



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA ATEROSKLEROTİK KALP – DAMAR
HASTALIKLARI İLE İLİŞKİLİ BELİRTEÇLERİN İNCELENMESİ

Dr. Selen BALOĞLU KAÇAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA 2012



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA ATEROSKLEROTİK KALP – DAMAR
HASTALIKLARI İLE İLİŞKİLİ BELİRTEÇLERİN İNCELENMESİ**

Dr. Selen BALOĞLU KAÇAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Alparslan ERSOY

BURSA 2012

İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	i
Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	15
Bulgular.....	20
Tartışma ve Sonuç.....	25
Kaynaklar.....	34
Teşekkür.....	45
Özgeçmiş.....	46

ÖZET

Böbrek nakli (BN) olan hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedeni hızlanmış ateroskleroz oluşumuna bağlı gelişen kardiyovasküler hastalık (KVH)' lardır. BN yapılan hastalarda klasik risk faktörleri (yaş, cinsiyet, obezite, sigara, diyabet, sedanter yaşam, hipertansiyon) ile artmış KVH riski tam olarak açıklanamamaktadır. İnflamasyon, oksidatif stres, antioksidan savunmada azalma gibi çeşitli mekanizmalar da bu hasta grubundaki hızlanmış ateroskleroz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Son çalışmalar plazma sistatin C düzeylerinin tayini, koroner kalp hastalıkları ve sekonder kardiyovasküler olaylar açısından risk ve prognoz değerlendirmesinde kullanışlı bir belirteç olabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmaya, BN süresi en az 6 ay olan 62 hasta ve 50 sağlıklı kontrol alındı. Kontrollerde hiçbirinde bilinen KVH öyküsü yoktu. Tüm olguların serum lipid profili, glukoz, üre ve kreatinin seviyeleri ve kan basınçları ölçüldü. Bunun yanı sıra aterosklerotik süreçte çeşitli etki mekanizmaları ile rol oynadığı düşünülen yüksek duyarlılıklı-C reaktif protein (hsCRP), homosistein, ileri glikasyon son ürünleri (AGEs), paraoksonaz 1 (PON1), arilesteraz, sistatin C gibi çeşitli parametreler de ölçüldü.

Çalışmamızda bel çevresi, bel/kalça oranı, kan basınçları, trigliserid düzeyleri transplant grubunda yüksek bulundu. Diğer lipid parametreleri benzerdi. Özellikle el bileği çevresi, VKİ'leri benzer olmasına karşın transplant grubunda daha yüksekti. Beklendiği gibi transplant grubunda böbrek fonksiyonları sağlıklılara göre anlamlı olarak düşüktü. Geleneksel olmayan yeni kardiyovasküler risk faktörleri de (hsCRP, homosistein, AGEs, sistatin C) transplant grubunda anlamlı daha yüksekti. PON ve aril esteraz düzeylerinde düşüklük mevcuttu. Sağlıklı bireylerde Sistatin C ile bel ve el bileği çevresi, ürik asid, trigliserid, sigara kullanımı ve homosistein ile pozitif korelasyon vardı. Kontrol grubunda HDL kolesterol (HDL-kol) ile negatif korelasyon saptandı. Transplant grubunda ise sadece HDL-kol ile sistatin C arasında negatif korelasyon mevcuttu. Çalışmamız sistatin C'nin transplant

alıcılarında kardiyovasküler bir risk faktörü olarak kullanılamayacağını düşündürmüştür.

Anahtar kelimeler: Kronik böbrek yetmezliği, böbrek nakli, ateroskleroz, sistatin C, kardiyovasküler hastalık.

SUMMARY

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

The most important cause of morbidity and mortality in kidney transplantation patients is cardiovascular diseases related to accelerated atherosclerosis formation. Increased risk of cardiovascular diseases in kidney transplantation patients can not merely be explained by traditional risk factors (age, gender, obesity, diabetes, sedentary living, hypertension). Inflammation, oxidative stress and decreased antioxidant defence are suggested mechanisms, related with increased atherosclerosis formation, in this patient group. Recent studies show that determination of plasma cystatin C levels could be a useful marker for the assessment of risk and prognosis of coronary heart disease and secondary cardiovascular events

Sixty two patients with at least 6 months of kidney transplantation period and 50 healthy control cases were recruited to the study. Subjects with known cardiovascular diseases were not included in this study. Serum lipid profile, glucose, urea and creatinine levels and blood pressures of all cases were determined. In addition to this, several other parameters related to atherosclerosis, such as high sensitivity C-reactive protein (hsCRP), homocysteine, advanced glycation end-products (AGEs), paraoxonase 1 (PON1) and arylesterase, cystatin C were measured.

In our study, waist circumference, waist / hip ratio, blood pressures, triglyceride levels in the transplant group were significantly higher. Other lipid parameters were similar. Especially with a new parameters, wrist circumference higher in the transplant group, although BMI were similar. As expected, renal functions of the transplant group were significantly lower than those of healthy group. New non-traditional cardiovascular risk factors (hsCRP, homocysteine, AGEs, cystatin C) were significantly higher in the transplant group. Levels of PON and aryl esterase were lower. In healthy

subjects there was a positive correlation between cystatin C and wrist and waist circumferences, uric acid, triglyceride, smoking usage and homocysteine. Cystatin C was negatively correlated with HDL cholesterol in the control group. There are only a negative correlation between HDL cholesterol and cystatin C in the transplant group. Our study suggest that Cystatin C can not be used as a cardiovascular risk factor in transplant recipients.

Key words: Chronic renal failure, kidney transplantation, atherosclerosis, cystatin C, cardiovascular disease.

GİRİŞ

Ulusal Böbrek Vakfı (NKF) kronik böbrek hastalığını (KBH), glomerül filtrasyon hızında (GFR) azalma ile birlikte veya azalma olmadan böbrekte yapısal veya işlevsel bozuklukların yol açtığı 3 aydan uzun süren böbrek hasarı olarak tanımlamaktadır. Bu durum patolojik anormallikler veya idrar, kan ya da görüntüleme yöntemleri ile saptanır. Böbrek hasarı olsun ya da olmasın GFR'nin 3 aydan uzun bir süre 60 mL/dk/1.73 m²den düşük olması da diğer tanı kriteridir. NKF KBH'nı böbrek fonksiyonlarının derecesine göre 5 evreye ayırmıştır (1) (Tablo-1).

Tablo-1: Kronik böbrek yetmezliği evreleri

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

GFR: glomerül filtrasyon hızı

KBH değişen süreler içerisinde ilerleyici nefron kaybı sonucunda son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerleyebilir. SDBY'ne gidiş alınacak tedbirler ve tedavi yöntemleri ile yavaşlatılabilir. SDBY hastalarında renal replasman tedavileri (RRT) yapılmalıdır. Bunlar, kronik düzenli hemodiyaliz (HD), sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) veya böbrek nakli (BN)'dir. BN yapılan tüm hastalar böbrek fonksiyonlarına bakılmaksızın kronik böbrek hastası olarak kabul edilirler (2-5).

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) hemen hemen tüm organ veya sistemleri etkiler. Tablo-2'de KBY'nin kardiyovasküler (KV) sisteme ait belirti ve bulguları özetlenmiştir. SDBY'li hastalarda en önemli ölüm sebebi KV hastalıklarıdır (KVH). Çok sayıda faktör, böbrek hastalarında KVH gelişimini etkiler. Hastaların büyük kısmında geleneksel risk faktörleri (HT, hiperlipidemi ve obezite vb.) mevcuttur. Ayrıca böbrek hastalığına özgü geleneksel olmayan risk faktörleri (endotel fonksiyon bozukluğu, oksidatif stres,

inflamasyon, renin anjiyotensin sistemi aktivitesi artışı, yüksek asimetrik dimetil arjinin düzeyleri, vasküler kalsifikasyon vb.) tanımlanmıştır (6, 7) (Tablo-3).

Tablo-2: KBY'li hastalarda görülen kardiyovasküler bozukluklar

Sol ventrikül hipertrofisi
İnterstisyel miyokard fibrozisi
Kalp yetmezliği (diyastolik/sistolik disfonksiyon)
İskemik kalp hastalığı (ateromatöz/non-ateromatöz)
Aritmiler
Kapak hastalığı
Vasküler hastalıklar
Perikardit
Hipertansiyon
Ödem

Tablo-3: Böbrek hastalıklarında geleneksel ve geleneksel olmayan kardiyovasküler risk faktörleri

Geleneksel risk faktörleri	Geleneksel olmayan risk faktörleri
İleri yaş	Anemi
Erkek cinsiyet	Albuminüri
Hipertansiyon	Anormal Ca-P metabolizması
Yüksek LDL-kol	Elektrolit bozuklukları
Düşük HDL-kol	Volüm yüklenmesi
Diyabetes mellitus	Oksidatif stres
Sigara	İnflamasyon
Fiziksel aktivitenin azalması	Malnütrisyon
Erken menapoz	Trombojenik faktörler
Ailede kardiyovasküler hastalık	Uyku bozuklukları
Sol ventrikül hipertrofisi	NO - endotelin dengesinde bozulma

LDL-kol: düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL-kol: yüksek yoğunluklu lipoprotein, Ca: kalsiyum, P: fosfor, NO: nitrik oksid

HD hastalarında genel popülasyona oranla mortalite riski 35 kat daha fazladır (8). Türk Nefroloji Derneği'nin 2009 yılı verilerine göre HD hastalarında en sık ölüm nedeni KVH'dır (%52.1) (9). Kalp yetersizliğini, iskemik kalp hastalığı, ani ölüm ve diğerleri izlemektedir. KV mortalitede artış, böbrek fonksiyonlarının orta derecede azaldığı dönemlerde başlar ve böbrek fonksiyonları azaldıkça risk artar. Böbrek hastalarında KV risk artışı sadece GFR değerinin azaldığı evrelerde değil, sadece proteinüri varlığında dahi artmıştır (6). KBH'nda evre arttıkça KV risk te artmaktadır (Tablo-4). BN

bekleme listesindeki diyaliz hastaları ile karşılaştırıldığında, nakil yapılmış hastalarda KVH'a bağlı ölüm riski bir miktar azalmıştır (10). Ancak, BN alıcılarında KVH'a bağlı mortalite, normal popülasyona göre 3-5 kat artmıştır. Üremi ve immunsupresif ilaçlar (kortikosteroid ve kalsinörin inhibitörleri), KV risk faktörlerini arttırır. Hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, diyabetes mellitus (DM), sigara, mikroi inflamasyon klasik risk faktörleridir. Ayrıca KBY'ne bağlı anemi, trombojenik faktörler ve hiperhomosisteinemi KVH prevalansını daha da arttırır. Son yıllarda immunsüpresyondaki gelişmeler ve renal fonksiyonların düzenli izlemi ile, BN sonrası kısa dönemde akut rejeksiyon sıklığı azalmış ve 1 yıllık sağkalım oranı artmıştır (11-14). Diyabetik olmayan, böbrek fonksiyonları normal BN alıcılarında KV nedenlere bağlı mortalite, sağlıklı toplumla karşılaştırıldığında 6.4 kez yüksektir. Bu oran diyabetik olanlarda ise 20.8 kat yüksektir (12). Erken iskemik kalp hastalığı (İKH), yaş, HT, sigara, lipid anormallikleri ve DM gibi klasik KV risk faktörleri artmış KV ölüm oranı ile ilişkili bulunmuştur (13, 14). BN hastalarında konjestif kalp yetmezliği insidensi genel popülasyona göre 3 kat daha fazladır. Kasiske ve ark. (15) BN hastalarında klasik risk faktörlerinin artmış KV riskini açıklamada yetersiz kaldığını gözlemlemişlerdir. BN sonrası KV risk artışı, homosistein, C-reaktif protein (CRP), asimetric dimetil arjinin, oksidatif stres vb. risk faktörleri ile ilişkili olabilir (13-15). KBH ve BN hastaları, yüksek KV ölüm oranı nedeniyle koroner arter hastalığı (KAH) yönünden risk skorlamasında böbrek fonksiyonlarından bağımsız olarak yüksek riskli veya KAH eş değeri olarak kabul edilmektedirler (16, 17). Tablo-5'de geleneksel KV risk faktörlerinin diyaliz hastalarında, BN için seçilmeye uygun SDBY'li hastalarda ve böbrek alıcılarındaki prevalansı verilmiştir (9). BN hastalarında Tablo-5'de belirtilen geleneksel olmayan risk faktörlerine, lupus antikoagulan antikorları ve ilerlemiş glikasyon son ürünleri (AGEs) de dahil edilebilir (9).

