0.61	2.22	108.6	-	4.55	33.60	-	-	-
43	87.4	212	227	31	154	1.7	50.9	24	339	-	0.61	1.01	139.0	94	0.39	7.47	17.0	19.0	18.8
44	192.1	165	199	53	113	2.9	20.5	48	266	0.890	0.74	1.34	136.4	139	0.97	9.28	11.7	13.6	15.1
45	172.2	172	155	22	99	4.1	17.0	196	4689	0.840	0.55	1.54	122.9	102	0.61	10.24	10.5	18.3	14.4
46	47.9	304	202	19	172	1.2	59.1	9	87	0.588	0.75	0.68	214.6	-	0.50	6.29	-	-	-
47	52.6	183	190	41	113	2.4	29.7	1301	2882	0.759	0.91	1.71	113.1	151	2.53	22.51	15.7	23.9	25.5
48	183.0	184	269	46	187	2.3	22.3	378	1691	0.831	0.55	1.15	143.0	163	0.26	4.44	9.0	7.5	16.4
49	39.1	83	278	61	201	0.8	58.0	15	140	-	0.69	0.58	216.1	-	0.42	5.33	-	-	-
50	74.2	159	264	72	160	1.5	30.2	22	211	0.666	0.75	0.90	167.8	114	1.22	8.11	4.5	19.5	19.0
51	75.0	99	248	53	175	1.5	28.7	56	257	-	0.96	0.93	129.2	165	-	7.25	18.7	7.9	15.8
52	45.5	170	241	73	134	1.2	50.2	16	576	-	0.46	1.27	128.8	158	0.33	7.47	15.8	15.5	22.8

ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, **CRP:** C-Reaktif proteini (mg/dl), **ES:** E-selektin, **GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı (ml/dk/1.73m²), **Hcy:** Homosistein, **HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein (mg/dl), **İMK:** Karotis intima media kalınlığı (mm), **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein (mg/dl), **MDA:** Malondialdehit, **NOx:** Total nitrit, **PTH:** Parathormon (ng/ml), **SDMA:** Simetrik dimetilarjinin, **sKr:** Serum kreatinin düzeyi (mg/dl), **TAC:** Total antioksidan kapasitesi, **TG:** Trigliserid (mg/dl), **TK:** Total kolesterol (mg/dl), **UAE :** Üriner albumin ekskresyonu (mg/gün), **UPE:** Üriner protein ekskresyonu (mg/gün).

Tablo 13 (devamı) Kronik böbrek hastalığı grubunun demografik verileri ile klinik ve laboratuvar bulguları

No	PTH	TG	TK	HDL	LDL	sKr	GFR	UAE	UPE	İMK	ADMA	SDMA	Arjinin	NOx	CRP	MDA	TAC	ES	HCY
53	93.3	169	186	44	108	2.2	31.3	430	1289	0.994	0.63	1.59	226.8	111	1.92	26.67	10.7	26.6	15.3
54	52.9	135	169	32	110	2.5	24.6	725	1085	1.260	0.97	0.84	111.2	176	0.34	4.59	7.1	21.8	18.6
55	103.1	81	202	41	145	1.8	23.9	106	319	-	0.35	0.85	117.9	132	0.26	5.65	8.6	9.8	14.5
56	345.5	110	206	32	152	2.0	26.4	549	828	0.833	0.59	1.26	100.2	127	0.70	6.19	8.7	17.2	10.5
57	265.1	210	253	39	172	3.5	17.2	50	245	0.767	0.72	1.09	132.1	70	0.17	6.93	13.0	15.3	11.0
58	24.6	722	266	28	94	3.6	20.2	108	255	1.037	0.78	0.81	142.6	97	1.09	13.12	13.5	14.7	17.7
59	169.5	113	126	36	68	2.8	19.2	15	167	0.800	0.90	2.18	172.0	125	0.32	9.60	10.9	22.0	17.4
60	163.0	112	234	56	156	1.8	41.5	945	1361	0.771	0.48	1.02	104.6	145	0.25	5.87	17.2	26.5	11.1
61	86.8	97	152	32	100	2.5	28.0	949	1248	0.748	0.51	1.03	130.4	118	1.14	8.75	15.9	17.3	25.6
62	69.4	88	210	57	135	1.1	57.3	9	86	1.037	0.57	0.61	147.7	-	0.37	7.15	-	-	-
63	37.3	155	172	44	98	1.5	49.6	767	1676	0.911	0.76	1.05	158.4	158	1.15	10.70	16.5	26.1	19.2
64	93.0	111	205	65	118	1.4	29.2	18	174	-	0.57	0.97	119.4	129	0.63	5.87	5.6	18.1	17.7
65	200.8	159	151	38	81	1.3	55.1	13	122	.-	0.72	0.69	124.6	103	0.45	5.55	18.1	30.0	30.6

ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, **CRP:** C-Reaktif proteini (mg/dl), **ES:** E-selektin, **GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı (ml/dk/1.73m²), **Hcy:** Homosistein, **HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein (mg/dl), **İMK:** Karotis intima media kalınlığı (mm), **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein (mg/dl), **MDA:** Malondialdehit, **NOx:** Total nitrit, **PTH:** Parathormon (ng/ml), **SDMA:** Simetrik dimetilarjinin, **sKr:** Serum kreatinin düzeyi (mg/dl), **TAC:** Total antioksidan kapasitesi, **TG:** Trigliserid (mg/dl), **TK:** Total kolesterol (mg/dl), **UAE:** Üriner albumin ekskresyonu (mg/gün), **UPE:** Üriner protein ekskresyonu (mg/gün).

TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı, dünya genelinde yaygınlığı giderek artan, morbidite, mortalite ve tedavi maliyeti oldukça yüksek, önemli bir halk sağlığı sorunudur (33,82). Evre 5 KBH olan bireylerde, toplumun geneline göre mortalite yaklaşık 600 kat yüksek bulunmuştur (59). Mortalite oranlarındaki bu yükseklik sadece ileri evre böbrek hastalığına özgü değildir. Hafif-orta evredeki kronik böbrek hastaları dahi böbrek hastalığının ilerlemesi ve diyaliz tedavisinin zorunlu hale gelmesi şansızlığından çok daha büyük oranda, bu süreçte yaşamlarını kaybetme riski ile karşı karşıyadır (83,84). Keith ve ark (84), 27.998 kronik böbrek hastasını izledikleri çalışmalarında evre 2, 3 ve 4 KBH olan olgularında, beş yıllık gözlem süresi boyunca diyaliz zorunluluğu gelişmesinin sırasıyla % 1.1, % 1.3 ve % 19.9 oranında, buna karşın mortalitenin % 19.5, % 24.3 ve % 45.7 oranında gerçekleştiğini göstermişlerdir. Kronik böbrek hastalığı olanlardaki artmış morbi-mortalitenin en önemli nedeni olarak atero-arterioloskleroza bağlı gelişen kardiyο-serebro-vasküler hastalıklardır (3,7,83,85,86). Kronik böbrek hastalığı olanlarda kardiovasküler olaylar sonrasındaki mortalite riski de böbrek hastalığı olmayanlara göre oldukça yüksektir. Kronik böbrek hastalığı olmayanlara göre, olanlarda miyokard infarktüsü sonrası mortalite riski % 50 artmış bulunmuştur (51).

Çalışmamızda, DM dışındaki nedenlere bağlı olarak böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmiş, bilinen kardiyο-serebro-vasküler hastalık öyküsü olmayan, yaş ortalamaları 50 yıl olan 3.-4. evre KBH bulunan hastalarımızda, karotis arter İMK'nın, yaş ve cins dağılımı benzer olan sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı artmış bulunması aterosklerotik hastalık gelişiminin göstergesi olarak değerlendirilmiştir (77,87-89). Ortalama GFR değerleri 45 ml/dk/1.73 m² olan evre 3 hastalarımızda dahi İMK'nın sağlıklı kontrol grubundan anlamlı

yüksek bulunması (Şekil 5) ateroskleroz gelişiminin böbrek hastalığının erken evrelerinden itibaren başladığını göstermektedir (90). Hastalarımızın % 63'ünde İMK ölçümünün, vasküler hastalık morbidite-mortalite riski açısından eşik değer olarak öne sürülen 0.750 mm' den büyük olması, henüz 50 yaş civarında, diyabetik olmayan, hafif-orta evredeki hastalarımız açısından morbidite-mortalite riskinin ne kadar yüksek olduğunu ortaya koymuştur (83,91-94).

Ultrasonografik yöntemle ölçülen karotis arter İMK, epidemiyolojik, klinik ve gözlemsel araştırmalar da ateroskleroz varlığı ve yaygınlığını değerlendirmede kullanılan ucuz, kolay uygulanan, tekrarlanabilir, non-invazif bir gösterge olarak değerlendirilmektedir (76,77,88). Otopsi çalışmalarında karotis arter ve koroner aterosklerozu arasında yakın histolojik ilişki saptanmıştır (87). Koroner anjiyografi arteryel lümendeki lezyonlar hakkında bilgi sağlamakta, buna karşın karotis arter İMK kalınlık ölçümü ile ateroskleroz gelişimi, henüz anatomik darlığın oluşmadığı ve bozukluğun sadece damar duvarı ile sınırlı olduğu erken evrede dahi değerlendirebilmektedir. Aynı gözlemci tarafından farklı zamanlarda ve farklı gözlemciler tarafından yapılan değerlendirmelerde İMK ölçüm farklılıklarının oldukça düşük olması ateroskleroz risk göstergesi olarak güvenilirliğini artırmaktadır (95). Hodis ve ark (83) koroner arter by-pass operasyonu geçirmiş hastalarında karotis arter İMK'deki her 0.130 mm'lik artışın miyokard infarktüsü, koroner ölüm ve herhangi bir koroner olay gelişim riskini 1.4 kat arttırdığı, İMK'ndaki her 0.03 mm/yıl artışın ise koroner olay riskini 3.1, infarktüs geçirme veya koroner ölüm riskini 2.2 kat arttırdığını göstermişlerdir. Benzer şekilde, Kuopio İskemik Kalp Hastalığı Risk Faktör Çalışmasında, karotis arter İMK'deki her 0.100 mm'lik artışın akut miyokard infarktüsü gelişim riskini % 11 artırdığı gösterilmiştir (96). Son dönem böbrek hastalığı nedeni ile diyaliz tedavisi gören hastalarda da karotis arter İMK'nın kardiovasküler mortalitenin bağımsız göstergesi olduğu belirlenmiştir (93,94).

Kronik böbrek hastalarındaki artmış kardiovasküler morbidite-mortalitenin azaltılabilmesi ancak ateroskleroz gelişiminde tetikleyici faktörlerin neler olduğunun tam olarak ortaya çıkarılması ve bu faktörlere yönelik düzenleyici girişimlerin mümkün olan en erken dönemde uygulanması ile sağlanabilir. Kronik böbrek hastalarında, artmış aterosklerotik hastalık riskine katkıda bulunan faktörler ile ilgili çalışmalar büyük ölçüde kronik böbrek hasta popülasyonunun oldukça küçük bir kısmını oluşturan, hemodiyaliz tedavisi uygulanmakta olan hastalarla gerçekleştirilmiş, hafif-orta evre hastalardaki çalışmalar oldukça sınırlı sayıda kalmıştır (11,97). Bu çalışmalarda üremide artmış ateroskleroz gelişiminin nedeni tam olarak aydınlatılamamış, Framingham çalışması örneği

ve diğer epidemiyolojik çalışmalarda ortaya konmuş olan geleneksel ateroskleroz risk faktörleri varlığının (hasta yaşı, kan basıncı artışı, DM, dislipidemi, obezite) KBH'deki artmış aterojenisite ve aterojenik hastalıklara bağlı yüksek morbidite-mortalite hızını tam olarak açıklayamadığı görülmüştür (3,7,9,11,31,98). Hasta grubumuzda, hasta yaşı, SKB, DKB, sigara içimi, bel/kalça oranı, AKŞ, ürik asit, TK/HDL oranı, TG düzeyi gibi geleneksel risk faktörlerinin İMK (ateroskleroz gelişimi) üzerine ortak birleşik etkilerini değerlendirildiğimizde tüm bu geleneksel ateroskleroz risk faktörlerinin hastalarımızdaki İMK artışına % 41.8 oranında katkıda bulunduğunu saptadık. Bulgularımız, üremide artmış ateroskleroz gelişim ve buna bağlı morbi-mortalitenin sadece geleneksel risk faktörleri ile açıklanamayacağı yönündeki bulgularla uyumludur (3,7,9,11,31,98). Çalışmamızda, ateroskleroz risk faktörlerinin teker teker aterosklerotik hastalık gelişimine etkileri incelendiğinde karotis arter İMK, anlamlılık sırasına göre hasta yaşı, MDA ve CRP düzeyleri, SKB, bel/kalça oranı, homosistein, DKB, ADMA ve UPE düzeyi ile pozitif, NOx/sKr oranı ile negatif doğrusal ilişkili bulundu. Ateroskleroz risk faktörleri ile İMK arasındaki nedensellik ilişkisi araştırıldığında ise tek değişkenli analizlerde geleneksel risk faktörlerinden hasta yaşı, SKB ve DKB değeri ve bel/kalça oranının, yeni ve üremiye özgü risk faktörlerinden ADMA, NOx/sKr oranı, CRP, MDA ve homosistein düzeylerinin İMK artışı ile nedensellik ilişkisi gösterdiğini saptadık. Bu faktörlerin yanı sıra İMK ile geleneksel risk faktörlerinden sigara içimi ve VKİ değerinin, yeni-üremiye özgü ateroskleroz risk faktörlerinden GFR, UPE ve PTH değerlerinin ise anlamlılık sınırında pozitif ilişkili olduğunu gördük. Karotis arter İMK, dolayısı ile ateroskleroz gelişimi üzerine bağımsız etkisi olan faktör(leri) ortaya çıkartabilmek için uyguladığımız çok değişkenli regresyon analizinde ise sadece hasta yaşı ve plazma ADMA düzeylerinin bağımsız etkili faktörler olduklarını saptadık. Hastalarımızda, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunan ADMA düzeylerindeki her 1 µmol/L artışın diğer tüm faktörlerin etkisi dışlandığında dahi İMK'yi 0.393 mm artırdığını gözledik.

Asimetrik dimetilarjinin proteinlerin metabolizması sırasında doğal olarak oluşan bir aminoasittir (99). Biyokimyacılar tarafından uzun süredir tanınıyor olmasına karşın ilk kez 1992 yılında Vallance ve ark.(100) SDBH olan bireylerde ADMA düzeyinin arttığını ve NO üretiminde bozukluğu yol açarak kan basıncı artışına yol açabileceğini öne sürmüşlerdir. Daha sonraki dönemde, deneysel çalışmalarda, ADMA'nın NO üretimini belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir (101). Vazodilatatör, monosit adezyonu-trombosit agregasyonu, düz kas hücresi proliferasyonunu azaltıcı özellikleri ile güçlü anti-aterojenik

molekül olan NO, NOS enzimi aracılığı ile L-arjinden üretilmektedir. (102-104). NO prekürsörü olan L-arjinin ile NOS enzimine bağlanmak için yarışın doğal L-arjinin analogu ADMA en önemli endojen NOS inhibitörüdür (100, 105). ADMA ayrıca katyonik aminoasit taşıyıcı-2B ile L-arjinin'in hücre içine taşınımını da engelleyerek de NO üretimini dolayısı ile biyoyararlılığını azaltır (106). NO üretim-biyoyararlılığının azaldığı her durumda ateroskleroz sürecinin başlatıcısı olan endotel disfonksiyonu ortaya çıkar (107).

Deneysel çalışmalarda kobaylara ADMA infuzyonunun kan basıncı artışına yol açtığı (100), rat mezenterik arteriollerinde bazal çapa göre % 68 kontraksiyona yol açtığı ve kan akımını %44 azalttığı, (108) ve uzun süreli (4 hafta) ADMA uygulamasının farelerde belirgin koroner mikrovasküler lezyon gelişimine yol açtığı gösterilmiştir (109). Sağlıklı gönüllülere ADMA uygulanmasının (8 µmol) ön kon kan akımını % 28 azalttığı (100), ≥ 3 mg/kg uygulama ile renal kan akımının azaldığı ve sistemik vasküler direncin %11 arttığı bildirilmiştir (110). Kielstein ve ark. (111), NO üretimini baskılayacak dozda sistemik uygulama ile renin anjiotensin sistemi veya sempatik sisteme ait bulgulara hiçbir değişiklik olmaksızın renal vasküler direncin arttığını, renal plazma akımı ve idrar sodyum atılımının belirgin azaldığını göstermişlerdir.