Tablo-4: Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda böbrek yetmezliği evrelerine göre kardiyovasküler risk artışı

Evre	Kardiyovasküler risk (OR)
1	Proteinüri miktarına bağlı
2	1.5
3	3-4
4	4-10
5	10-1000

OR: odds oranı

Tablo-5: Hemodiyaliz, böbrek nakli adayları ve böbrek alıcılarındaki kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansı

Risk faktörleri	HD hastaları (%)	Nakil adayları (%)	Nakil alıcıları (%)
Hipertansiyon	80	75	80
Diyabetes mellitus	40	35	55
Hiperkolesterolemi	25	25	60
Obezite	14	20	32
Sigara	18	24	20
Sol ventrikül hipertrofisi	75	75	52

Geleneksel Risk Faktörleri

Hipertansiyon

Hipertansif olguların büyük çoğunluğunda sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı konjestif kalp yetmezliği ortaya çıkmaktadır (18). Sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) yükseldikçe, özellikle koroner kalp hastalığı olmak üzere KVH riski sürekli artar (19). KBY'li hastalarda HT prevalansı yaklaşık olarak %80'dir ve böbrek yetmezliğinin nedenine bağlı olarak değişir. HT, KBY'li hastalarda sol ventrikül hipertrofisinin (LVH) başlamasında ve ilerlemesinde önemli bir risk faktörüdür (20). Diyaliz hastalarında sık görülen LVH, bağımsız olarak İKH ile ilişkilidir. Dolaylı olarak LVH, KBY'li hastalarda KV riskinde katkıda bulunmaktadır. Kalp yetmezliği kan basıncında düşmelere neden olabilir ve mortaliteyle bağımsız olarak ilişkilidir. Rutin diyaliz uygulanan hastaların ekokardiyografisi %75-80 oranında anormallik gösterir. 433 diyaliz hastasında yapılan prospektif bir çalışmada yüksek kan basıncının; İKH ve LVH ile pozitif olarak ilişkili ancak mortaliteyle negatif ilişkili olduğu

bulunmuştur (21). Aynı çalışmada konjestif kalp yetmezliği geliştikten sonraki dönemde kan basıncının düştüğü ve mortalitenin arttığı gözlenmiştir.

BN hastalarının %75-90 kadarı hipertansiftir (9, 21). HT, alıcılarda allograft yetmezliği, KV mortalite ve morbidite için bağımsız bir risk faktörüdür. SKB BN'nin hemen sonrası en yüksekken, 1 yıl içinde azalır. BN sonrası HT için en önemli risk faktörleri; nakil öncesi HT ve kalsinörin inhibitörü tedavisidir. Diğer risk faktörleri; fazla kilo, kronik allograft nefropatisi, akut rejeksiyon, tekrarlayan veya yeni gelişen glomerülonefriti, renal arter darlığı ve daha yüksek doz steroid alımıdır (sodyum ve su retansiyonu) (22). Kalsinörin inhibitörleri, sempatik sinir sistemi stimülasyonunu ve lokal renin–anjiotensin-aldosteron sistemini uyararak afferent arteriolde şiddetli vazokonstrüksiyon, vazodilatatör prostaglandin ve nitrik okside azalma ve diğer vazokonstriktör sitokinlerde (adenozin, tromboksan A2, endotelin, lökotrienler) artış yaparlar (9).

Diyabetes mellitus

Diyabet, erken ateroskleroz ve artmış KVH için en önemli risk faktörüdür. Yeni ortaya çıkan insülin direnci (İR) ve insülin tedavisi ve/veya oral hipoglisemiklere ihtiyaç duyulan kronik hiperglisemi, BN hastalarının %25'ini etkiler. Çalışmaların çoğu BN sonrası diyabet gelişen hastalarda KV olay riskinde 2-3 kat artış olduğunu göstermiştir (9).

Sigara

Genel popülasyona bakıldığında İKH gelişimi açısından oldukça önemli bir risk faktörüdür. Prospektif bir çalışmada trombotik inme ile sigara arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (23). HD hastalarında sigara kullanması, mortaliteyi %26 arttırır (24). BN hastalarının yaklaşık olarak %25-30'u nakilden sonra, sigara içme alışkanlıklarını devam ettirir. BN'nin erken dönemlerinde sigara kullanımı, KV olay riskini 3-4 kat arttırır (9).

Dislipidemi

Artmış total kolesterol (T-kol), LDL-kol, lipoprotein (a) [Lp(a)] ve trigliserid (Tg) seviyeleri ile azalmış HDL-kol düzeyleri genel popülasyonda İKH riskiyle beraberdir. Böbrek hastalığı bulunanlarda, özellikle nefrotik sendromlularda, aterojenik lipid profili oldukça fazla görülür (25-27). KBY'li

hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, hiperkolesterolemi ile KVH arasındaki bağlantı net değildir. En fazla mortalite düşük kolesterolle ilişkili bulunmuştur. Düşük kolesterol malnütrisyon ve düşük albümin seviyeleri ile bağlantılı olarak mortaliteyi artırmaktadır (28, 29). BN alıcılarının %50-60'ında lipid metabolizmasında bozukluklar mevcuttur (9). Genellikle 6. ay sonunda immünsüpresiflerin dozlarının azaltılmasıyla, hiperlipidemi sıklığı azalır. Hastalarda Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III'te önerildiği gibi, T-kol 200 mg/dL'nin, LDL-kol 100 mg/dL'nin ve Tg 150 mg/dL'nin altında, HDL-kol 40 mg/dL'nin üzerinde tutulmalıdır (22, 30).

Sol ventrikül hipertrofisi

KBY'nde LVH oldukça yaygındır ve artmış KV risk faktörleri ile ilişkilidir. Diyaliz tedavisine başlayanların %75'inde, alıcıların %50-70'inde bulunur (9, 31). LVH, kalp yetmezliği ve İKH'nın geliştiğini gösteren kuvvetli bir bulgudur (33). BN sonrası hastaların 2/3'ünde LVH gerilemesine rağmen, kan basıncında değişiklik olmadığı bildirilmiştir (26, 32).

Geleneksel Olmayan Risk Faktörleri

Üremiye bağlı risk faktörleri

Kronik üremide KVH'ın gelişmesi kompleks bir mekanizma ile olur. Üremik hastalarda, hem hemodinamik (anemi, hücre dışı volüm artışı, arteriyo-venöz fistüller) hem de metabolik faktörler [hipoalbuminemi, inflamasyon, homosistein, anormal iki değerlikli iyon metabolizması, Lp (a)] aracılığıyla kardiyomiyopati oluşur (33).

Prediyaliz ve diyaliz hastalarında anemiye bağlı sol ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu gelişir. BN yapılmış hastalarda anemi %30-40 civarındadır ve multifaktöriyel nedenlidir. Anemi, BN sonrası LVH ve sol ventrikül disfonksiyonunda belirleyicidir (9, 34). KBY'nin her evresinde su ve tuz tutulumu, plazma volümünü artırır. En fazla diyaliz hastalarını etkiler ve LVH oluşturur (35). Arteriyo-venöz fistüller ve greftlerdeki kan akımı, sol ventrikül volüm yüklenmesine zemin hazırlar (36).

Hipoalbüminemi, HD hastalarında prognozu belirler ve LVH ile doğrudan ilişkilidir (37). BN yapılan hastalarda da de novo kalp yetmezliği ve İKH gelişmesinde bağımsız bir risk faktörüdür (38). Akut faz reaktanı CRP, inflamasyonun en önemli belirtecidir. KBY'nde aterom gelişmesinde önemli rol oynar. Yüksek CRP seviyelerine sahip HD hastalarında, KV ölüm riski 5 kat daha fazladır (9, 39). CRP'nin BN yapılan olgularda klinik bulgular ve serum kreatinin değerleri ile birlikte değerlendirildiğinde, akut allograft rejeksiyonunun erken tanısında faydalı olabileceği bildirilmiştir (40). BN sonrası cerrahi travmaya bağlı 1-3. günlerde pik yaptığı, 1. haftadan sonra belirgin düşme gösterip nakil öncesi seviyelerine indiği gözlenmiştir (40-42). Ayrıca, akut allograft rejeksiyonunda CRP değerlerinin serum kreatinin artışından 1-2 gün önce yükseldiği görülmüştür (40-43). Homosistein, aterojenik bir aminoasittir ve artmış İKH riski ile ilişkilidir (9). KBY'li hastalarda homosistein düzeylerinin sağlıklı insanlara göre 2-4 kat yükseldiği ve vasküler hastalık gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir (44-45). BN alıcılarında azalmış GFR prevalansına paralel olarak, ılımlı bir hiperhomosisteinemi meydana gelir. Nedeni net olarak anlaşılamamıştır ve KV olaylardaki azalmaya etkisi henüz açık değildir (9). Hiperfosfatemisi ve Ca-P ürünü artışı diyaliz hastalarında mortaliteyi belirleyen bağımsız bir risk faktörüdür (46). Sekonder hiperparatiroidizm ve vitamin D metabolizması bozukluğu LVH, sol ventrikül fibrozisi, ateroskleroz, miyokard iskemisi, vasküler ve kardiyak kalsifikasyona neden olur (47). Üremi, lipoproteinleri olumsuz yönde etkiler ve aterojenik bir ortam oluşmasını sağlar (48). HD hastalarında yapılan çalışmalarda Lp (a)'nın oldukça fazla aterojenik potansiyeli olduğu gösterilmiştir (49). Alıcılarda BN sonrası Lp (a) düzeyinde artış bildirilmiştir (50).

Akut rejeksiyon atak sıklığı, BN sonrası KV risk artışı ile ilişkili bulunmuştur. Akut rejeksiyon atak sıklığı, graft fonksiyonundan ve proteinüriden bağımsızdır. Akut rejeksiyon atakları, yüksek doz steroid tedavisi gerektirdiğinden muhtemelen endotelial hücre hasarına sebep olmaktadır. Bu da KV risk artışına neden olur (48). Renal allograft disfonksiyonu, yani GFR'de azalma, KV olaylar için belirleyici bir risk

faktörüdür. GFR'deki her 10 mL/dk/1.73m²'lik bir azalma, KV olay riskini %6-10 oranında artırır. Graft disfonksiyonu aynı zamanda anemi ve hiperhomosisteinemiye de neden olur (9). Albüminüri ve proteinüri, sistemik endotelyal disfonksiyonun bir göstergesidir. Hem diyabetik hem de diyabetik olmayan popülasyonlarda İKH için belirleyici bir risk faktörüdür. Proteinüri fonksiyon gören graftı olan BN alıcılarında %20-40 sıklıkta bildirilmiştir. BN sonrası 10 yıllık KV olay görülme sıklığı riski, proteinürililerde %39.4, proteinürisi olmayanlarda %20.9'dur (9).

Ateroskleroz orta çaplı arterlerde koroner ve periferik arter hastalığına zemin hazırlayan oklüzif olaylara neden olmaktadır. HT, oklüzif lezyon gelişimine katkıda bulunur. Bu hastalardaki hemodinamik ve metabolik değişikliklerden dolayı arterlerin yapı ve fonksiyonunda non-ateromatöz remodeling olarak adlandırılan farklılaşma olur. Bu değişiklikler, negatif feed back etki ile sol ventrikül ard yük artışı ve koroner perfüzyon bozulmasına, sonuçta LVH ve kardiyak iskemiye neden olur. Ateroskleroz, farklı damar yataklarının büyük ve orta boyuttaki arterlerinin temel olarak intima tabakasını tutan, damar duvarı içerisinde yağ ve inflamatuvar hücrelerin birikimi ile seyreden, yaygın ve ilerleyici bir süreçtir. Ateroskleroz koroner arterleri, karotisleri, karın aortunu, böbrek arterlerini ve alt ekstremitte arterlerini daha çok tutar (52). Herhangi bir nedenle ortaya çıkan endotel hasarı, endotel disfonksiyonuna, bu da endotelin doğal koruyucu özelliğinin bozulması sonucu bir dizi inflamatuvar ve proliferatif olaylar zincirinin tetiklenmesine neden olur. Bilinen risk faktörlerinin hemen hepsi (sigara, HT, diyabet, hiperkolesterolemi, okside LDL kolesterol) endotel işlev bozukluğuna yolaçabilir. Aterosklerotik plakta rastlanan Herpes virüs, Chlamydia ve Helicobacter gibi mikroorganizmalar da endotel hasarının bir nedeni olabilir (Tablo-6) (53).