İlk kez 1974 yılında Lindner ve ark. (112) tarafından dikkat çekilen ve henüz oluşum mekanizmasında etkili faktörler tam olarak belirlenememiş olan diyaliz tedavisi gören KBH olgularındaki artmış ateroskleroz gelişimi ve artmış morbidite ve mortalitenin nedeninin NO inhibitörü ADMA olabileceği yönündeki düşünce, Kielstein ve ark.(113) 1999'daki çalışmaları sonrası ilgi görmeye başlamıştır. Bu çalışmada, açık aterosklerotik hastalığı olan hemodiyaliz hastalarında ADMA düzeyinin aterosklerotik hastalığı olmayanlara göre anlamlı yüksek olduğu 7.31 ± 0.70 'e karşılık 3.95 ± 0.52 µmol/L; $p < 0.05$) bildirilmiştir (113). Bu tarihten sonra gerçekleştirilen az sayıdaki çalışmada diyaliz tedavisi gören ağır böbrek yetmezlikli olgularda (22,114), daha sınırlı sayıda araştırma da ise diyaliz öncesi evredeki KBH olgularında plazma ADMA düzeyleri ile ateroskleroz ve morbidite-mortalite ilişkisi araştırılmıştır (24). Zoccali ve ark. (114), SDBH nedeni ile diyaliz tedavisi görmekte olan hastalarında ADMA konsantrasyonunun sağlıklı bireylere göre 3 kat yüksek ve ADMA düzeyleri 75. persantilin üzerinde olan hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler olay gelişim riski ve mortalitenin belirgin yüksek olduğunu, her 1 µmol/L ADMA artışının tüm nedenlere bağlı mortaliteyi % 26 artırdığını saptamışlardır. Aynı grup daha sonra, diyaliz tedavisi gören 225 olgularından oluşan

hastalarında hasta yaşının ardından İMK'nin en güçlü ve diğer tüm risk faktörlerinden bağımsız belirleyicisinin ADMA olduğunu göstermişlerdir (114). Böylelikle sağlıklı bireylerde varlığı daha önce gösterilmiş olan ADMA- İMK arasındaki güçlü-bağımsız ilişkinin diyaliz tedavisi görmekte olan hastalar içinde geçerli olduğu anlaşılmıştır (115). Nanayakkara ve ark. (24), GFR değeri 15-70 ml/dk/1.73 m² aralığında değişen, diyabet dışındaki etiyolojik nedenlere bağlı KBH gelişmiş olgularında İMK artışının bağımsız belirleyicilerinin ADMA düzeyi, hasta yaşı ve ortalama arteriyel basınç artışı olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada, 1 µmol/L ADMA artışının İMK'yi 0.445 mm artırdığı saptanmıştır. Hodis ve ark. (83) tarafından koroner arter by-pass cerrahisi operasyonu geçirmiş hastalar için bildirdikleri karotis arter İMK'deki her 0.13 mm artışın miyokard infarktüsü, koroner ölüm veya herhangi bir kardiyovasküler olay gelişimini 1.4 kat artırdığı bulgusu göz önüne alındığında, ADMA'nın KBH'deki hızlanmış ateroskleroz ve buna bağlı yüksek morbidite-mortalite gelişimindeki önemi daha iyi anlaşılmaktadır. Plazma ADMA düzeyleri aterosklerotik hastalık gelişimi ve buna bağlı morbidite-mortalite artışı dışında renal hastalık progresyonu ile de ilgili bulunmuştur (116,117). Fliser ve ark. (116), hafif-orta evre KBH olan hastalarda ADMA'nın serum kreatinin değerlerinden sonra renal hastalık progresyonunun en güçlü belirleyicisi olduğunu, her 0.1 µmol/L ADMA artışının renal hastalık progresyonunu 1.47 kat artırdığını ortaya koymuşlardır. Ravani ve ark. (117), GFR değerleri 8-77 ml/dk/1.73m² arasında değişen hasta grubunda ADMA düzeylerinin SDBH gelişimi ve mortalite gelişiminin bağımsız göstergesi olduğunu ve 0.1 µmol/L ADMA artışının SDBH gelişimi ve ölüm riskini yaklaşık % 20 oranında artırdığını göstermişlerdir.

Kronik böbrek hastalığında ADMA'nın birikim mekanizması açık değildir. Protein metil transferaz enzimleri tarafından protein metilasyonu sırasında ADMA'ya benzer şekilde oluşan ve biyolojik olarak inaktif kabul edilen stereoizomeri SDMA'dan farklı olarak, ADMA'nın, direkt renal atılımının düşük olduğu gösterilmiştir (118). Çalışmamızda da, SDMA ile serum kreatinin değeri arasında ileri derece anlamlı pozitif, GFR arasında ileri derecede anlamlı negatif ilişki saptanmasına karşın, ADMA ile bu iki renal fonksiyon göstergesi arasında ilişki saptanmaması, hastalarımızdaki ADMA artışının primer sorumlusunun glomerüler filtrasyonundaki azalma olamayacağını düşündürmüştür. Bizim bulgumuza benzer şekilde, henüz GFR değerlerinin normal olduğu inülin klirensi ölçümleri ile gösterilen yeni başlamış böbrek hastalığı olgularında dahi ADMA'nın artmış olduğu gösterilmiştir (24). Kronik böbrek hastalarındaki artmış ADMA düzeylerinden, üremide

artmış protein katabolizması, ADMA sentezinden sorumlu PRMT'nin baskı stresi veya artmış okside lipoproteinler tarafından aktivasyonu ve/veya ADMA yıkılımından sorumlu enzim olan DDAH'nin hiperlipidemi, hiperglisemi, sigara içimi, hiperhomosisteinemi, inflamasyon, oksidatif stres artışı ile baskılanmasının sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (68,119-122). Bizim çalışmamızda, hasta grubumuzdaki artmış ADMA düzeyleri, inflamasyon göstergesi olan CRP, oksidatif stres artışı göstergesi olan lipid peroksidasyon ürünü MDA ve homosistein ile pozitif doğrusal ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, nedensellik ilişkilerinin değerlendirilmesinde çok değişkenli analizde serum CRP düzeyinin diğer tüm etkili faktörlerden bağımsız olarak plazma ADMA artışının belirleyicisi olduğu CRP deki her 1 mg/dl artışın ADMA düzeyinde 0.102 $\mu\text{mol/L}$ artışa yol açtığını saptadık. Bu durum hastalarımızdaki ADMA artışından oksidatif stres ve özellikle de inflamasyon artışına bağlı gelişen DDAH inhibisyonunun sorumlu olabileceğini düşündürmüştür (7,51,68,123). Böbrekler DDAH enzimlerinin en zengin kaynaklarından biridir (122). İnflamasyon ve oksidatif stres artışı dışında böbrek yetmezliğine bağlı renal parankim kaybı da DDAH enzim miktar/aktivitesini azaltarak ADMA artışına katkıda bulunmuş olmalıdır. Öte yandan, çalışmamızda homosistein düzeyi ile ADMA arasında pozitif doğrusal ilişki saptanması ADMA artışında homosisteininde rolü olabileceğini düşündürmüştür. Homosistein üretimi ile ADMA oluşum süreci ilişkilidir. Homosistein üretimi sırasında gerçekleşen, metiyonin de-metilasyonundan ortaya çıkan metil gruplarının, protein metilasyonu dolayısı ile ADMA sentezi için kullanılıyor olabileceği öne sürülmüştür (124). Ayrıca hasta grubumuzda, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde artmış bulunan homosistein, oksidatif stres artışına yola açarak, sonuçta gelişen DDAH inhibisyonu yolu ile de hastalarımızda gözlediğimiz belirgin ADMA artışına katkıda bulunmuş olabilir (125).

Güçlü anti-aterojenik molekül olan NO labil bir nitroz bileşiğidir (102-104,126,127). Yarılanma ömrü 0.1 sn'den kısa ve serum ve plazma düzeyi bazal şartlarda ölçülemeyecek kadar düşüktür (127). Nitrik oksit hızla stabil bileşikler olan nitrit ve nitrata metabolize olur. Bu nedenle, biyolojik sıvılardaki nitrit/nitrat konsantrasyonlarının ölçülmesi NOS aktivitesi/NO biyoyararlılığı açısından indirekt bilgi sağlar (128). Çalışmamızda NOS aktivite/NO biyoyararlılığı total nitrit düzeyleri ölçülerek araştırılmıştır. Ancak, kronik böbrek yetmezliği durumunda, renal fonksiyon bozukluğuna bağlı nitrat ve nitrit birikimi, NOS aktivitesinden bağımsız olarak total nitrit artışına katkıda bulunabilir. Bu nedenle, değerlendirme yaparken böbrek fonksiyon bozukluğunun etkisini ortadan kaldırmak için total nitrit düzeyinin serum kreatinine oranı hesaplayarak kullandık (129). Hasta grubumuzda

NOx/sKr oranının sağlıklı kontrol grubundan, evre 4 hastalarda da evre 3 hastalardan anlamlı yüksek bulunması, hasta grubumuzda renal fonksiyon bozukluğunun derecesi ile ilişkili NO biyoyararlılık azalmasının varlığını, hasta grubunda NOx/sKr oranının İMK ile negatif doğrusal ilişki göstermesi NO biyoyararlılığının ateroskleroz gelişimindeki önemli yerini, ADMA düzeyi ile NOx/sKr arasındaki negatif ilişki ise ADMA artışının NO biyoyararlılığını azaltmadaki yerini ortaya koymuştur (107,108,111). Ateroskleroz sürecinde etkili kan basıncı artışı, dislipidemi, anemi, oksidatif stres, inflamasyon gibi geleneksel olan/olmayan risk faktörlerinin NO biyoyararlılığını azaltarak ateroskleroz sürecinin başlatıcısı olan endotel disfonksiyonuna yol açtıkları gösterilmiştir (102-104,130). Bu nedenle ADMA'nın diğer tüm risk faktörleri ile ateroskleroz gelişiminin ilk basamağı olan endotel disfonksiyonu gelişimi arasındaki köprü olabileceği öne sürülmüştür (69,107). Çalışmamızda, hasta yaşı dışında sadece plazma ADMA düzeyinin İMK'nın bağımsız belirleyici olarak saptanması bu görüşü desteklemektedir.

Asimetrik dimetilarjinin ile ateroskleroz, kardiyovasküler morbidite-mortalite ilişkisinde NO aktivite azalması temel rolü oynuyor görünmektedir. Plazma ADMA konsantrasyonunun arttığı durumlarda, NO aktivite azalmasına bağlı gelişen endotel disfonksiyonu, periferik vasküler direnç artışı sonucu gelişen kan basıncı artışı-renal perfüzyon bozukluğu, renal perfüzyon bozukluğuna bağlı tuz duyarlılığı ve kardiyak disfonksiyonun önemli rol oynadığı gösterilmiştir (69,110,111,113,117). Ancak çalışmamızda, plazma ADMA düzeylerinin İMK ile diğer tüm faktörlerden, bu arada özellikle de NOS (NOx/sKr) aktivitesinden bağımsız ilişki göstermesi, ADMA'nın NOS inhibisyonu dışındaki mekanizmalarla da ateroskleroz gelişimine katkıda bulunuyor olabileceğini düşündürmüştür. Hafif-orta evre KBH'si bulunan, diyabet dışı etiyolojik nedenlere KBH gelişmiş olgularda, ADMA düzeylerinin, ateroskleroz sürecinde yer alan lökosit-endotel hücre adezyonunda görevli VCAM-1 düzeyleri ile pozitif doğrusal ilişkili olduğu gösterilmiştir (24). Dolaşımdaki lökositlerin endotele adezyonu ve subepitelyal bölgeye migrasyonu ateroskleroz sürecinin başlaması ve ilerlemesi açısından en önemli basamaklardan biridir (131). Lökositlerin endotel hücrelerine adezyon ve bunu takip eden migrasyonları, büyük ölçüde, çeşitli inflamatuvar uyarılar sonucu endotel hücre membranına eksprese olan hücre adezyon moleküllerince yürütülür (132). Çalışmamızda da plazma ADMA düzeyi ile en güçlü pozitif doğrusal ilişkiyi bir diğer hücre adezyon molekülü olan E- selektin'in gösterdiğini saptadık. Bu durum, ADMA ateroskleroz gelişimi ilişkisinde NO aktivite azalmasının yanı sıra ADMA etkisi ile gelişen lökosit adezyon moleküllerinin up-

regülasyonunun da katkısı olabileceğini düşündürmüştür (24). Öte yandan Suda ve ark. (111) kronik ADMA infüzyonunun, genetik olarak eNOS nakavt olan/olmayan ratlarda benzer koroner mikrovasküler hastalık gelişimine yol açtığını, kronik ADMA uygulamasının perivasküler ACE ekspresyonunu, kardiyak süperoksit üretimini arttırdığını göstermişlerdir. Bu durumda, hastalarımızda ADMA'nın NO aktivite azaltıcı etkisinden bağımsız olarak, yol açtığı lokal ACE aktivasyonu-T1 reseptör aktivasyonu ve oksidatif stres artışı ile de İMK artışına katkıda bulunmuş olacağı düşünülebilir.

Özetle, çalışmamızda görece genç yaştaki, diyabet dışı etiyolojilere bağlı böbrek hastalığı gelişmiş, açık kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan, evre 3-4 kronik böbrek hastalığı bulunan olgularımızda, karotis arter İMK'deki belirgin artışla erken dönemde ateroskleroz geliştiğini; hastalarımızın büyük bölümünde (% 63) İMK'nin vasküler hastalık ve morbidite-mortalite riski açısından sınır olan 0.750 mm'yi aştığını saptadık. Hastalarımızda saptadığımız karotis arter İMK artışına, geleneksel ateroskleroz risk faktörlerinin sadece % 42 oranında katkı yaptığını belirledik. Hastalarımızda gözlediğimiz İMK artışında ADMA artışının önemli etken olduğunu, tüm faktörler arasında sadece hasta yaşı ve plazma ADMA artışının ateroskleroz gelişiminin bağımsız belirleyicileri olduğunu saptadık. Hastalarımızdaki plazma ADMA konsantrasyon artışından, öncelikle inflamasyon artışı ile ilişkili gelişen yıkılım azlığının sorumlu olabileceğini belirledik. Bulgularımız, hastalarımızda aterosklerozun bağımsız ve değiştirilebilir tek göstergesi olarak ortaya çıkan plazma ADMA düzeylerini azaltmaya yönelik tedavilerin geliştirilerek, erken dönemde uygulanabilmesi durumunda, KBH'de gözlenen erken ve hızlı ateroskleroz gelişiminin ve yüksek morbidite-mortalitenin azaltılabileceğini düşündürmüştür.

SONUÇLAR

Kesitsel ve kontrollü olarak gerçekleştirilen bu çalışmaya, yaşları 31-64 yıl, GFR değerleri 90-147 ml/dk/1.73m² arasında değişen 19'u kadın, 13'ü erkek toplam 32 sağlıklı birey ile yaşları 20-65 yıl, GFR değerleri 15-60 ml/dk/1.73 m² arasında değişen, diyabet dışındaki etiyolojik nedenlere bağlı böbrek hasarı gelişmiş olan 38'ü kadın, 27'si erkek toplam 65 hafif-orta dereceli (evre 3-4) KBH olan olgu alındı. Sağlıklı kontrol ve kronik böbrek yetmezliği grubunda ateroskleroz göstergesi olan karotis arter İMK ölçülerek, KBH varlığının ateroskleroz gelişimine etkisi, KBH'nin ateroskleroz gelişiminde etkili faktörler ve ADMA'nın ateroskleroz gelişimindeki yeri araştırıldı.

1. Sağlıklı kontrol grubu ve KBH'li hasta grubu arasında yaş, cins dağılımı ve sigara içim oranı arasında anlamlı farklılık olmamasına karşın, KBH popülasyonuna göre görece genç, diyabetik olmayan, 3.-4. evre KBH'li olgularımızda, karotis arter İMK'de anlamlı artışla belirlenen aterosklerotik hastalık varlığı saptandı.

2. Hasta grubumuzda, karotis arter İMK'nin hastaların % 63 ünde vasküler hastalık riski artışı için eşik değer kabul edilen 0.750 mm'nin üzerinde olduğu görüldü. Bu durum, görece genç, diyabetik olmayan, 3.-4. evre kronik böbrek hastalarından oluşan hasta grubumuzun aterosklerotik hastalıklara bağlı morbiidite-mortalite açısından yüksek risk altında olduğunu, KBH'li olgularımızda aterosklerozun hastalığın erken evrelerinde ve yaygın olarak ortaya çıkmış olduğunu gösterdi.

3. Sigara içimi, hasta yaşı, SKB, DKB, AKŞ, TG, ürik asit düzeyleri, TK/HDL oranı gibi geleneksel ateroskleroz risk faktörlerinin hastalarımızdaki İMK artışının yaklaşık % 42 sinden

sorumlu olduğu, bu önemli bir katkı olmakla birlikte, kronik böbrek yetmezliğindeki hızlanmış aterosklerozun sadece geleneksel risk faktörleri ile açıklanamayacağı saptandı.

4. Tek değişkenli analizlerde geleneksel ateroskleroz risk faktörleri arasında hasta yaşı, SKB, DKB, bel/kalça oranının, geleneksel olmayan ateroskleroz risk faktörlerinden ADMA düzeyleri, NOx/sKr oranı, inflamasyon göstergesi olan CRP, lipid peroksidasyon ürünü olan MDA ve homosistein düzeylerindeki artışların İMK artışı ile nedensellik ilişkisi gösterdiği, ancak çok değişkenli (İMK artışı ile ilişkili tüm faktörler düzenlendikten sonra) yapılan analizde sadece hasta yaşı ve ADMA düzeylerinin İMK'nin bağımsız belirleyicileri olduğu görüldü.