Tablo-6: Endotel fonksiyonunu olumlu ve olumsuz etkileyen faktörler

Bozucu faktörler	Düzeltilici faktörler
İleri yaş	L-arginin (NO) artışı
Erkek cinsiyet	Östrojen
Ailede KAH öyküsü	Antioksidanlar
Sigara	Sigarayı bırakma
Kolesterol yüksekliği	Statin tedavisi
HDL-kol düşüklüğü	ACE inhibitörleri
Hipertansiyon	Egzersiz
Diyabetes mellitus	Homosisteinin
Hiperhomosisteinemi	düşürülmesi
Obezite	
Yağlı beslenme	

KAH: koroner arter hastalığı

Glomerül Filtrasyon Hızı

Normal bir erişkinde böbrek kan akımı kalp debisinin yaklaşık %20-25'idir. Günde yaklaşık 180 L glomerüler filtrat oluşur. İki böbreğin nefronlarının tümünden bir dakikada oluşan filtrat miktarı GFR olarak tanımlanır (54). Normal GFR; erkekler için 120 ± 25 mL/dk, kadınlar için 95 ± 20 mL/dk'dır (55). Yaş ilerledikçe, intrarenal vasküler değişikliklerle birlikte böbrek boyutu ve hacmi azalır. Glomerül sayısı, boyutu ve jukstamedüller nefron kitlesi, sonuçta glomerüler bazal membran alanı ile geçirgenliği ve tubüler fonksiyon azalır (56-59). GFR değerleri yaşamın 18. ayına kadar artar ve 2 yaşında erişkin değerlerine ulaşır, 90 yaş civarında genç erişkin değerlerinin yarısı veya üçte biri olur (56). Çok sayıda GFR ölçüm yöntemi mevcuttur. GFR tayininde altın standart eksojen maddelerin klirensinin ölçülmesidir. Ancak günümüzde yerleşmiş bir GFR ölçüm yöntemi yoktur (Tablo-7) (55). Renal fonksiyonların değerlendirilmesinde serum kreatinin düzeyi, kreatinin klirensi, MDRD, sistatin C gibi yöntemler kullanılmaktadır. Kreatinin, kas dokusundan kreatin ve fosfokreatininin metabolik ürünüdür. Yapım hızı kas kitlesi, diyet, yaş ve cinsiyete bağlı olarak değişebildiği gibi inflamatuvar, immunolojik ve neoplastik bozukluklara bağlı olarak da değişir.

Tablo-7: GFR ölçüm yöntemleri

Plazma örnekleme ve idrar toplamalı yöntemler
Endojen maddelerin (kreatinin) ölçümü
Eksojen maddelerin (inülin) sabit infüzyonu
Tek enjeksiyonlu plazma örnekleme teknikleri (radyofarmasötik)
Stewart-Hamilton yöntemi
Kompartman analizi
İki kompartmanlı (bikspansiyel) model
Tek kompartmanlı (monokspansiyel) model
Tek plazma örnekleme teknikleri
Eksternal görüntüleme teknikleri (tek enjeksiyon ile)
Plazma örnekleme
Plazma örnekleme

Sistatin C

Sistatin C, gamma-Trace veya post-gamma globulin olarak adlandırılan 122 aminoasitli, 13kDa ağırlığında nonglikolize, düşük molekül ağırlıklı sitoplazmik bir protein olup, sistein proteinaz inhibitörlerinden sistatin süperailisinin bir üyesidir (60, 61). Sistatin C geni tüm çekirdekli hücrelerde bulunur ve sabit hızla üretilir (62, 63). Diüurnal ritmi yoktur. İnflamatuvar olaylar ve malignitelerde sistatin C üretim hızı değişmez. Sistatin C'nin molekül ağırlığının düşük olması ve sabit üretim hızı bu proteinin serum konsantrasyonunun GFR ile orantılı olduğunu düşündürmüştür (64-67). Sistatin süperailisi üç alt gruba ayrılır (Tablo-8). Birinci alt grupta yer alan sistatinler hücre içi, ikinci alt grupta yer alanlar hücre dışı ve üçüncü alt grupta yer alanlar damar içi yerleşimlidirler. Sistatin C yoğun olarak adrenal medulla, pankreas adacıkları, tiroid bezi ve adenohipofizde, ayrıca beyin kortikal nöronlarında saptanmıştır. Sistatin C preprotein olarak sentezlenir (68-72).

Tablo-8: İnsan sistatin proteinaz inhibitörleri

Grup I	Grup II	Grup III
Sistatin A	Sistatin C	Düşük molekül ağırlıklı kininojen (LMWK)
Sistatin B	Sistatin D	
	Sistatin S	Düşük molekül ağırlıklı kininojen (HMWK)
	Sistatin SU= Sistatin SN	
	Sistatin SA	

Sistatinlerin Fizyolojik Fonksiyonları

Sistatin C'nin primer yapısı, fizikokimyasal ve immunolojik özellikleri belirlenmiştir. Ancak biyolojik rolü tam olarak bilinmemektedir. Sistatin C, vücuttaki çekirdekli hücrelerin hemen hepsinde üretilir.

Sistatinler, endojen ve eksojen sistein proteinaz aktivitesini düzenler. Bunu sistein proteinazların zarar verici proteolitik etkilerini kontrol ederek ve lokal olarak sınırlayarak yapar (72, 73). Sistatin C, monositler ve makrofajlardan sekrete olur. Sistatin C'nin lökosit kemotaksisini ve fagositozunu da düzenlediği, bu nedenlerle inflamatuvar süreçte düzenleyici rol oynadığı öne sürülmektedir (63). Katepsin B, H, K ve L'nin glomerüller üzerindeki varlığı ve endojen glomerüler sistein proteazların intakt bazal membran parçalama yeteneği esas alındığında, Sistatin C'nin mezangial hücre proliferasyonu ile seyreden glomerüler hastalıklarda önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Sistatin C bağ dokusunu ölü ve malign hücrelerden salgılanan hücre içi enzimlerin yıkımından korumaktadır. İnsan sistein proteinazları, protein ve peptidlerin hücre içi katabolizmasında önemli rol oynar. Sistatin C ayrıca hücrelerin lokal hücre dışı ortamlarını koruyan ek bir rol oynayabilir ve sekresyon işleminde hücre içi sistein proteinaz aktivitesini düzenleyebilir (74, 75).

Bütün dokularda ve biyolojik sıvılarda ölçülebilir miktarlarda olup seminal plazma, beyin omurilik sıvısında ve sütte yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Tükürük, kolostrum, asidik mayi ve plevral sıvıda düşük konsantrasyonlarda bulunur. Yapımı inflamatuvar olaylardan etkilenmez, bu nedenle akut faz proteini değildir. Sistatin C'nin vücut sıvılarındaki dağılımı Tablo-9'da verilmiştir.

Tablo-9: Vücut sıvılarındaki sistatin C düzeyleri

Vücut sıvıları	Ortalama (referans aralığı) (mg/L)
Kan plazma	0.96 (0.57 - 1.79)
Beyin omurilik sıvısı	5.8 (3.2 - 12.5)
İdrar	0.095 (0.033 - 0.29)
Tükrük	1.8 (0.36 - 4.8)
Seminal plazma	51.0 (41.2 - 61.8)
Amniyon sıvısı	1.0 (0.8 - 1.4)
Göz yaşı	2.4 (1.3 - 7.4)
Anne sütü	3.4 (2.2 - 3.9)

Sistatin C'nin Stabilitesi

Serum ve plazmada bulunan Sistatin C oldukça stabildir. Buzdolabında +4 °C'de bir hafta, -20 °C'de ise üç ay saklanabilir. -70 °C'de daha uzun süre saklanabilir. Kanda transferrin gibi doğal koruyucuların, α 2-makroglobulin, α 1-antitripsin ve kininojen gibi proteinaz inhibitörlerinin yüksek konsantrasyonlarda bulunması sistatin C'nin kan örneklerinde stabil olmasında etkilidir. Mesanede bulunan veya idrara dışarıdan bulaşmış mikroorganizmalar ya da değişik nedenlerle hasar görmüş böbrek dokusundan açığa çıkan proteolitik enzimlerle parçalanması nedeniyle idrarda da stabil değildir. Alınan idrar örneğinde Sistatin C'yi tam olarak stabil tutmak mümkün değildir (82-85).

Sistatin C'nin Tanı Amaçlı Kullanımı

Sistatin C kan düzeyleri stabildir. Glomerüllerden serbestçe süzülür, proksimal tübüllerden tama yakın geri emilerek katabolize olur. Sekrete edilmez.

Yaşlı insanlarda gözlenen serum Sistatin C düzeylerindeki artış; KV nedenler, miyokard infarktüsü ve inmelere bağlı artan mortalite riskinin önceden belirlenmesi açısından önemlidir. GFR ölçümü için araştırılan diğer düşük molekül ağırlıklı proteinlere kıyasla GFR ile daha iyi bir korelasyon göstermektedir. Sistatin C hem çocuklarda hem de erişkinlerde GFR için yeni

bir belirteç olup endojen, düşük molekül ağırlıklı, katyonik bir proteindir (89). Sistatin C serum kreatinin konsantrasyonuna göre GFR için daha spesifik ve sensitif bir göstergedir.

Kreatininden farklı olarak serum sistatin C konsantrasyonu; yaş, cinsiyet, kas kitlesi, vücut yağ içeriği, hiperbilirübinemi, hemoliz ve diyetten (çocuklarda yaş, boy, cinsiyet ve vücut kompozisyonundan) etkilenmez. Sistatin C, allograft fonksiyonu ve terapötik nefrotoksisite gibi klinik olaylarda GFR'nin değerlendirilmesinde rol oynar. Serum Sistatin C düzeyleri ayrıca lenfoproliferatif hastalıklar, Alzheimer hastalığı, ilerleyici demansla birlikte seyreden lökoensefalopati, dejeneratif retina hastalıkları, vasküler anevrizmalar, kemik yeniden yapılanması, otoimmün hastalıklar, amiloidoz, multipl skleroz ve yüksek doz kortikosteroid tedavi verilen nefrotik sendrom veya astım gibi kronik hastalıklarda da değişim göstermektedir.

Tübüllerin bozukluğu durumunda Sistatin C düzeyleri idrarda çok yükselir. Ancak Sistatin C'nin idrarda parçalanmasından dolayı hastalığın tanı ve incelenmesinde yararlı değildir. Sistatin C kalıtsal amiloid anjiyopati hastalığında beyin omurilik sıvısında düşük düzeylerde bulunur. Hastalık arter duvarlarında, özellikle beyinde, amiloid depolanması ile karakterizedir. Belirli dokulardaki Sistatin C konsantrasyonundaki azalma, damarlarda amiloid birikimine neden olacağı için serabral kanama ve ateroskleroz hızında artmaya neden olabilir (90-94).

Kardiovasküler Sistem ve Sistatin C

Plazma sistatin C düzeylerinin tayini, koroner kalp hastalıkları ve sekonder KV olaylar açısından risk ve prognoz değerlendirmesinde kullanışlı bir belirteç olabilir. Bazı yayınlar periferik arter hastalığı açısından da prediktif değeri olabileceğini bildirmektedir. Sarnak ve ark. (97) Sistatin C düzeyinde saptanan yüksekliklerin kalp yetmezliği açısından önemli bir risk faktörü olduğunu, serum kreatinin düzeyi ve kreatinine dayalı GFR ölçümlerinden daha prediktif olduğunu göstermişlerdir. Bu durum böbrek disfonksiyonlu

hastalarda, kalp yetmezliği için risk faktörlerinin artmış olmasıyla ilişkili olabilir (95-97).

Bu çalışmada renal transplant alıcılarında çeşitli KV risk faktörleri ve sistatin C arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

KBH'nda KVH riski artışı, KV morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. BN sonrası bu risk azalmakla birlikte hala yüksektir. Kullanılan immunsupresif ilaçlar KV risk faktörlerini olumsuz yönde etkilemektedir. LVH prognozu belirleyici faktörlerden birisidir. Böbreğin fonksiyonel kapasitesi en sensitif ve spesifik olarak GFR ile değerlendirilir. GFR'de saptanan düşüş böbrek hastalığının en erken bulgusudur. Son yıllarda, Sistatin C GFR'nin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Yapılan son çalışmalar HD hastalarında KV riski gösteren sigara kullanımı, apolipoprotein A1, total ya da fraksiyone kolesterol, CRP, albumin, yaş gibi parametrelerle sistatin C arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir (97, 98). Ancak BN alıcılarında sistatin C ve KV risk arasındaki ilişkiyi araştıran herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle, çalışmamız BN alıcılarında geleneksel ve geleneksel olmayan KV risk faktörleri, el bileği çevresi, bel-kalça çevresi, vücut yağ oranı, vücut kitle indeksi (VKİ) gibi ölçümler ile sistatin C arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini amaçlamıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 09 Haziran 2009 tarih ve 2009-11/65 sayı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nda onaylandıktan sonra 01.09.09 - 30.06.10 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (UÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalı (AD) Nefroloji Bilim Dalı ve UÜTF Tıbbi Biyokimya AD işbirliği ile gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmaya Transplantasyon polikliniğinde takip ve tedavi edilmekte olan 62 BN alıcısı ve İç Hastalıkları polikliniğine başvuran 50 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Tüm hastalara çalışma ile ilgili bilgiler verilerek onamları alınmıştır. Çalışmaya dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri Tablo-10'da özetlenmiştir.