5. Diğer tüm faktörlerden bağımsız olarak hasta yaşındaki her 1 yıllık artışın karotis arter İMK'yi 0.011 mm artırdığı saptandı.

6. Diğer tüm faktörlerden bağımsız olarak, plazma ADMA düzeyindeki her 1 µmol/L artışın, karotis arter İMK'yi 0.336 mm artırdığı saptandı.

7. Plazma ADMA düzeyleri ile CRP, homosistein, E-selektin, ve MDA pozitif doğrusal düzeyleri ilişkili bulundu. Çok değişkenli analizde, sadece serum CRP artışının ADMA düzeylerinin bağımsız belirleyicisi olduğu, CRP düzeyindeki her 1 mg/dl artışın plazma ADMA düzeyini 0.100 µmol/L artırdığı saptandı. Bu bulgu, hastalarımızdaki ADMA artışından GFR azalmasından çok, inflamasyon etkisi ile gelişen DDAH enzim aktivite azalmasının sorumlu olabileceğini düşündürdü.

8. ADMA düzeylerinin, böbrek yetmezlikli olgularda NOS aktivitesini değerlendirmekte kullanılan, NOx/sKr oranı ile negatif doğrusal ilişkili olması, ADMA'nın ateroskleroz hızlandırıcı etkisinde NO biyoyararlılık azalmasının etkisini düşündürmekle birlikte; ADMA düzeylerinin tüm diğer faktörlerden bu arada NOS aktivite göstergesi olan NOx/sKr oranından bağımsız İMK belirleyicisi olduğunun saptanmış olması, ADMA'nın NOS inhibisyonu dışı mekanizmalarda aterosklerozu hızlandırmış olabileceğini düşündürdü.

9. Genel KBH popülasyonuna göre yaş ortalaması genç, diyabetik olmayan, 3.-4. evre hastalarımızda dahi yaygın ateroskleroz varlığı anti-aterosklerotik önlem ve tedavilerin KBH'nin mümkün olan en erken döneminde başlatılması gerektiğini ortaya koydu.

10. Kronik böbrek yetmezlikli hastalardaki artmış ateroskleroz ve buna bağlı gelişmesi olası kardiyo-serebro-vasküler kaynaklı morbidite-mortaliteyi azaltabilmenin, geleneksel ateroskleroz risk faktörlerini düzeltici etkili yaşam biçimi değişiklikleri, farmakolojik

tedavilerin yanı sıra İMK artışının bağımsız ve değiştirilebilir tek belirleyicisi olduğunu saptadığımız ADMA azaltıcı tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi ile sağlanabileceği görüldü.

ÖZET

Asimetrik dimetilarjinin kronik böbrek hastalığı (KBH) ndaki erken-hızlanmış ateroskleroz gelişiminde önemli rolü olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda 32 sağlıklı birey ve 3-4 KBH olan 65 hastada asimetrik dimetilarjinin ateroskleroz gelişimindeki yeri araştırıldı.

Sağlıklı kontrol grubuna göre hastalarımızda, ateroskleroz göstergesi olan karotis arter intima-media kalınlığı belirgin artmış ($p=0.0004$) bulundu. Hastalarımızda, intima media kalınlığı ile hasta yaşı ($r=0.619$; $p<0.001$), malondialdehit ($r=0.434$; $p=0.005$), C-reaktif protein ($r=0.482$; $p<0.003$), sistolik kan basıncı ($r=0.402$; $p=0.009$), bel/kalça oranı ($r=0.377$; $p=0.015$), diyastolik kan basıncı ($r=0.332$; $p=0.034$), asimetik dimetilarjinin ($r=0.320$; $p<0.041$), homosistein ($r=0.335$; $p=0.043$), ve üriner protein atılımı ($r=0.308$; $p=0.049$) pozitif; total nitrit/serum kreatinin oranı ($-r=0.415$; $p=0.011$) negatif doğrusal ilişkili bulundu. Çok değişkenli nedensellik ilişkisi araştırmasında sadece hasta yaşı ($p=0.00007$) ve plazma asimetrik dimetilarjinin düzeyinin ($p=0.03$) intima media kalınlığının bağımsız belirleyicileri olduğu; yaştaki her 1 yıl artışın intima media kalınlığını 0.011 mm, asimetrik dimetilarjinin düzeyindeki her 1 $\mu\text{mol/L}$ artışın intima media kalınlığını 0.336 mm artırdığı saptandı.

Hastalarımızda, asimetrik dimetilarjinin düzeyleri E-selektin ($r=0.376$; $p=0.004$), C-reaktif protein ($r=0.335$; $p=0.012$), homosistein ($r=0.305$; $p=0.022$) ve malondialdehit ($r=0.282$; $p=0.025$) ile pozitif; Arjinin/ asimetrik dimetilarjinin ($-r=0.573$; $p=0.001$) ve total nitrit/serum kreatinin oranı ($-r=0.362$; $p=0.006$) negatif doğrusal ilişkili bulundu. Çok değişkenli nedensellik ilişkisi araştırmasında sadece C-reaktif proteinin ($p=0.002$) plazma asimetrik dimetilarjinin düzeyinin bağımsız belirleyicisi olduğu, her 1 mg/dL C-reaktif proteinin artışının plazma ADMA düzeyini 0.100 $\mu\text{mol/L}$ artırdığı saptandı.

Özetle, çalışmamızda hasta yaşı ve plazma asimetric dimetilarjinin artışının ateroskleroz gelişiminin bağımsız belirleyicileri olduğunu saptadık. Hastalarımızdaki asimetric dimetilarjinin artışından, öncelikle inflamasyon artışı ile ilişkili gelişen yıkılım azlığının sorumlu olabileceğini belirledik. Bulgularımız, hastalarımızda aterosklerozun bağımsız ve değiştirilebilir tek bağımsız göstergesi olarak ortaya çıkan plazma asimetric dimetilarjinin düzeylerini azaltmaya yönelik tedavi yöntemlerinin geliştirilerek-uygulanabilmesi durumunda, kronik böbrek hastalarında gözlenen erken-hızlanmış ateroskleroz gelişiminin azaltılabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, Ateroskleroz, Nitrik Oksit, Asimetric dimetilarjinin

ATHEROGENICITY IN CHRONIC RENAL DISEASE: AFFECTING FACTORS AND THE ROLE OF ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE

SUMMARY

Asymmetric dimethylarginine may play an important role in early-accelerated atherosclerosis development in patients with chronic renal disease. Our study aimed to define the role of asymmetric dimethylarginine in atherosclerosis development in 32 healthy controls and 65 patients with chronic renal disease.

Intima and media thickness of carotid artery were found to be significantly ($p=0.0004$) increased in patients compared to controls, indicating existence of atherosclerosis. Patient age ($r=0.619$; $p<0.001$), malondialdehyde ($r=0.434$; $p=0.005$), C-reactive protein ($r=0.482$; $p<0.003$), systolic blood pressure ($r=0.402$; $p=0.009$), waist/hip ratio ($r=0.377$; $p=0.015$), diastolic blood pressure ($r=0.332$; $p=0.034$), ADMA ($r=0.320$; $p<0.041$), homocysteine ($r=0.335$; $p=0.043$), urinary protein excretion ($r=0.308$; $p=0.049$) were positively and total nitrite/serum creatinine ratio was ($-r=0.415$; $p=0.011$) negatively correlated with intima and media thickness of carotid artery. In multivariate analysis only patient age ($p=0.00007$) and plasma asymmetric dimethylarginine level ($p=0.03$) were found to be independent predictors of intima and media thickness of carotid artery. Increase of each one year in patient age and 1 $\mu\text{mol/L}$ plasma asymmetric dimethylarginine level resulted an increase of 0.011 (0.06-0.16) mm and 0.336 (0.035-0.637) mm in intima and media thickness of carotid artery independent of other factors, respectively.

In our patients e-selectin ($r=0.376$; $p=0.004$), C-reactive protein ($r=0.335$; $p=0.012$), homocysteine ($r=0.305$; $p=0.022$) ve MDA ($r=0.282$; $p=0.025$) were positively and arginine/asymmetric dimethylarginine ($-r=0.573$; $p=0.001$) ratio and total nitrit/serum creatinine ratio ($-r=0.362$; $p=0.006$) were negatively correlated with asymmetric dimethylarginine levels. But multivariate analysis revealed that only C-reactive protein ($p=0.002$) was found to be an independent predictor of increased asymmetric dimethylarginine level and each increase of 1 mg/dL in C-reactive protein level resulted in 0.1 mm increase of intima and media thickness of carotid artery.

In conclusion, we showed that patient age and plasma asymmetric dimethylarginine level were independent predictors of atherosclerosis development. We also revealed that decreased metabolism as a result of inflammation could be responsible for increased plasma asymmetric dimethylarginine levels in our patients. Our results suggest that therapies aiming to decrease the levels of asymmetric dimethylarginine, the only independent and changeable parameter of atherosclerosis, in early period would prevent the development of early and accelerated atherosclerosis, hence increased morbidity and mortality.

Key words: Chronic renal disease, atherosclerosis, nitric oxide, asymmetric dimethylarginine

KAYNAKLAR

1. Arıkan H, Tuğlular S. The growing global burden of end stage renal disease (ESRD). Marmara Medikal Journal 2005;18(3):143-50.
2. Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, McBean AM, Eggers PW, et al. Chronic kidney disease and risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. J Am Soc Nephrol 2005;16(2):489-95.
3. Perazella MA, Khan S. Increased mortality in chronic kidney disease: a call to action. Am J Med Sci 2006;331(3):150-3.
4. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Am J Kidney Dis 1998;32(13):112-9.
5. Drüeke TB. Aspects of cardiovascular burden in pre-dialysis patients. Nephron 2000;85(1):9-14.
6. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerht AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor the development of cardiovascular disease: A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in cardiovascular disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Circulation 2003;108(17):2154-69.
7. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: How do new pieces fit into the uremic puzzle? Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:505-21
8. Rucker D, Tonelli M. Cardiovascular risk and management in chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol 2009;5(5):287-96.

9. Kovesdy CP, Anderson JE. Reverse epidemiology in patients with chronic kidney disease who are not yet on dialysis. *Semin Dial* 2007;20(6):566-9.
10. Bush M, Fleck C, Wolf G, and Stein G. Asymmetrical (ADMA) and symmetrical dimethylarginine (SDMA) as potential risk factors for cardiovascular and renal outcome in chronic kidney disease possible candidates for paradoxical epidemiology? *Amino Acids* 2006;30(3):225-32.
11. Kendrick J, Chonchol MB. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4(12):672-81.
12. Sarnak MJ, Coronada BE, Greene T, Wang SR, Kusek JW, Beck GJ, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol* 2002;57(5):327-35.
13. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* 2003;85:105-10.
14. Mailloux LU, Haley WE. Hypertension in the ESRD patient: pathophysiology, therapy, outcome, and future directions. *Am J Kidney Dis* 1998;32(5):705-19.
15. Pecháňová O, Šimko F. The role of nitric oxide in the maintenance of vasoactive balance *Physiol Res* 2007;56 (2): 7-16.
16. Doshi S, McDowel I, Goodfellow J, Stabler S, Boger R, Allen R, et al. Relationship between S-adenosylmethionine, S-adenosylhomocysteine, asymmetric dimethylarginine, and endothelial function in healthy human subjects during experimental hyper- and hypohomocysteinemia. *Metabolism* 2005;54(3):351-60.
17. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;98(18):1842-7.
18. Maas R, Schulze F, Baumert J, Löwel H, Hamraz K, Schwedhelm E, et al. Asymmetric dimethylarginine, smoking, and risk of coronary heart disease in apparently healthy men: prospective analysis from the population-based Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease/Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg study and experimental data. *Clin Chem* 2007;53(4):693-701.
19. Böger RH. Live and let die: asymmetric dimethylarginine and septic shock. *Crit Care* 2006;10(6):169.
20. Kielstein JT, Böger RH, Bode-Böger SM, Schäffer J, Barbey M, Koch KM, et al. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(3):594-600.
21. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992;339(8793):572-5.

22. Schmidt RJ, Baylis C. Total nitric oxide production is low in patients with chronic renal disease. *Kidney Int* 2000;58(3):1261-6.
23. Levey AS. Clinical Practice. Nondiabetic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2002;347(19):1505-11.
24. Nanayakkara PW, Teerlink T, Stehouwer CD, Allajar D, Spijkerman A, Schalkwijk C. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentration is independently associated with carotid intima-media thickness and plasma soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) concentration in patients with mild-to-moderate renal failure. *Kidney Int* 2005;68(5):2230-6.
25. Yalçın AU, Akpolat T. Kronik Böbrek Yetmezliği. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G (Editörler). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2007.s.283-323.
26. Jaradat MI, Molitoris BA. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2002;22(6):459-73.
27. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease threrapy. *Kidney Int* 1995;47:186-92.
28. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community- based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int*1999;56:2214-9.
29. Johnson CA, Levey AS, Coresh J, Levin A, Lau J, Eknoyan G. Clinical practice guidelines for kidney disease in adults: part I. Definition, disease stages, evaluation, treatment, and risk factors. *Am Fam Physician* 2004 Sep 1;70(5):869-76.
30. National Kidney Foundation: Chronic kidney disease 2006: A guide to select NFK-KDOQI guidelines and recommendations [NFK-KDOQI Web site]. Available at: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_commentaries.cfm#guidelines. Accessed August 13, 2009.
31. Brazie M, Hanes D. Renal Disease, Fluid and Electrolyte Disorders, and Hypertension. In:Wolfsthal SD (Ed). *NMS Medicine*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Willkins; 2008. p.245-308.
32. USRDS Coordinating Center: U.S. Renal Data System (USRDS) Annual Data Report [USRDS Web site]. Available at: http://www.usrds.org/2005/pdf/0A_introduction_05.pdf. Accessed August 13, 2009.
33. Türk Nefroloji Derneği. Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplatasyon, Registry 2007. Türk Nefroloji Derneği Yayınları 2008:6-18.
34. McClellan WM, Flander WD. Risk factors for progressive chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:65-70.

35. Rennke HG, Denker BM. Kronik böbrek yetersizliği ilerleyişi (çeviri: Ecder T). Böbrek fizyopatolojisi temel bilgiler. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi;2008 s.267-90.
36. Luke RG. Kronik Böbrek Yetmezliği (çeviri: Yavuz A). Ünal S (Editör). Cecil Textbook of Medicine Türkçe. İstanbul: Güneş Kitabevi; 2006. s.708-16.
37. Skorecki K, Green J, Brenner BM. Chronic Renal Failure. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (Eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. McGraw-Hill Companies; 2005. p.1653-63.
38. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of Chronic Kidney Disease and Associated Risk Factors-United States, 1999-2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007 Mar 2;56(8):161-5.
39. Kasprzak JD, Kłosińska M, Drozd J. Clinical aspects of assessment of endothelial function. Pharmacol Rep 2006;58:33-40.
40. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. J Am Soc Nephrol 2004;15(8):1983-92.
41. Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. Am J Cardiol 1997 Nov 6;80(9A):11I-16I.
42. Hadi HA, Carr CS, Suwaidi J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. Vasc Health Risk Manag 2005;1(3):183-98.
43. Fuster V. Ateroskleroz, tromboz, damar biyolojisi (çeviri: Öngen Z) Ünal S (Editör). Cecil Textbook of Medicine Türkçe. İstanbul: Güneş Kitabevi; 2006. s.708-16.
44. Salonen JT, Ylä-Herttuala S, Yamamoto R, Butler S, Korpela H, Salonen R, et al. Autoantibody against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis. Lancet 1992;339(8798):883-7.
45. Rajavashisth TB, Xu XP, Jovinge S, Meisel S, Xu XO, Chai NN, et al. Membrane type 1 matrix metalloproteinase expression in human atherosclerotic plaques: evidence for activation by proinflammatory mediators. Circulation 1999;99(24):3103-9.
46. Xu XP, Meisel SR, Ong JM, Kaul S, Cercek B, Rajavashisth TB, et al. Oxidized low-density lipoprotein regulates matrix metalloproteinase-9 and its tissue inhibitor in human monocyte-derived macrophages. Circulation 1999;99(8):993-8.
47. Schafer AI. Kanamali ve trombozlu hastaya yaklaşım. (çeviri: Vural Ö) Ünal S (Editör). Cecil Textbook of Medicine Türkçe. İstanbul: Güneş Kitabevi; 2006. s.975-9.

48. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek J, Virmani R. Effects of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. *Circulation* 1998;97(21):2110-6.
49. Stenvinkel P, Aman K, Ketteler M. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. In: Feehally J, Floege J, Johnson R (eds) *Comprehensive Clinical Nephrology*. 3th ed. Amsterdam: Elsevier;2007.p.839-52.
50. Manley HJ. Disease progression and the application of evidence- based treatment guidelines diagnose it early: a case for screening and appropriate management. *J Manag Care Pharm*. 2007;13(9):6-12.
51. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007;116(1):85-97.
52. Hope SA, Meredith IT. Cellular adhesion molecules and cardiovascular disease. Part I. Their expression and role in atherogenesis. *Intern Med J* 2003;33;380-6.
53. Watanabe Y, Inoue T, Okada H, Kotaki S, Kanno Y, Kikuta T, et al. Impact of selectin gene polymorphisms on rapid progression to end-stage renal disease in patients with IgA nephropathy. *Intern Med* 2006;45(16):947-51.
54. Ley K. Monocyte-platelet-endothelial interactions. In: Colmann RW, Vicor JM, Cloves AW(Eds.) *Hemostasis and thrombosis*. 5th ed. Lippincott & Williams & Wilkins Inc;2005 p.697-8
55. Gale J. Oxidative stress in chronic renal failure,. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2135-7.
56. Halifeoğlu İ, Karataş F, Çolak R, Canatan H, Telo S. Tip 2 Diyabetik Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Oksidan ve Antioksidan Durum. *Fırat Tıp Dergisi* 2005;10(3):117-22
57. Ögüş E, Yılmaz FM, Yılmaz H, Duranay M, Yücel D. Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında serum malondialdehit düzeyleri ve oksidasyona yatkınlık. *T Klin J Med Sci* 2004, 24:316-22
58. Nanayakkara PWB, Guldener C, Wee PM, Scheffer PG, Ittersum FJ, Twisk JW, et al. Effect of a treatment strategy consisting of pravastatin, vitamin E, and homocysteine lowering on carotid intima-media thickness, endothelial function, and renal function in patients with mild to moderate chronic kidney disease results from the anti-oxidant therapy in chronic renal insufficiency (ATIC) study. *Arch Intern Med* 2007;167(12):1262-70.
59. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296-305.

60. Schafer I. Trombotik bozukluklar: hiperkoagülabilité durumları. (çeviri:Büyükkeçeci F). Ünal S (Editör). Cecil Textbook of Medicine Türkçe. İstanbul: Güneş Kitabevi; 2006. s.1082-87.
61. Guldener C. Why is homocysteine elevated in renal failure and what can be expected from homocysteine-lowering? Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 1161–66 .
62. Hoffer LJ, Robitaille L, Elian KM, Bank I, Hongsprabhas P, Mamer OA. Plasma reduced homocysteine concentrations are increased in end-stage renal disease. Kidney Int 2001;59(1):372-7.
63. Bostom AG, Culleton BF. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. Am Soc Nephrol 1999;10(4):891-900.
64. Stühlinger MC, Tsao PS, Her JH, Kimoto M, Balint RF, Cooke JP, et al. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway role of asymmetric dimethylarginine. Circulation 2001;104:2569-75.
65. Kumagai H, Sakurai M, Takita T, Maruyama Y, Uno S, Ikegaya N, et al. Association of homocysteine and asymmetric dimethylarginine with atherosclerosis and cardiovascular events in maintenance hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2006;48(5):797-805
66. Moustapha A, Naso A, Nahlawi M, Gupta A, Arheart KL, Jacobsen DW, et al. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. Circulation 1998;97:138-141.
67. Nair AP, Nemirovsky D, Kim M, Geer EB, Farkouh ME, Winston J, et al. Elevated homocysteine levels in patients with end-stage renal disease, Mt Sinai J Med 2005 Nov;72(6):365-73.
68. Kielstein JT, Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine: a cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age? Am J Kidney Dis 2005 Aug;46(2):186-202.
69. Lubos E, Handy DE, Loscalzo J. Role of oxidative stress and nitric oxide in atherothrombosis. Front Biosci. 2008 May 1;13:5323-44.
70. Buğdaycı G, Serin E. Asimetrik dimetilargininin (ADMA). Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2005;2: 36-41.
71. Fliser D Asymmetric dimethylarginine (ADMA): the silent transition from an 'uraemic toxin' to a global cardiovascular risk molecule. Eur J Clin Invest 2005 Feb;35(2):71-9
72. Kielstein JT, Böger RH, Bode-Böger SM, Frölich JC, Haller H, Ritz E, et al. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. J Am Soc Nephrol 2002 Jan;13(1):170-6.

73. Bode-Böger SM, Scalera F, Kielstein JT, Martens-Lobenhoffer J, Breithardt G, Fobker M, et al. Symmetric dimethylarginine: a new combined parameter for renal function and extent of coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1128-34.
74. Blardi P, De Lalla A, Pieragalli D, De Franco V, Meini S, Ceccatelli L, et al. Effect of iloprost on plasma asymmetric dimethylarginine and plasma and platelet serotonin in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2006 Sep;80(3-4):175-82.
75. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005;293(14):1737-45.
76. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation task force on cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 1998 Nov;32(5):853-906.
77. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11(5):1245-9.
78. Altekin ER, Demir İ, Başarıcı İ, Yılmaz H. The relationship between carotid intima-media thickness and the presence and extent of angiographic coronary artery disease *Türk Kardiyol Dern Arş* 2007; 35:90-96.
79. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999;340(1):14-22.
80. World Health Organization Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999;17(2):151-83.
81. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18(6):499-502.
82. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1-12.
83. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med*. 1998;128(4):262-9.
84. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164:659-63.

85. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
86. Simon A, Gariepy J, Chironi G, Megnien JL and Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20:159-69.
87. Shlipak MG, Fried LF, Stehman-Breen C, Siscovick D, Newman AB. Chronic renal insufficiency and cardiovascular events in the elderly: findings from the Cardiovascular Health Study. *Am J Geriatr Cardiol* 2004;13(2):81-90.
88. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005;293(14):1737-45.
89. Geroulakos G, O'Gorman DJ, Kalodiki E, Sheridan DJ, Nicolaides AN. The carotid intima-media thickness as a marker of the presence of severe symptomatic coronary artery disease. *Eur Heart J* 1994;15:781-5.
90. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lamiere N. Chronic kidney disease as a cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transpl* 2005;20:1048-56.
91. Aminbakhsh A, Mancini GB. Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review. *Clin Invest Med* 1999;22(4):149-57.
92. Bampi ABA, Rochitte ICE, Favarato D, Lemos PA, Luz PL. Comparison of non-invasive methods for the detection of coronary atherosclerosis. *Clinics* 2009;64(6):675-82.
93. Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C. Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima media thickness in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(11):2458-64.
94. Nishizawa Y, Shoji T, Maekawa K, Nagasue K, Okuno S, Kim M, et al. Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41(3):76-9.
95. Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori C, Tremoli E. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke* 2000;31:2426-30.
96. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonography utility of endothelial function testing. Ready for prime time? *Circulation* 2003;107:3243-7.
97. Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Coronary artery disease in end-stage renal disease: no longer a simple plumbing problem. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1927-39.
98. Kovesdy C, Anderson JE. Reverse epidemiology chronic kidney disease who are not yet on dialysis. *Seminars in Dialysis* 2007; 20(6):566-9.

99. Kakimoto Y, Akazawa S: Isolation and identification of N-G,N-G- and N-G,N'-G-dimethyl-arginine, N-epsilon-mono-,di-, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl- and galactosyl delta-hydroxylysine from human urine. *J Biol Chem* 1970;245:5751-58.
100. Vallance P, Leone A, Calver A. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992;339:572-5.
101. MacAllister RJ, Whitley GS, Vallance P: Effects of guanidino and uremic compounds on nitric oxide pathways. *Kidney Int* 1994;45:737-42.
102. Frick M, Weidinger F. Endothelial function: a surrogate endpoint in cardiovascular studies? *Curr Pharm Des* 2007;13(17):1741-50.
103. Tatematsu S, Wakino S, Kanda T, Homma K, Yoshioka K, Hasegawa K, et al. Role of nitric oxide-producing and -degrading pathways in coronary endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(3):741-9.
104. Fliser D, Kielstein JT, Haller H, Bode-Böger S. Asymmetric dimethylarginine: A cardiovascular risk factor in renal disease? *Kidney Int* 2003;63 (84): 37–40.
105. MacAllister RJ, Fickling SA, Whitley GS, Vallance P. Metabolism of methylarginines by human vasculature; implications for the regulation of nitric oxide synthesis. *Br J Pharmacol* 1994;112: 43–48.
106. Closs EI, Basha FZ, Habermeier A. Interference of L-arginine analogues with L-arginine transport mediated by the y-carrier hCAT-2B. *Nitric Oxide* 1997;1:65-73.
107. Cooke JP. Asymmetrical dimethylarginine: The Uber marker? *Circulation* 2004;109:1813-18.
108. White R, Barefield D, Ram S, Work J. Peritoneal dialysis solutions reverse the hemodynamic effects of nitric oxide synthesis inhibitors. *Kidney Int* 1995;48:1986-93
109. Suda O, Tsutsui M, Morishita T, Tasaki H, Ueno S, Nakata S. Asymmetric dimethylarginine produces vascular lesions in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice: Involvement of renin-angiotensin system and oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1682-8.
110. Kielstein JT, Imbraim B, Simmel S, Bode-Böger SM, Tsikas D, Frölich JC, et al. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation* 2004;109:172-7.
111. Kielstein JT, Simmel S, Bode-Böger SM, Roth HJ, Schmidt-Gayk H, Haller H, et al. Subpressor dose asymmetric dimethylarginine modulates renal function in humans through nitric oxide synthase inhibition. *Kidney Blood Press Res* 2004;27:143-7.
112. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974;290:697-701.