Tablo-10: Alıcıların ve gönüllülerin araştırmaya alınma (kabul edilme) ve alınmama (hariç tutulma) kriterleri

Kabul edilme kriterleri
18 ile 65 yaş arası olmak
Bilgilendirilmiş onam formunu imzalamak
6 aydan daha uzun süreli böbrek nakli öyküsü olmak
Düzenli takip ve tedavisi olmak
Greft fonksiyonu stabil olmak
Hariç tutulma kriterleri
18 yaş altı ve 65 yaş üstü olmak
Hemoglobin düzeyi 8.5 gr/dL'nin altında olmak
Bilinen kardiyovasküler hastalık öyküsü olmak (koroner arter hastalığı, periferik damar hastalığı, geçirilmiş Miyokard infarktüsü)
Akut veya kronik karaciğer hastalığı olmak
İnflamatuvar hastalığı olmak
Bilgilendirilmiş onam formunu imzalamamak

Çalışmaya alınan hastalardan anamnez (böbrek yetmezliği etiyojisi, HD ve BN süresi, kalp hastalığı, diyabet, dislipidemi, HT, obezite, aile öyküsü, sigara kullanımı) alındı. Ayrıntılı sistemik fizik muayeneleri yapıldı. Tüm hastalarda arteriyel kan basıncı ve antropometrik ölçümler (vücut ağırlığı, boy, el bileği çevresi, bel ve karın çevresi) yapıldı.

Hastaların boy uzunlukları ayaklar birleşik durumda, topuklar, baş ve kalça arka bölüme yaslandırılarak ölçüldü.

Kan basıncı: Sağ koldan (şayet kolda fistül yoksa) 10 dakikalık dinlenme sonrası civalı manometre ile ölçüldü. Çalışmadaki tüm olguların SKB ve DKB uygun manşon ile Korotkoff seslerinin oskültasyonu (Korotkoff I-V) yöntemiyle ölçüldü.

Vücut ağırlığı (VA) ölçümü: Ölçümden önce hastaların giysi ağırlıkları (kg / boy-cm), yaş, cinsiyet ve fiziksel aktivite durumları veri olarak alete girildi. Üzerlerindeki metal eşyaları (kolye, küpe, bilezik vs.) çıkarttırdıktan sonra çıplak ve kuru ayakla Fakir marka cihaz ile ölçüm yapıldı.

El bileği çevresi ölçümü: Sağ el bileği radial ve ulnar kemik çıkıntısı üzerinden esnemeyen bir mezura ile ölçüldü.

Bel ve karın çevresi ölçümü: Bel, kalça ölçümleri ten üzerinden esnemeyen mezura ile ölçüldü ve gerekli kayıtlar alındı. Bel çevresi, arkus kostarum ile proessus spina iliaka anterior süperior arasındaki en dar çap; kalça çevresi ise arkada maksimuslar ve önde simfiz pubis üzerinden geçen en geniş çap olarak kabul edildi.

Vücut kitle indeksi (VKİ): Tüm olguların VKİ, vücut ağırlığı (kg) / boy (m²) formülüyle hesaplandı.

Tüm laboratuvar tetkikleri UÜTF Hastanesi Biyokimya AD laboratuvarlarında çalışıldı. Tüm ölçümler yapıldıktan sonra 8 saatlik açlığı takiben hastalardan venöz kan örnekleri alındı ve aşağıda belirtildiği şekilde çalışıldı. Çalışma için yapılacak diğer tetkikler (Sistatin C, AGEs, hsCRP, Lp (a), homosistein, PON, arilesteraz) için alınan kan örnekleri 3000 x rpm' de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örnekleri topluca çalışılmak üzere -80 °C ve -20 °C' de saklandı.

Biyokimyasal parametreler [glukoz, üre, kreatinin, albumin, ürik asit, aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), T-kol, trigliserid, HDL-kol] Abbott marka kitler kullanılarak Aeroset cihazında (Abbott, USA), hematolojik parametreler otomatik kan sayım cihazı CELL-DYN 3700 (Abbott, USA) ile aynı gün çalışıldı.

MDRD GFR= $186 \times (S_{Cr})^{-1.154} \times (\text{Yaş})^{-0.203}$ (Kadın x 0.742) (Zenci x 1.212) formülü ile, Cockcroft-Gault formülü ile GFR (C-G GFR)= $(140-\text{Yaş}) \times \text{Vücut ağırlığı} / \text{Serum kreatinin} \times 72$ (Kadınx 0.85) formülü ile hesaplandı (100). Friedwalt formülü ile LDL-kol değeri, T-kol – (HDL-kol + trigliserid değerinin %20'si) formülü ile hesaplandı (101). Tg değeri 400 mg/dL üzerinde ise bu formül uygulanmadı.

Sistatin C Ölçümü

Biyokimya tüpüne alınan venöz kan örnekleri 3500/dk devirde 5 dk santrifüj edildi. Yapılan santrifüj işlemi sonrası tüm hastaların serumları ayrıştırılıp ependorf tüplerine alındı. Alınan serum örnekleri -80 °C'de dondurularak çalışılacağı güne kadar saklandı. Serum sistatin C düzeyleri particle enhanced immunoturbidimetrik metodla Siemens marka N latex cystatin C kiti kullanılarak BN ProSpec cihazında (Siemens, Germany) çalışıldı. Bu yöntemle sistatin C'nin ölçümü için serum ya da EDTA'lı plazma örnekleri kullanılmaktadır. Bu yöntemle sistatin C ölçümü, insan sistatin C'sine spesifik antikolar ile kaplı polistiren partiküllerin sistatin C içeren örnekle karşılaştığı zaman agregat olmasına ve bu agregattan geçen ışığın sistatin C konsantrasyonu ile orantılı olarak ışık demetini dağıtması prensibine dayanmaktadır. Çalışılan kite göre sistatin C'nin normal değerleri 0.53 - 0.95 mg/dL olarak verilmiştir (73, 83-85).

Homosistein Düzeylerinin Ölçümü

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

HsCRP Düzeylerinin Ölçümü

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

Lp (a) Düzeylerinin Ölçümü

Lp (a) ve Abbott marka kit ile Architect c16000 cihazında immünotürbidimetrik metod ile ölçüldü.

AGEs'nin Düzeylerinin Ölçümü

Serum AGEs düzeyleri; Oxiselect™ Advented Glycation end Product kiti kullanılarak enzim immün yöntemle (ELISA) ölçüldü. Sonuçlar sulandırma faktörü ile çarpılarak µg/mL cinsinden verildi.

PON Aktivitesinin Ölçümü

PON aktivitesi ölçümü Eckerson ve ark.'nın (102) tanımladığı; serumdaki paraoksonaz tarafından paraokson'un hidrolizi sonucu açığa çıkan p-nitrofenol'ün miktarının spektrofotometrik olarak belirlenmesi prensibine göre yapıldı. Bir ünite paraoksonaz aktivitesi 1 dakikada 1 µmol p-nitrofenol oluşturan enzim aktivitesi olarak tanımlandı ve serum PON aktivitesi ünite/litre (Ü/L) şeklinde ifade edildi.

Ariesteraz Aktivitesinin Ölçümü

Ariesteraz aktivitesi ölçümü Eckerson ve ark.'nın (102) tanımladığı; ariesteraz tarafından fenilasetatın hidrolizi sonucu açığa çıkan fenol miktarının spektrofotometrik olarak belirlenmesi prensibine göre yapıldı. Bir ünite ariesteraz aktivitesi; 1 dakikada 1 µmol fenol açığa çıkaran enzim aktivitesi olarak tanımlandı ve serum ariesteraz aktivitesi kÜ/L olarak ifade edildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 13.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Betimleyici istatistikler olarak ortalama \pm standart sapma, medyan, minimum, maksimum ve yüzde değerleri olarak verildi. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi. İki bağımsız grubun karęılařtırılmasında, verilerin dağılım yapısına göre Mann-Whitney U veya bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. Deęiřkenler arasındaki ilişkilerin belirlenmesinde, Pearson ve Spearman korelasyon analizi yapıldı. Kategorik değişkenlerin karęılařtırılmasında Pearson ki-kare testi kullanıldı. Rakamsal veriler dağılım homojen ise ortalama \pm SD (standart sapma) olarak, dağılım homojen değil ise ortanca (minimum ve maksimum değerler) olarak verildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan tüm olguların (post-transplant ve sağlıklı gönüllü olan olgular) belirtilen ölçüm sonuçları, biyokimyasal parametreleri, demografik özellikleri kaydedildi.

Çalışmaya alınan 112 hastanın demografik ve klinik özellikleri Tablo-11'de özetlendi. Yaş, cinsiyet, VKİ, kalça çevresi açısından transplant ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Transplant grubunda bel çevresi, bel/kalça oranı, SKB, DKB ve el bileği çevresi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Transplant grubunun nakil bilgileri Tablo-12'de verilmiştir.

Kontrol ve transplant grubunun tüm hematolojik ve biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldı (Tablo-13). Trigliserid, kreatinin, ürik asit, MDRD, GFR, sistatin C düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı. Trigliserid, kreatinin, ürik asit ve sisatin C düzeyleri transplant grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunurken, hemoglobin, MDRD GFR ve C-G GFR kontrol grubunda transplant grubuna göre daha yüksek saptandı.

Tablo-11: Grupların demografik ve klinik özellikleri

	Transplant (n:62)	Kontrol (n:50)	p değeri
Yaş, yıl	37.8 ± 11.02	36.8 ± 9.61	AD
Cinsiyet, n (%)			AD
Erkek	29 (% 46.8)	21 (% 42.0)	
Kadın	33 (% 53.2)	29 (% 58.0)	
VKİ, kg/m ²	25.8 ± 4.46	25.5 ± 3.64	AD
Bel, cm	94.0 ± 12.21	85.2 ± 11.9	<0.001
Kalça, cm	101.5 (72-136)	102 (66-120)	AD
Bel/kalça oranı	0.90 (0.75-1.09)	0.83 (0.65-1.29)	<0.001
Sistolik kan basıncı, mmHg	124.7 ± 17.02	116.0 ±16.81	<0.001
Diyastolik kan basıncı, mmHg	81.5 (47-102)	70 (60-100)	0.002
El bileği, cm	19.5 (14-35)	16 (13-19)	<0.001
Sigara kullanımı, n (%)	6 (% 9)	12 (% 24)	

AD: anlamlı değil, VKİ: vücut kitle indeksi

Tablo-12: Transplant grubunun nakil bilgileri

	Transplant (n:62)
Nakil süresi, ay	28.5 (8.8-167)
Diyaliz tipi, n (%)	
HD	42 (67.7)
PD	8 (12.9)
HD+PD	7(11.3)
Preemptif	5(8.1)
İmmünsüpresif ilaç kullanımı, n(%)	
Tac+MMF+Prd	35 (56.5)
CsA+AZT+Prd	2 (3.2)
Tac+AZT+Prd	2 (3.2)
CsA+MMF+Prd	13 (21)
Tac+everolimus+Prd	4 (6.5)
Tac+Prd	2 (3.2)
MMF+everolimus+Prd	1 (1.6)
CsA+everolimus+Prd	1 (1.6)
MMF+sirolimus+Prd	2 (3.2)

HD: hemodiyaliz, PD: periton diyalizi, Prd: prednisolon, Tac: takrolimus, MMF: mikofenolat mofetil, AZT: azotiyopirin, CsA: siklosporin-A

Tablo-13: Grupların hematolojik ve biyokimyasal parametreleri

Laboratuvar	Kontrol (n: 50)	Transplant (n:62)	p değeri
Total kolesterol, mg/dL	187.5 ± 41.6	201 ± 46.1	AD
HDL-kol, mg/dL	51.9 ± 13.1	52.4 ± 23.2	AD
LDL-kol, mg/dL	111.6 ± 32.9	118.6 ± 35.1	AD
Trigliserid, mg/dL	120 ± 66.8	154 ± 74.3	0.004
Hemoglobin, g/dL	13.5 ± 2.3	12.8 ± 2.0	0.012
Glukoz, mg/dL	88.9 ± 11.8	92.6 ± 22.8	AD
Kreatinin, mg/dL	0.84 ± 0.14	1.41 ± 0.55	<0.001
Ürik asit, mg/dL	4.1 ± 1.40	6.1± 1.66	<0.001
MDRD GFR, mL/dk/1.73m ²	95.0 ± 15.1	58.2 ± 18.2	<0.001
C-G GFR, mL/dk/1.73m ²	111.3 ± 22.2	70.3 ± 21.0	<0.001

AD: anlamlı değil, HDL-kol: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL-kol: düşük dansiteli lipoprotein, C-G GFR: Cockcroft-Gault glomerül filtrasyon hızı

Kontrol ve transplant grubunda geleneksel olmayan KV risk faktörleri karşılaştırıldı (Tablo-14). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sistatin C, hsCRP, homosistein, AGEs transplant grubunda anlamlı yüksek, PON ve arilesteraz anlamlı düşük bulundu.

Tablo-14: Gruplarda geleneksel olmayan kardiyovasküler risk faktörleri

	Kontrol (n: 50)	Transplant (n:62)	p değeri
hsCRP (mg/dL)	0.95 (0.20-4.79)	2.50 (0,2-4.790)	0.001
Homosistein (µmol/L)	10.04 (5.3-47.6)	18.25 (1,3-423.5)	<0.001
AGEs (µg/mL)	0.56 (0.10-3.65)	1.508 (0.19-2.71)	<0.001
PON (U/L)	201.11 (124.4-511.2)	152.8 (73.2-423.5)	0.004
Aril esteraz (kU/L)	123.62 (88.8-176.6)	92.7 (49.6-148.1)	<0.001
Lp (a) (mg/dL)	6.51 (1.30-90.0)	9.7 (1.30-90.0)	AD
Sistatin C (mg/dL)	0.71 ± 0.12	1.70 ± 0.58	<0.001

AD: anlamlı değil, hsCRP: yüksek sensitif C-reaktif protein, AGEs: ileri glikasyon son ürünleri, PON: paraoksonaz aktivitesi, Lp (a): lipoprotein a

Kontrol ve transplant grubunun demografik özellikleri ile sistatin C arasındaki korelasyon Tablo-15'de incelendi. Kontrol grubunda boy, vücut ağırlığı, bel çevresi ve el bileği ile sistatin C arasında anlamlı korelasyon bulunurken, transplant grubunun demografik özellikleri ile sistatin C arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo-15: Kontrol ve transplant grubunun sistatin C ile demografik özelliklerinin korelasyonu

	Kontrol (n:50)		Transplant (n:62)	
	p	r	p	r
Yaş	0.29		0.07	
VKİ	0.17		0.78	
Boy	0.000	0.48	0.87	
Vücut ağırlığı	0.001	0.45	0.61	
SKB	0.14		0.49	
DKB	0.20		0.86	
Bel çevresi	0.02	0.31	0.86	
Kalça çevresi	0.46		0.40	
Bel/kalça oranı	0.051		0.15	
El bileği çevresi	0.007	0.37	0.58	

VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı

Kontrol ve transplant grubunda laboratuvar parametreleri ile sistatin C korelasyonu Tablo-16'da değerlendirildi. Kontrol grubunda kreatinin, ürik asit ve trigliserid ile sistatin C arasında pozitif korelasyon varken, MDRD ve HDL-

kol ile sistatin C arasında negatif korelasyon saptandı. Transplant grubunda ise sistatin C ile MDRD, GFR, HDL-kol arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı.

Tablo-16: Kontrol ve transplant grubunda sistatin C ile laboratuvar parametrelerinin korelasyonu

	Kontrol (n: 50)		Transplant (n:62)	
	p	r	p	r
T-kol	0.83		0.61	
HDL-kol	0.001	-0.45	0.04	-0.26
LDL-kol	0.87		0.92	
Trigliserid	0.03	0.29	0.28	
Hemoglobin	0.19		0.98	
glukoz	0.76		0.70	
Kreatinin	0.000	0.72	0.06	
Ürik asit	0.000	0.50	0.82	
MDRD GFR	0.006	-0.38	0.02	-0.29
C-G GFR	0.93		0.04	-0.26

AD: anlamlı değil, T-kol: total kolesterol, HDL-kol: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL-kol: düşük dansiteli lipoprotein, C-G GFR: Cockcroft-Gault glomerül filtrasyon hızı

Kontrol ve transplant gruplarında sistatin C bakımından cinsiyetler karşılaştırıldığında, kontrol grubunda cinsiyetler arasında sistatin C bakımından anlamlı fark saptandı. Sistatin C, erkek cinsiyette kadınlara göre daha yüksek olarak saptandı (Tablo-17). Her iki grupta sigara kullananlarla, kullanmayanların sistatin C düzeyleri ile arasındaki ilişki karşılaştırıldığında, her iki grupta da sigara kullananların sistatin C düzeyleri anlamlı yüksek bulundu (Tablo-18).

Cinsiyet düzeltildikten sonra MDRD GFR, C-G GFR ve yaş ile sistatin C ilişkisi değerlendirildiğinde kontrol grubunda, sistatin C ile MDRD GFR arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı ($p<0.001$, $r=-0.511$). Transplant grubunda, sistatin C ile MDRD GFR arasında ($p=0.026$; $r=-0.295$) ve sistatin ile C-G GFR arasında ($p=0.044$, $r=-0.268$) negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı.

Tablo-17: Cinsiyetlere ve sigara kullanım öyküsüne göre sistatin C düzeylerinin grup içi karşılaştırması

	Transplant (n:62)	p değeri	Kontrol (n:50)	p değeri
Sistatin C düzeyi, mg/dL				
Kadın	1.69 ± 0.60	0.959	0.66 ± 0.90	<0.001
Erkek	1.70 ± 0.56		0.79 ± 0.11	
Sigara kullanımı	1.58 (0.86-3.41)	0.524	0.68 (0.48-0.96)	0.017

Tablo-18: Kontrol ve transplant grubunda sistatin C ile sigara kullanan ve kullanmayanların karşılaştırılması

	Transplant (n:62)	Kontrol (n:50)	p değeri
Sistatin C düzeyi			
Sigara kullanan	1.5	0.77	<0.001
Sigara kullanmayan	1.58	0.69	<0.001

Kontrol ve transplant grubunda geleneksel olmayan risk faktörleri ile sistatin C korelasyonu Tablo-18'de değerlendirildi. Kontrol grubunda sadece homosistein ile sistatin C arasında anlamlı pozitif korelasyon var iken diğer risk faktörleri ile herhangi bir korelasyon saptanmadı. Transplant grubunda ise geleneksel olmayan risk faktörleri ile sistatin C arasında anlamlı korelasyon yoktu.

Tablo-19: Kontrol ve transplant grubunda sistatin C ile geleneksel olmayan risk faktörlerinin korelasyonu

	Kontrol		Transplant	
	p	r	p	r
HsCRP	AD		AD	
Homosistein	0.008	0.37	AD	
AGEs	AD		AD	
PON	AD		AD	
Aril esteraz	AD		AD	
Lp (a)	AD		AD	

AD: anlamlı değil, hsCRP: yüksek sensitif C-reaktif protein, AGEs: ileri glikasyon son ürünleri, PON: paraoksonaz aktivitesi, Lp (a): lipoprotein a

TARTIŞMA VE SONUÇ

Böbrek nakli olan hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedeni KVH'lardır. KVH gelişimine neden olan en önemli patoloji ise hızlanmış aterosklerozdur. BN yapılan hastalarda klasik risk faktörleri (yaş, cinsiyet, obezite, sigara, DM, sedanter yaşam, HT) ile KVH risk artışı tam olarak açıklanamamaktadır. İnflamasyon, oksidatif stres, antioksidan mekanizmaların azalmasının bu hasta grubundaki hızlanmış ateroskleroz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. BN yapılan hastalarda aterosklerotik KVH riskini daha önceden tahmin etmek ve gerekli önleyici tedbirleri alabilmek için yeni belirteçlere ihtiyaç vardır.

Sistatin C eksikliği ile kardiyak klinik olaylar arasındaki ilişkiyi gösteren bir araştırma yapılmıştır. Miyokardiyal infarktüs geçirmiş 267 hastada plazma sistatin C düzeylerinin, 229 sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha düşük olduğunu, bunun nedeninin de gen polimorfizmi, ileri yaş olduğunu bildirmişlerdir. İleri yaş hastaların sistatin C referans aralıkları daha yüksektir (103). Ancak çalışmamız ileri yaş hasta içermiyordu. Her iki grupta da yaş ile sistatin C arasında korelasyon yoktu. Amerika Birleşik Devletleri'nden 4 ayrı bölgeden toplanan topluma dayalı bir kohortta (Cardiovascular Health Study); araştırmacılar başlangıçta KBH olmayan (tahmini GFR >60 mL/dk olan) 4663 yaşlı birey üzerinde, sistatin C seviyelerinin ileride ölüm, KVH ve kalıcı KBH gelişmesini öngörmeye prognostik bir biyobelirteç olup olmadığını incelemişlerdir. Bu araştırmacılar, sistatin C düzeyinin 1 mg/L'nin üzerinde olmasının, bu değerin altında olmasına göre 4 yıllık takip sonunda KBH'na ilerlemede 4 kat risk artışına sebep olduğunu ve bazal sistatin C düzeylerinin ileride ölüm dahil istenmeyen KV olayları göstermede anlamlı bir biyobelirteç olduğunu saptamışlardır. Bu bulgular sistatin C düzeylerinin böbrek hastalığının klinik ve laboratuvar bulguları ortaya çıkmadan böbrek fonksiyonlarındaki hafif azalmayı gösterebileceği ve ileride KBH'nın oluşması ile ivmelenen

istenmeyen KV olayları öngördürebileceği yönündeki görüşlerin artmasına yol açmıştır (104, 105).

Sistatin C'nin renal fonksiyonların hassas bir göstergesi olmasından dolayı aterosklerotik kalp hastalıkları ile plazma sistatin C düzeylerinin akut koroner sendromlu hastalarda bir mortalite belirteci olabileceği ön görülmektedir (106-108).

Bazı çalışmalarda serum sistatin C düzeyleri üzerine, renal fonksiyon dışında etki eden faktörler araştırılmıştır. Yaşın, erkek cinsiyetin, kilonun, boyun, aktif sigara içiminin ve yüksek serum CRP değerlerinin daha yüksek sistatin C değerleri ile bağımsız olarak ilişkili oldukları, serum HDL-kol değerlerinin sistatin C ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (98, 109-112). Bizim yaptığımız çalışmada kontrol grubunda boy, vücut ağırlığı, bel çevresi ve el bileği ile sistatin C arasında anlamlı korelasyon bulunurken, transplant grubunun demografik özellikleri ile sistatin C arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Sistatin C erkek cinsiyette kadınlara göre daha yüksek olarak saptandı. Transplant ve kontrol gruplarında sistatin C düzeyleri sigara kullarlarda kullanmayanlara göre anlamlı yüksek bulundu.

Üç ayrı populasyon incelendiği bir araştırmada klinik ateroskerozu olan hastalar (n:107) ve ateroskerozu olmayan diyabetlilerde (n:103) kontrol grubuna (n:30) göre serum katepsin S ve sistatin C seviyelerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Serum kreatinin değerlerine göre düzenleme yapıldığında sistatin C düzeyleri kontrol grubuna göre diyabetiklerde halen yüksek kalırken ateroskerozu olan hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlılıkta fark saptanmamıştır (113). Bu durum ateroskerozlu hastalarda sistatin C düzeylerindeki artışın böbrek fonksiyonu ile bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. Ateroskleroz ve diyabette katepsin S ve sistatin C'nin patofizyolojik rolünün tam anlaşılması için başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

DM majör KV risk faktörlerinden biridir. Yapılan bir çalışmada 214 BN alıcısı (%18'i diyabetik) değerlendirilmiş. Diyabetik BN alıcılarında pretransplant daha yüksek iskemik kardiyomipati, VKİ, yüksek sigara içiciliği mevcutmuş. Sonuçta diyabetik BN alıcıları nakil sonrası daha yüksek oranda

KV olay geçirmektedir (114). Sigara, DM, dislipidemi gibi geleneksel risk faktörleri KV hastalıkları artırır. CRP, homosistein gibi belirteçlerde KV morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. BN alıcılarında renal yetmezlik, greft disfonksiyonu da KV olayları etkiler. İmmüsupresif ilaç olarak kullanılan kortikosteroid ve kalsinörin inhibitörleri gibi ilaçlar DM ve KV olayların gelişmesinde önemli yere sahiptir. Pretransplant ve posttransplant KV riskler iyice belirlenmeli ve tedavi stratejileri geliştirilmelidir (115).

Sistatin C düzeyi, serum kreatinin konsantrasyonu ve GFR ile yakından ilişkilidir. Çalışmamızda kontrol grubunda kreatinin ile sistatin C arasında pozitif, MDRD GFR ile sistatin C arasında negatif korelasyon bulundu. KVH ile ilişkisini araştıran çalışmalarda sistatin C düzeyi ile evre 3-4 KBY'li hastalarda tüm nedenler ve KVH arasında önemli bir ilişki saptanmıştır. SDBY'li hastaların ölçüm yöntemlerine sistatin C eklendiğinde progresyonu belirlemede daha kuvvetli bir gösterge olduğu belirtilmiştir (116, 117). Böbrek nakilli hastalarda serum sistatin C ile kreatinin klirensi, C-G GFR, MDRD GFR arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan çalışmalarda serum sistatin C, MDRD GFR, C-G GFR arasında güçlü korelasyonun olduğu bildirilmiştir (83, 118). 106 BN alıcısının alındığı bir çalışmada C-G GFR ve MDRD GFR hesaplanarak KBH yüzdeleri sırasıyla %54.7 ve %51.9 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada sistatin C ile kreatinin arasında anlamlı korelasyon saptanmış iken MDRD GFR ile kreatinin ve sistatin C arasında hiperbolik bağımlılık ilişkisi bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda serum sistatin C düzeylerinin BN alıcılarında KBY'ni tahmin etmede C-G GFR, MDRD GFR'ye göre daha iyi olduğu belirtilmiştir (119). Benzer olarak çalışmamızda transplant grubunda, sistatin C ile MDRD GFR, C-G GFR arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı.

Yapılan başka bir çalışmada kardiyorenal sendromu olan hastalarda yüksek sistatin C değerlerinin morbidite ve mortalite ile yakından ilişkili olduğu ve hem KV hem de renal hastalık bakımından daha fazla sorunların yaşanacağı öngörülmüştür (120).

Serum sistatin C düzeylerinin HD etkinliği ile ilişkisi bir çalışmada değerlendirilmiştir. Serum kreatinin değerlerinin diyaliz sonrası düşerken

sistatin C düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Serum sistatin C düzeylerinin HD'n etkinliğini değerlendirmede yetersiz olabileceği ancak daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu kanısına varılmıştır (121).

Farklı renal patolojileri olan (obstrüktif nefropati, IgA nefropatisi, renal displazi, diyabet, kronik renal yetmezlik, HT, polikistik böbrek hastalığı, Alport sendromu ve renal transplant) pediatrik hasta grubunda yapılan bir çalışmada serum sistatin C ile kreatinin arasında güçlü korelasyon gösterilmiştir (122). Farklı renal patolojileri (en sık izlenen tanı 27 hasta ile diyabetik nefropati) olan 112 hastada referans olarak ⁵¹Cr-EDTA'nın kullanıldığı bir çalışmada MDRD GFR'nin referans değere benzer sonuçlar verdiği ve C-G GFR'nin ise referans değere göre yaklaşık %10 daha yüksek sonuç verdiği bildirilmiştir (123). 52 Tip 2 DM'li hastada referans olarak ⁵¹Cr-EDTA kullanarak yapılan başka bir çalışmada kreatinin klirensi 80 mL/min/1.73 m²'nin altında olan hastalarda sistatin C ile kreatinin arasında belirgin bir pozitif korelasyon saptandı. Ancak kreatinin klirensi daha yüksek olan hastalarda ise korelasyonun olmadığı bildirildi (124). Sonuçta bu çalışmalar böbrek fonksiyonunu belirlemede kullanılan yöntemlerin farklı hasta gruplarında değişebileceğini desteklemektedir. Ancak çalışmamızda hem kreatinin hem de sistatin C transplant grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti ve kreatinine dayalı formül sonuçları ile korelasyon gösteriyordu.

Obezite, yaş ve cinsiyetin KVH riskini artırdığı bilinmektedir (125). Çalışmamızda yaş, cinsiyet, VKİ, kalça çevresi açısından transplant ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. BN grubunda bel çevresi, bel / kalça oranı ve el bileği çevresi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Kontrol grubunda boy, vücut ağırlığı, bel çevresi ve el bileği çevresi ile sistatin C arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunurken, transplant grubunun demografik özellikleri ile sistatin C arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bunun nedeni olarak sistatin C'nin böbrek fonksiyonu ile ilişkili olmasına rağmen, adipoz doku ile ilişkisinin böbrek fonksiyonundan bağımsız olması gösterilebilir. Çok değişkenli regresyon modellerinde gösterildiği gibi

sistatin C'nin obezite ve bel çevresi gibi antropometrik ölçümler ile bağımsız ilişkili olması ile de açıklanabilir.

HT normal populasyonda en önemli KV mortalite nedenidir. HT görülme sıklığı BN yapılan hastalarda kullanılan immunsupresif ilaçlara bağlı olarak daha fazla artmaktadır. HT, KV mortalite ve greft yetmezliği ile ilişkili bulunmuştur (126). Çalışmamızda da BN yapılan hastalarda SKB ve DKB'ları sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bu durumun nedeni BN grubunun muhtemelen daha önceden HT'a sahip olmaları ve kullandığı ilaçlardı.

BN sonrası KVH riskinde artışa neden olabilen lipid anormallikleri sık görülen metabolik bozukluklardır. En sık karşılaşılan anormallikler T-kol ve LDL-kol düzeylerinde yükseklik şeklindedir. Plazma HDL-kol düzeyleri sıklıkla normaldir (125, 127, 128). Bizim çalışmamızda BN yapılan hastalarda T-kol, LDL-kol ve HDL-kol düzeyleri sağlıklı kontroller ile benzer, ancak Trigliserid düzeyleri anlamlı olarak yüksekti. Sistatin C düzeyleri de BN grubunda daha yüksek saptandı. Trigliserid ve sistatin C arasında anlamlı ilişki saptandı. BN yapılan hastaların 10 tanesi statin kullanmaktaydı. Ancak hastalarımız fibrat kullanmıyordu. Diyetsetel faktörler ve statinlerin trigliserid düzeylerini daha az düşürmeleri ile bu durum açıklanabilir.

Yüksek serum Lp (a) düzeylerinin yapılan bazı çalışmalarda SDBY ve BN yapılan hastalarda KVH için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (129). Erken dönem böbrek yetmezliğinde Lp (a) seviyelerinde artış olduğu ve bunun GFR ile negatif ilişkili olduğu bildirilmiştir (130). Heimann ve ark. (131) yaptığı çalışmada Lp (a) düzeylerinin BN yapılan hastalarda yüksek olduğunu saptamıştır. BN sonrasında hastaların serum Lp (a) düzeylerini takip ettikleri çalışmalarında nakil sonrasında serum Lp (a) düzeylerinde hızlı bir düşüş olduğunu; serum kreatinin düzeylerinin %50 düşmesi ile serum Lp (a) düzeyinin %10.6 oranında azalması arasında anlamlı pozitif bir ilişki olduğunu saptamışlardır. Başka bir çalışmada da BN hastalarındaki Lp (a) düzeylerinin sağlıklı kontroller ile benzer olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda, BN yapılan hastalar ile sağlıklı kontroller arasında Lp (a) düzeylerinde anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı. Transplant grubundaki hastaların nakil

öncesi Lp (a) bilgileri mevcut değildi. Ancak yukarıdaki çalışmalara bakarak nakil sonrası geçen sürede Lp (a) düzeylerinin düşmüş olabileceği varsayılabilir.

Hiperhomosisteineminin ateroskleroz gelişimi ve KV morbidite ve mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (132). Arnadottir ve ark. (133) BN öncesi ve sonrasında plazma homosistein düzeylerini değerlendirdikleri bir çalışmada, plazma homosistein düzeyinde beklenen ölçüde düşüş olmadığını saptamışlardır. Çalışmamızda homosistein düzeyleri BN yapılan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Sağlıklı kontrol grubunda sistatin C ile homosistein arasında pozitif korelasyon varken transplant grubunda bu ilişki saptanmadı. Bununla birlikte, BN yapılan hastalarda serum kreatinini ile homosistein arasında anlamlı pozitif ilişkili bulundu. BN yapılan hastalarda homosistein düzeyi ile kreatinin düzeyi arasında pozitif ilişki saptanması azalmış renal fonksiyonlar ile homosistein arasında bir ilişki olabileceği görüşünü desteklemektedir.

KV risk ve inflamatuvar belirteçler arasında güçlü bir ilişki olduğu klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Birçok inflamatuvar belirteç olmakla birlikte klinik pratikte CRP en yararlı olan belirteçtir. Amerikan Kalp Cemiyeti ve Hastalık Kontrol Merkezi hsCRP'yi KVH riskinin belirlenmesinde tek inflamatuvar belirteç olarak tanımlamıştır (134). Diyaliz ve transplantasyonun normal popülasyona göre daha inflamatuvar bir durum olduğu gösterilmiştir (135). Bakri ve ark. (136) KVH olan BN hastalarında KVH'ı olmayan BN hastalarına göre daha yüksek hsCRP düzeyleri olduğunu bildirmişlerdir. Abedini ve ark. (137) yaklaşık 6 yıl takip edilen BN olan hastalarda yüksek seviyedeki hsCRP KVH gelişimi ve tüm nedenlere bağlı ölüm riski için öngörücü olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda BN yapılan hastalarda sağlıklı kontrollere göre yüksek hsCRP düzeyleri tespit edildi. Bu sonuca göre transplantasyonun inflamatuvar bir durum olduğu ve hsCRP'nin KVH riskini öngörmeye faydalı olabileceği söylenebilir. Ancak CRP ve sistatin C düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

AGEs, başlıca protein, amino asit, lipid ve nükleik asitlerin serbest amino gruplarının indirgeyici şekerlerle nonenzimatik glikasyon ve oksidasyon reaksiyonları sonucunda oluşan ve heterojen yapıdaki moleküllerdir (138, 139). AGEs'in özellikle diyabetik hastalarda ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir (140). LDL-kol'ün glikolizasyonu sonucunda bu moleküllerin oksidatif modifikasyona yatkın hale gelmesi köpük hücre oluşumuna katkı sağlamakta ve aterosklerozu ilerletebilmektedir (141). BN yapılan hastalarda AGEs birikiminin olduğu ve kullanılan immunsupresif tedavinin birikime katkı sağladığı; AGEs düzeyinin greft disfonksiyonunda ve KVH gelişiminde rol oynadığı bildirilmiştir (142). Hartog ve ark. (143) ortalama nakil süresi 73 ay olan 285 BN yapılan hastada deri otofloresans okuyucusu ile kol ve bacadan yapılan ölçümlerin ortalaması alınarak AGEs birikimini değerlendirmişler ve deri otofloresansının yaş, hsCRP, SKB, nakil öncesi dializ süresi ile pozitif, C vitamini, kreatinin klirensi ve 1 yıl içindeki kreatinin klirensi değişimi ile negatif ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Sonuç olarak AGEs birikiminin birkaç KVH risk faktörü ve greft disfonksiyonu ile ilişkili olduğu, BN yapılan hastalarda KVH riskini göstermede AGEs birikiminin önemli olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda AGEs düzeyleri serumda ölçüldü ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu. Ancak sistatin C ile korelesyan göstermedi.

PON1 apolipoprotein A1 aracılığıyla HDL-kol'e bağlanan bir enzimdir. Hem HDL-kol'ün aterosklerozdan koruyucu etkisine katkıda bulunarak, hem de lipoprotein peroksidasyonunu ve LDL-kol'ün oksidasyonunu önleyerek ateroskleroza karşı koruyucu bir rol oynamaktadır (144, 145). Paragh ve ark. (146) yaptıkları bir çalışmada HD hastalarında ve BN yapılan hastalarda PON1 aktivitesinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Aynı araştırmada; PON1 aktivitesini apo AI ve HDL-kol ile standardize ettiklerinde, standardize PON1 aktivitesinin de HD ve transplant hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu saptamışlar. Varga ve ark. (147) yaptığı çalışmada PON aktivitesi ile sistatin C arasında negatif korelasyon olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda BN yapılan hastalarda PON ve arilesteraz aktivitesinin sağlıklı kontrol grubuna

göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. BN hastalarında PON ve arilesteraz aktivitelerindeki azalmanın polimorfizmden bağımsız, HDL-kol alt birimlerdeki farklı dağılımlar gibi çeşitli faktörlere bağlı olabilir. BN olmuş hastalarda düşük PON1 aktivitesi HDL'nin antioksidan kapasitesinin azalması artmış ateroskleroz riski ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte PON ve arilesteraz aktivitesi sistatin C ile ilişkili bulunmamıştır.

SONUÇ

- Bu çalışmada renal transplant alıcılarında geleneksel ve geleneksel olmayan KV risk faktörleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı ve sistatin C arasındaki ilişkileri değerlendirildi.

- Kontrol ve transplant gruplarının yaşları, cinsiyet dağılımı, VKİ ve kalça çevreleri benzerdi.

- Transplant grubunda bel çevresi, bel / kalça oranı, SKB, DKB ve el bileği çevresi anlamlı yüksek bulundu.

- Transplant grubunda Triglicerid, kreatinin, ürik asit ve sistatin C düzeyleri yüksek bulunurken, kontrol grubunda MDRD GFR ve C-G GFR daha yüksek olarak saptandı.

- Kontrol grubunda boy, vücut ağırlığı, bel çevresi ve el bileği ile sistatin C arasında anlamlı korelasyon bulunurken, transplant grubunun demografik özellikleri ile sistatin C arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

- Transplant grubunda sistatin C, hsCRP, homosistein, AGEs anlamlı yüksek, PON ve arilesteraz anlamlı düşük bulundu.

- Kontrol grubunda kreatinin, ürik asit ve trigliserid ile sistatin C arasında pozitif korelasyon varken, MDRD ve HDL-kol ile sistatin C arasında negatif korelasyon saptandı. Transplant grubunda ise sistatin C ile MDRD, GFR, HDL-kol arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı.

- Cinsiyet düzeltildikten sonra kontrol grubunda sistatin C ile MDRD GFR arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı. Transplant grubunda sistatin C ile MDRD GFR, C-G GFR arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı.

- Kontrol grubunda cinsiyetler arasında sistatin C bakımından anlamlı fark saptandı. Sistatin C erkek cinsiyette kadınlara göre daha yüksek olarak bulundu.

- Transplant ve kontrol gruplarında sistatin C düzeyleri sigara kullananlarda kullanmayanlara göre anlamlı yüksek bulundu.

- Kontrol grubunda homosistein ile sistatin C arasında anlamlı pozitif korelasyon var iken hsCRP, AGEs, PON, arilesteraz, Lp (a) ile herhangi bir korelasyon saptanmadı. Transplant grubunda da sistatin C ile aralarında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Sonuç olarak, BN alıcılarında nakil sonrası KV risk faktörleri genel popülasyona göre hala yüksektir. Çalışmamızda bel çevresi, bel/kalça oranı, kan basınçları ve trigliserid düzeyleri transplant grubunda yüksek bulundu. Diğer lipid parametreleri ise benzer bulundu. VKİ'leri benzer olmasına karşın özellikle yeni bir parametre olan el bileği çevresi transplant grubunda daha yüksekti. Beklendiği gibi transplant grubunda böbrek fonksiyonları sağlıklılara göre anlamlı olarak düşüktü. Geleneksel olmayan yeni KV risk faktörleri de (hsCRP, homosistein, AGEs, sistatin C) transplant grubunda anlamlı daha yüksekti. Transplant grubunda ateroskleroz riskinin arttığını gösteren PON ve aril esteraz düşüklüğü mevcuttu.

Çalışmamız sistatin C'nin transplant alıcılarında kardiyovasküler bir risk faktörü olarak kullanılamayacağını düşündürmüştür. Çalışmamızda hasta sayısının az olması nedeniyle sistatin C düzeylerine göre hastalar alt gruplara (normal/yüksek veya düşük) ayrılamadı. Bu konuda özellikle sistatin C düzeyinin normal ve yüksek olduğu BN alıcılarında bu risk faktörlerinin değerlendirildiği daha fazla sayıda hastayı içeren çalışmaların planlanması gerektiği kanaatindeyiz. Çalışmamız sistatin C düzeyinin transplant grubumuzda ileride yeni KV olay ceya KVH gelişme riskini tahmin etmede yararlı olup olmayacağını araştırmamıştır. Ancak bu durumun değerlendirilmesi yeni bir izlem çalışması gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

1. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1–266.
2. McClellan WM. Epidemiology and Risk Factors for Chronic Kidney Disease. *Med Clin N Am* 2005;89:419–45.
3. Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. 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.
4. Zandi-Nejad K, Brenner BM. Strategies to retard the progression Of chronic kidney disease. *Med Clin North Am* 2005;89:489–509.
5. Lazarus JM, Brenner BM. Chronic Renal Failure. In: Fauci AS Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds), *Harrisons's Principles of Internal Medicine*. 14th edition. The McGraw-Hill Companies, Inc USA 1998:1513-20.
6. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 112-9.
7. Akođlu E, Süleymanlar G, Kronik Böbrek Yetmezliği. İliçin G, Ünal S, Biberöđlu K, Akalın S, Süleymanlar G (eds) *Temel İç Hastalıkları*. 1. Baskı. Güneş Kitabevi, Ankara 1996: 769–76.
8. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:16–23.
9. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006;82:603-11.
10. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, et al. Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:158–65.
11. Aakhus S, Dahl K, WideroeTE. Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:648–54.
12. Lindholm A, Albrechtsen D, Frodin L et al: Ischemic heart disease-major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. *Transplantation* 1995;60:451–7.
13. Dimeny EM. Cardiovascular disease after renal transplantation. *Kidnet Int* 2002;80: 78–84.
14. Massy ZA. Cardiovascular risk factors in kidney transplantation. *Current Opinion in Urology* 2001;11:139–42.

15. Kasiske BL, Chakkerla HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1735–43.
16. Vlagopoulos PT, Sarnak MJ. Traditional and Nontraditional Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Med Clin N Am* 2005; 89:587–611.
17. Magee CC, Pascual M: Update in Renal Transplantation. *Arch Intern Med* 2004;164:1373–88.
18. Erdoğlan D, Güllü H, Çalışkan M et al. The evaluation of left ventricular diastolic function by tissue Doppler echocardiography in white-coat hypertensive individuals. *TKD Arřivi* 2005;33:261-7
19. De Mattos AM, Siedlecki A, Gaston RS, et al. Systolic dysfunction portends increased mortality among those waiting for renal transplant. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1191-6.
20. Hebert PR, Moser M, Mayer J, Glynn RJ, Hennekens CH Recent evidence on drug therapy of mild to moderate hypertension and decreased risk of coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1993;153:578-81
21. Levin A, Thompson CR, Ethier J, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999;34:125-34.
22. Pham PT, Danovitch GM. The medical management of the renal transplant recipient In: R.J. Johnson & John Feehally. (eds) *Comprehensive Clinical Nephrology*. 3rd edition. Philadelphia: PA; 2007.1085-1101,
23. Kannel WB. Update on the role of cigarette smoking in coronary artery disease. *Am Heart J* 1981;101:319-28.
24. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996;49:1379-85.
25. Jungers P, Massy ZA, Nguyen Khoa T, et al. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2597-602.
26. Criqui MH, Heiss G, Cohn R, et al Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1993;328:1220-5.
27. Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH. Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality. A 21-year follow-up of 8000 men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:107-13.
28. Lowrie EG, Lew NL. Commonly measured laboratory variables in hemodialysis patients: relationships among them and to death risk. *Semin Nephrol* 1992;12:276-83.

29. Kasiske BL Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:142-56.
30. Fellström B, Holdaas H, Jardine A. Cardiovascular disease in renal transplantation. Management by statins. *Transplant Rev* 2004;18:122–8.
31. Amann K, Ritz E. Cardiac disease in chronic uremia: pathophysiology. *Adv Ren Replace Ther* 1997;4:212-24.
32. Parfrey PS, Harnett JD, Foley RN, et al. Impact of renal transplantation on uremic cardiomyopathy. *Transplantation* 1995;60:908-14.
33. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD et al. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1277-85.
34. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996;27:347-54.
35. Enia G, Mallamaci F, Benedetto FA, et al. Long-term CAPD patients are volume expanded and display more severe left ventricular hypertrophy than haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:1459-64.
36. Van Duijnhoven EC, Cheriex EC, Tordoir JH, Kooman JP, van Hooff JP. Effect of closure of the arteriovenous fistula on left ventricular dimensions in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:368-72.
37. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:728-36.
38. Rigatto C, Parfrey P, Foley R, et al. Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1084-90.
39. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;55:648-58.
40. Oyen O, Wergeland R, Bentdal O, et al. Serial ultrasensitive CRP measurements may be useful in rejection diagnosis after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2001;33:2481-3.
41. Reek C, Conrad S, Huland H. The role of C-reactive protein in graft dysfunction after renal transplantation. *J Urol* 1999;161:1463-6.
42. Reek C, Conrad S, Tenschert W, Huland H. Do serum C-reactive protein measurements help to discriminate episodes of renal dysfunction in patients after renal transplantation? *Clin Chim Acta* 2001;310:57-61.

43. Bruzzone P, Sganga G, Castagneto M, Nanni G, Castiglioni GC. Temporal patterns of C-reactive protein and other acute phase proteins after kidney transplantation. *Transplant Proc* 1987;19:3727-30
44. Arnadottir M, Berg AL, Hegbrant J, Hultberg B. Influence of haemodialysis on plasma total homocysteine concentration. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:142-6.
45. Moustapha A, Naso A, Nahlawi M, et al. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 1998;97:138-41.
46. Fernandez-Reyes MJ, Auxiliadora Bajo M, Robles P, et al. Mitral annular calcification in CAPD patients with a low degree of hyperparathyroidism. An analysis of other possible risk factors. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:2090-5.
47. Dossa CD, Shepard AD, Amos AM, et al. Results of lower extremity amputations in patients with end-stage renal disease. *J Vasc Surg* 1994;20:14-9.
48. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;55:1899-911.
49. Shoji T, Emoto M, Tabata T, et al. Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 2002;61:2187-92.
50. Fellström B. Risk factors for and management of post-transplantation cardiovascular disease. *BioDrugs* 2001;15:261-78.
51. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995;47:186-92.
52. Saygılı A, Barutcu O, Cengiz N, et al. Carotid intima media thickness and left ventricular changes in children with endstage renal disease. *Transplant Proc* 2002; 34: 2073–5
53. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. *Nature* 1993;362: 314-488
54. Erek E, Süleymanlar G. Böbreğin Yapısı ve Fonksiyonları. İliçin G, Biberöglü K, Süleymanlar G, Ünal S. (editörler) İç Hastalıkları. 2. Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 2003:1211-28.
55. Waybill MM, Waybill PN. Contrast media-induced nephrotoxicity: identification of patients at risk and algorithms for prevention. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:3-9.
56. Summerville DA, Clinton SP, Treves ST. The use of radiopharmaceuticals in the measurement of glomerular filtration rate: A review. In: Freeman LM (ed) *Nuclear Medicine Annual*. New York: Raven Press; 1990:191-221.

57. Morgan DJ, Bray KM. Lean body mass as a predictor of drug dosage. Implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet* 1994;26:292-307.
58. Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec* 1992;232:194-201.
59. Lubran MM. Renal function in the elderly. *Ann Clin Lab Sci* 1995;25:122-33.
60. http://www.hytest.fi/data_sheets/newsletters/Cystatin C (May 2009)
61. Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta* 2000;300:83-95.
62. Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H. Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand* 1985;218:499-503.
63. Newman D. More on cystatin C. *Clin Chem* 1999;45:718-9.
64. Palsdottir A, Abrahamson M, Thorsteinsson L, et al. Mutation in cystatin C gene causes hereditary brain haemorrhage. *Lancet* 1988;2:603-4.
65. Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function--a review. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:389-95.
66. Grubb A, Abrahamson M, Olafsson I, et al. Synthesis of cysteine proteinase inhibitors structurally based on the proteinase interacting N-terminal region of human cystatin C. *Biol Chem* 1990;371:137-44.
67. Abdella N, Mojiminiyi OA, Akanji AO. Homocysteine and endogenous markers of renal function in type 2 diabetic patients without coronary heart disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;50:177-85.
68. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, et al. Serum cystatin C: a replacement for creatinine as a biochemical marker of GFR. *Kidney Int Suppl* 1994;47:20-1.
69. Oberbauer R, Nenov V, Weidekamm C, et al. Reduction in mean glomerular pore size coincides with the development of large shunt pores in patients with diabetic nephropathy. *Exp Nephrol* 2001;9:49-53.
70. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, et al. Cystatin C as a marker of GFR--history, indications, and future research. *Clin Biochem* 2005;38:1-8.
71. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992;38:20-7.
72. Mussap M, Ruzzante N, Varagnolo M, Plebani M. Quantitative automated particle-enhanced immunonephelometric assay for the

- routinary measurement of human cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:859-65.
73. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995;47:312-8.
 74. Lerner UH, Johansson L, Ranjsö M, et al. Cystatin C, and inhibitor of bone resorption produced by osteoblasts. *Acta Physiol Scand* 1997;161:81-92.
 75. Kabanda A, Jadoul M, Lauwerys R, et al. Low molecular weight proteinuria in Chinese herbs nephropathy. *Kidney Int* 1995;48:1571-6.
 76. Gökkuşu CA, Ozden TA, Gül H, Yıldız A. Relationship between plasma Cystatin C and creatinine in chronic renal diseases and Tx-transplant patients. *Clin Biochem* 2004;37:94-7.
 77. Yasuhara O, Hanai K, Ohkubo I, et al. Expression of cystatin C in rat, monkey and human brains. *Brain Res* 1993;628:85-92.
 78. Ciğerli Ş, Çoruhlu A, Eren N, Serin E. Glomerüler filtrasyonun değerlendirilmesinde cystatin C ve β 2 mikroglobulinin yeri. 1. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi Bildiri Kitapçığı. Nisan 2000
 79. Uchida K, Gotoh A. Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. *Clin Chim Acta* 2002;323:121-8.
 80. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1994;40:1921-6.
 81. Cathcart HM, Huang R, Lanham IS, Corder EH, Poduslo SE. Cystatin C as a risk factor for Alzheimer disease. *Neurology* 2005;64:755-7.
 82. Visvardis G, Griveas I, Zilidou R, et al. Glomerular filtration rate estimation in renal transplant patients based on serum cystatin-C levels: comparison with other markers of glomerular filtration rate. *Transplant Proc* 2004;36:1757-9.
 83. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995;47:312-8.
 84. Chu SC, Wang CP, Chang YH, et al. Increased cystatin C serum concentrations in patients with hepatic diseases of various severities. *Clin Chim Acta* 2004;341:133-8.
 85. Mojiminiyi OA, Abdella N, George S. Evaluation of serum cystatin C and chromogranin A as markers of nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60:483-9.
 86. Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease

- and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 2005;51:321-7.
87. O'Hare AM, Newman AB, Katz R, et al. Cystatin C and incident peripheral arterial disease events in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2005;165:2666-70.
 88. Sarnak MJ, Katz R, Stehman Breen CO, et al. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med* 2005;142:497-505.
 89. Bökenkamp A, van Wijk JA, Lentze MJ, Stoffel-Wagner B. Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and beta2-microglobulin concentrations. *Clin Chem* 2002;48:1123-6.
 90. Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*. 5th edition. USA, Saunders, 2001: 88-9.
 91. Adam B, Ardiçoğlu NY. *Klinik Biyokimya Analiz Metodları*. 1. Baskı, Ankara: Atlas Kitapçılık Tic Ltd Şti, 2002: 92.
 92. Harmoinen AP, Kouri TT, Wirta OR, et al. Evaluation of plasma cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *Clin Nephrol* 1999;52:363-70.
 93. Erlandsen EJ, Randers E, Kristensen JH. Evaluation of the Dade Behring N Latex Cystatin C assay on the Dade Behring Nephelometer II System. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:1-8.
 94. Finney H, Newman DJ, Gruber W, Merle P, Price CP. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). *Clin Chem* 1997;43:1016-22.
 95. Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 2005;51:321-7.
 96. O'hare AM, Newman AB, Katz R, et al. Cystatin C and incipient peripheral arterial disease events in the elderly: results from the health study. *Arch Intern Med* 2005;165:2266-70.
 97. Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, et al. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med* 2005;142:497-505.
 98. Koc M, Batur MK, Karaarslan O, Abali G. Clinical utility of serum cystatin C in predicting coronary artery disease. *Cardiol J* 2010;17:374-80
 99. Taglieri N, Koenig W, Kaski JC Cystatin C and cardiovascular risk. *Clin Chem* 2009;55:1932-43
 100. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum

- creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130: 461-70.
101. Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS: Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge, *Clin Chem* 1972;18:499-502
 102. Eckerson HW, Romson J, Wyte C, La Du BN. The human serum paraoxonase polymorphism: identification of phenotypes by their response to salts. *Am J Hum Genet* 1983;35:214-27.
 103. Eriksson P, Deguchi H, Samnegård A et al. Human evidence that the cystatin C gene is implicated in focal progression of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 2004;24:551-7.
 104. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006;145:237-46.
 105. Bokenkamp A, Herget-Rosenthal S, Bokenkamp A. Cystatin C, kidney function and cardiovascular disease. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1223-30.
 106. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:974 -80.
 107. Santopinto JJ, Fox KA, Goldberg RJ, et al. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the Global registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart* 2003;89:1003- 8.
 108. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000;356:147-52.
 109. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004;65:1416-21.
 110. Johnston N, Jernberg T, Lindahl B, et al. Biochemical indicators of cardiac and renal function in a healthy elderly population. *Clin Biochem.* 2004;37:210-6.
 111. Noto D, Cefalu AB, Barbagallo CM, et al. Cystatin C levels are decreased in acute myocardial infarction: effect of cystatin C G73A gene polymorphism on plasma levels. *Int J Cardiol* 2005;101:213–7.
 112. Luc G, Bard JM, Lesueur C, et al.; PRIME Study Group. Plasma cystatin-C and development of coronary heart disease: The PRIME Study. *Atherosclerosis* 2006;185:375-80.
 113. Liu J, Ma L, Yang J, et al. Increased serum cathepsin S in patients with atherosclerosis and diabetes. *Atherosclerosis* 2006;186:411-9.

114. Díaz JM, Sainz Z, Gich I, et al. Cardiovascular risk factors in diabetic patients with renal transplants. *Transplant Proc* 2005;37:3802-4.
115. Roberto Marce'n R. Cardiovascular risk factors in renal transplantation—current controversies *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3–8.
116. Carmen A. Peralta C, Michael G. Shlipak MG, Suzanne Judd S et al. Detection of Chronic Kidney Disease With Creatinine, Cystatin C, and Urine Albumin-to-Creatinine Ratio and Association With Progression to End-Stage Renal Disease and Mortality. *JAMA* 2011;305:1545-52.
117. Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C-based formulas for prediction of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2010;114:118-26.
118. Risch L, Huber AR. Assessing glomerular filtration rate in renal transplant recipients by estimates derived from serum measurements of creatinine and cystatin C. *Clin Chim Acta* 2005;356:204-21.
119. Lassus J, Harjola VP. Cystatin C: a step forward in assessing kidney function and cardiovascular risk. *Heart Fail Rev.* 2012;17:251-61.
120. Krishnamurthy N, Arumugasamy K, Anand U, et al. Effect of hemodialysis on circulating cystatin C levels in patients with end stage renal disease. *Indian J Clin Biochem* 2010;25:43–46.
121. Stickle D, Cole B, Hock K, Hruska KA, Scott MG. Correlation of plasma concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. *Clin Chem* 1998;44:1334-8.
122. Harmoinen A, Lehtimaki T, Korpela M, Turjanmaa V, Saha H. Diagnostic accuracies of plasma creatinin, cystatin C and glomerular filtration calculated by the Cockcroft-Gault and Levey (MDRD) formulas. *Clin Chem* 2003;49:1223-5.
123. Mussap M, Vestra MD, Fioretto Pet al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2002;61:1453-61.
124. Tsai JP, Wu SW, Hung TW, et al. Diagnostic performance of serum cystatin C and serum creatinine in the prediction of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2010;42:4530-3.
125. Chan DT, Irish AB, Dogra GK, Watts GF. Dyslipidaemia and cardiorenal disease: mechanisms, therapeutic opportunities and clinical trials. *Atherosclerosis* 2008;196:823-34.
126. First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A. Hypertension after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:30–8.
127. Morales JM, Dominguez GB. Cardiovascular risk profile with the new immunosuppressive combinations after renal transplantation. *Am J Hypertens* 2005;23:1609–16.

128. Kasiske BL, Ballantyne CM. Cardiovascular risk factors associated with immunosuppression in renal transplantation. *Transplant Rev* 2002;16:1–21.
129. Kronenberg F, König P, Lhotta K, et al. Apolipoprotein(a) phenotype-associated decrease in lipoprotein(a) plasma concentrations after renal transplantation. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1399-404.
130. Kronenberg F, Utermann G, Dieplinger H. Lipoprotein(a) in renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996;27:1-25.
131. Heimann P, Josephson MA, Fellner SK, et al. Elevated lipoprotein (a) level in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:174.
132. Perna AF, Ingrosso D, Castaldo P, Galletti P, De Santo GN. Homocysteine and transmethyations in uremia. *Kidney Int Suppl* 2001;59:230-3.
133. Arnadottir M, Hultberg B, Wahlberg J, Fellström B, Dimeny E. Serum total homocysteine concentration before and after renal transplantation. *Kidney Int* 1998;54:1380-4.
134. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004;1;109:112-10.
135. Kocak H, Ceken K, Yavuz A, et al. Effect of renal transplantation on endothelial function in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:203–7.
136. Bakri RS, Afzali B, Covic A, et al. Cardiovascular disease in renal allograft recipients is associated with elevated sialic acid or markers of inflammation. *Clin Transplant* 2004;18:201–4.
137. Abedini S, Holme I, März W, et al. ALERT study group. Inflammation in renal transplantation, *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1246-54.
138. Lapolla A, Traldi P, Fedele D. Importance of measuring products of non-enzymatic glycation of proteins. *Clin Biochem* 2005;38:103-15.
139. Yoshida N, Okumura K, Aso Y. High serum pentosidine concentrations are associated with increased arterial stiffness and thickness in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2005;54:345-50.
140. Aso Y, Inukai T, Tayama K, Takemura Y. Serum concentrations of advanced glycation endproducts are associated with the development of atherosclerosis as well as diabetic microangiopathy in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2000;37:87-92.
141. Bowie A, Owens D, Collins P, Johnson A, Tomkin GH. Glycosylated low density lipoprotein is more sensitive to oxidation: implications for the diabetic patient? *Atherosclerosis* 1993;102:63-7.
142. Hartog JW, Smit AJ, Van Son WJ et al. Advanced glycation end products in kidney transplant patients: a putative role in the development of chronic renal transplant dysfunction. *Am J Kidney Dis* 2004;43:966–75.

143. Hartog JW, de Vries AP, Bakker SJ, et al. Risk factors for chronic transplant dysfunction and cardiovascular disease are related to accumulation of advanced glycation end-products in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2263-9.
144. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmacol* 1998;31:329-36.
145. Watson AD, Berliner JA, Hama SY. Protective effect of HDL associated paraoxonase inhibition of the biological activity of minimally oxidized LDL. *J Clin Invest* 1995;96:2882-91.
146. Paragh G, Asztalos L, Seres I, et al. Serum paraoxonase activity changes in uremic and kidney-transplanted patients. *Nephron* 1999;83:126-31.
147. Varga E, Seres I, Harangi M, et al. Serum cystatin C is a determinant of paraoxonase activity in hemodialyzed and renal transplanted patients. *Dis Markers* 2009;26:141-8.

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca tecrübeleri, bilgileri ve prensipleri ile bizlere örnek olarak mesleki görüşümüzün şekillenmesinde önemli katkıları olan, nefroloji bölümünü sevdiiren tüm öğretim üyelerine özellikle Prof. Dr. Alparslan ERSOY'a, Anabilim Dalı Başkanımız saygıdeğer Prof. Dr. Mustafa Yurtkuran ve Anabilim Dalımızdaki tüm saygıdeğer hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca bilimsel destek konusunda her türlü yardımı esirgemeyen değerli Prof. Dr. Canan Ersoy'a, tezim boyunca bilgilerinden yararlandığım hocam Prof. Dr. Sümeyye Güllülü'ye, tezimde emeği geçen İç Hastalıklarında çalışan tüm asistan arkadaşlarım, hemşire ve personele desteklerinden ötürü teşekkür ederim.

Tezim sırasında biyokimyasal belirteçlerin çalışılmasında bana yardımcı olan Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Emre Sarandöl ve Dr.Emine Kırhan'a teşekkür ederim.

Desteklerini bir an olsun esirgemeyen, her türlü sorunumla yakından ilgilenip büyük özverilerde bulunan sevgili aileme, gerek asistanlığımın sıkıntılı anlarında, gerekse tez hazırlık dönemimde, yaşadığım güçlükleri atlatmamda önemli yardım ve hoşgörüsünü gördüğüm, desteğini her zaman arkamda hissettiğim, hayatıma anlam katan, yaşama sevincim, biricik eşim Turgut KAÇAN'a gönülden teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

29.09.1981 tarihinde Ankara'da dünyaya geldim. İlkokulu İskenderun Mithat Paşa ilköğretim okulu, orta öğrenimimi İskenderun Beş Temmuz ortaokulunda okuduktan sonra, lise öğrenimimi Muğla Dalaman Lisesi'nde tamamladım. Tıp eğitimime 1999 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladım. Tıp eğitimimi 1999-2005 yılları arasında tamamladıktan sonra tıp doktoru ünvanını aldım. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD'nda 2006 yılında araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Evliyim ve Poyraz adında bir erkek çocuk annesiyim.