113. Kielstein JT, Boger RH, Bode-Boger SM, Schäffer J, Barbey M, Koch KM, et al. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: Relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:594-600.
114. Zoccali C, Bode-Böger, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Malatino LS, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001;358(9299):2096-7.
115. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: A novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999;99:1141-6.
116. Fliser D, Kronenberg F, Kielstein JT, Morath C, Bode-Böger SM, Haller H, et al. Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease study for the MMKD Study Group *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2456-61.
117. Ravani P, Tripepi G, Malberti F, Testa S, Mallamaci F, Zoccali C. Asymmetrical Dimethylarginine Predicts Progression to Dialysis and Death in Patients with Chronic Kidney Disease: A Competing Risks Modeling Approach *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2449-55.
118. Achan V, Broadhead M, Malaki M, Whitley G, Leiper J, MacAllister R, et al. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(8):1455-9.
119. Böger RH, Sydow K, Borlak J, Thum T, Lenzen H, Schubert B, et al. LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells: involvement of Sadenosylmethionine-dependent methyltransferases. *Circ Res* 2000;87:99-105.
120. Osanai T, Saitoh M, Sasaki S, Tomita H, Matsunaga T, Okumura K. Effect of shear stress on asymmetric dimethylarginine release from vascular endothelial cells. *Hypertension* 2003;42:985-90.
121. Gary JD, Clarke S. RNA and protein interactions modulated by protein arginine methylation. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 1998;61:65-131.
122. Kimoto M, Whitley GS, Tsuji H, Ogawa T. Detection of NG,NG dimethylarginine dimethylaminohydrolase in human tissues using a monoclonal antibody. *J Biochem Tokyo* 1995;117:237-8.
123. Carmine Zoccali. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a cardiovascular and renal risk factor on the move. *J Hypertens* 2006; 24:611-619.
124. Boger RH, Bode-Boger SM, Sydow K, Heistad DD, Lentz SR. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated

- in monkeys with hyperhomocyst(e)inemia or hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20: 1557–1564.
125. Pulvirenti D, Signorelli S, Sciacchitano S, Di Pino L, Tsami A, Ignaccolo L. Hyperhomocysteinemia, oxidative stress, endothelial dysfunction in postmenopausal women *Clin Ter* 2007;158(3):213-7.
 126. Tsikas D. Analysis of nitrite and nitrate in biological fluids by assays based on the Griess reaction: appraisal of the Griess reaction in the L-arginine/nitric oxide area of research. *J Chromatogr B* 2007;851(1-2):51-70.
 127. Kelm M, Schrader J. Control of coronary vascular tone by nitric oxide. *Circ Res* 1990;66(6):1561-75.
 128. Lauer T, Preik M, Rassaf T, Strauer BE, Deussen A, Feelisch M, et al. Plasma nitrite rather than nitrate reflects regional endothelial nitric oxide synthase activity but lacks intrinsic vasodilator action. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(22):12814-9
 129. Wagner L, Riggelman A, Erdely A, Couser W, Baylis C. Reduced nitric oxide synthase activity in rats with chronic renal disease due to glomerulonephritis. *Kidney Int* 2002;62:532-6.
 130. Ueda S, Yamagishi S, Matsumoto Y, Fukami K, Okuda S. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is a novel emerging risk factor for cardiovascular disease and the development of renal injury in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2007;11(2):115-21.
 131. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999;138(5):419-20.
 132. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990;346(6283):425-34.

EKLER

Ek 1

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
YEREL ETİK KURULU
Edirne, Türkiye
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTFEK 2008 / 19
	PROTOKOL ADI	Kronik böbrek yetmezliğinde ateroskleroz: Etkileyen faktörler ve asimetrik dimetilarginin'dir
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Yrd. Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları Anabilim Dalı
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	T.Ü.T.F. Yerel Etik Kurulu
	DESTEKLEYİCİ FİRMA	Trakya Üniversitesi Araştırma Projeleri (TÜBAP)
	FAZİ	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		☒ Tek Merkez ☐ Çok Merkez ☒ Ulusal ☐ Uluslararası

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Değişiklik No.su	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	18.02.2008		☒ Türkçe ☐ İngilizce
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ			☐ Türkçe ☐ İngilizce
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ			☐ Türkçe ☐ İngilizce
	OLGU RAPOR FORMU			☐ Türkçe ☐ İngilizce

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 05 /09	Tarih: 06. 03. 2008
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Dr. Seval AKPINAR'ın tezinin araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin Trakya Üniversitesi Araştırma Projeleri (TÜBAP) tarafından karşılanması koşuluyla gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ							
ÇALIŞMA ESASI		Helsinki Bildirgesi, İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF Etik Kurul Yönergesi					
ÜYELER							
Ünvanı / Adı / Soyadı Ek Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)		Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	E	☒	☒ ☐ ☐	
Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	E	☒	☒ ☐ ☐	
Prof.Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	E	☒	☒ ☐ ☐	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	E	☐	☐ ☐ ☐	katılmadı
Doç. Dr. Betül Uğur ALTUN Üye	Endokrinoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	K	E	☒	☒ ☐ ☐	
Doç. Dr. Gürcan ALTUN Üye	Adli Tıp	T.Ü.T.F. Adli Tıp A.D.	E	E	☒	☒ ☐ ☐	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	E	☒	☒ ☐ ☐	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	E	☒	☒ ☐ ☐	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	E	☒	☒ ☐ ☐	
Avukat Barış DEMİREL Üye	Hukuk	T.Ü. Rektörlüğü	E	E	☒	☒ ☐ ☐	

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Filiz ÖZYILMAZ
Dekan V.

Ek 2



T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ

SAYI : B.30.2.TRK.0.70.73.0/ 1849 - 5512
KONU :

EDİRNE

18.04.2008

Sayın Yrd. Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ
Trakya Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
EDİRNE

"Kronik Böbrek Yetmezliğinde Aterojenisite, Etkileyen Faktörler ve Asimetrik Dimetilarginin Yeri" başlıklı Arş. Gör. Dr. Seval AKPINAR'ın tıpta uzmanlık projesinin, 6 (altı) ay süre ve 14.988,00 YTL ile desteklenmesine, Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'nun 01.04.2008 tarih ve 63 sayılı toplantısında mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilimsel Araştırma Projeleri Yönergesi'nin 12. maddesi uyarınca düzenlenen ve ekte sunulan Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Sözleşmesi'nin tarafınızca imzalanarak 1 (bir) hafta içinde Rektörlüğe iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Beyhan KARAMANLIOĞLU
Rektör Yardımcısı ve
Komisyon Başkanı

EK: 1 adet protokol sözleşmesi

01.04.2008 N. KIVRAK Şef
08.04/2008 S.ÇİFTÇİ Şb.Md.
.../.../2008 T. İLİCA Dai.Bşk.

Posta Adresi
Trakya Üniversitesi Rektörlüğü
22050 Karaağaç/ EDİRNE

Tel: 0 284 223 13 85
e-mail: t...@trakya.edu.tr

Fax: 0 284 223 08 48

Ek 3
BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU
(ÖRNEK)

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE ATEROJENİSİTE, ETKİLEYEN FAKTÖRLER VE ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN YERİdir.

Bu araştırmanın amacı, kronik böbrek yetmezlikli hastalardaki artmış kardiovasküler morbidite-mortaliteden, üremide artmış olan ateroskleroz gelişimi ve aterosklerozun erken evrelerinde yakalanamaması ve nedene yönelik tedavilerin yapılamamasıdır.

. Bu çalışmada sizden yaklaşık 20 cc kan alınacaktır. Bu çalışmada yer almanız öngörülen süre 1 gün olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 150 dir.

Bu araştırma ile ilgili olarak sabah aç olarak gelerek kan verme sizin sorumluluklarınızdır. Bu çalışmada sizin için kan verme gibi rahatsızlıklar söz konusu olabilir..

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0532 634 76 32no.lu telefondan Dr.Seval Akpınar'a başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Çalışmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi çalışmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve çalışmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dindim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu çalışmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza: