



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

**BÖBREK NAKLİ YAPILAN HASTALARDA
ADİPONEKTİN, LEPTİN, NİTRİK OKSİT, C-REAKTİF PROTEİN
DÜZEYLERİ VE STATİN TEDAVİSİNİN ETKİLERİ**

Dr.Nihal OCAK

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2008



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

**BÖBREK NAKLİ YAPILAN HASTALARDA
ADİPONEKTİN, LEPTİN, NİTRİK OKSİT, C-REAKTİF PROTEİN
DÜZEYLERİ VE STATİN TEDAVİSİNİN ETKİLERİ**

Dr. Nihal OCAK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Melahat DİRİCAN

BURSA – 2008

İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET	ii,iii
İNGİLİZCE ÖZET	iv,v
GİRİŞ	1- 25
GEREÇ ve YÖNTEM	26- 36
BULGULAR	37- 50
TARTIŞMA ve SONUÇ	51- 62
EKLER	63- 65
KAYNAKLAR	66- 80
TEŞEKKÜR	81
ÖZGEÇMİŞ	82

ÖZET

Böbrek nakli (BN) hastalarında kardiyovasküler hastalıklar (KVH) en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. BN hastalarında sekonder lipid metabolizma bozuklukları, endotelial disfonksiyon ve inflamasyon KVH gelişme riskini arttırmaktadır. Bu yüzden bu hasta grubunda lipid düzeylerinin yanı sıra subklinik aterosklerozun erken belirteci olabilecek nitrik oksit (NO), yüksek duyarlılıklı C reaktif protein (hs-CRP), adiponektin ve leptin düzeylerinin incelenmesi yararlı olabilir.

Statinlerin lipid düşürücü etkilerinin ötesinde, endotel disfonksiyonunu düzelttiği, inflamasyonu azalttığı, adiponektin seviyelerini azaltıp leptin seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir. Ancak statinlerin BN hastalarındaki etkilerine dair bilgiler sınırlıdır.

Bu çalışmada, BN hastalarında takrolimus ve siklosporin'in; NO, hs-CRP, adiponektin, leptin seviyelerine ve lipid profiline etkisi ve statin tedavisi ile bu parametrelerde görülebilecek değişikliklerin araştırılması planlandı. Ayrıca bu parametreler kronik böbrek yetmezlikli (KBY) hastalar, hemodiyaliz (HD) hastaları ve sağlıklı kontroller (SK) ile karşılaştırıldı. Her gruba 18 kişi alındı. BN hastaları siklosporin ve takrolimus kullananlar olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Lipid profili, NO, hs-CRP, adiponektin, leptin düzeyleri fluvastatin (80 mg/gün) tedavisi öncesi ve sonrası 6.ayda değerlendirildi.

Nitrik oksit ve adiponektin seviyeleri KBY, HD ve BN hastalarında; hs-CRP, HD ve BN hastalarında; leptin düzeyleri, BN hastalarında SK'e göre yüksekti. BN hastalarında statin tedavisi sonrasında lipid profili düzelerken hs-CRP düzeyleri azaldı. Takrolimus tedavisi alan alt grupta adiponektin ve hs-CRP düzeyleri anlamlı olarak azaldı.

Sonuç olarak, BN hastalarında statin tedavisi lipid profilini düzelterek ve inflamatuvar süreci baskılayarak KVH gelişimini azaltabilir.

Anahtar kelimeler: Böbrek nakli, nitrik oksit, C reaktif protein, adiponektin, leptin, statin, kardiyovasküler hastalık.

SUMMARY

Adiponektin, Leptin, Nitric Oxide and C Reactive Protein Levels in Patient with Kidney Transplantation: Effects of Statin Therapy

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of mortality and morbidity in kidney transplant recipients (KTRs). Secondary lipid metabolism disorders, endothelial dysfunction and inflammation enhances the risk of CVD development in KTRs. Beyond investigating lipid profile, it might be useful to examine Nitric Oxide (NO), high sensitive C Reactive Protein (hs-CRP), adiponectin and leptin levels which are accepted as early indicators of subclinical atherosclerosis.

Beyond their lipid lowering effects, it was shown that statins improve endothelial dysfunction, inhibit inflammation, reduce adiponectin and increase leptin levels. However, knowledge about these subjects is limited in KTRs.

The aim of the present study was to investigate the lipid profile, NO, hs-CRP, adiponectin and leptin levels in KTRs treated with tacrolimus or cyclosporin and to observe changes with statin therapy. Furthermore, we compared these parameters with those of the patients with chronic renal failure (CRF), hemodialysis (HD) patients and healthy controls (HC). Eighteen subjects were included in each group. KTRs were receiving cyclosporine or tacrolimus. Lipid profile, NO, hs-CRP, adiponectin and leptin levels were evaluated before and after 6 months fluvastatin treatment (80 mg/day).

Compared with the HC, serum NO and adiponectin levels were

significantly higher in the CRF, HD and KTRs; hs-CRP levels were significantly higher in the HD and KTRs; leptin levels were significantly higher in the KTRs. Lipid profile improved and hs-CRP levels reduced after statin treatment in the KTRs. Adiponectin and hs-CRP levels were significantly reduced in the tacrolimus treated subgroup.

We conclude that statin treatment may reduce the CVD development by improving the lipid profile and suppressing inflammatory processes in KTRs.

Key words: Kidney transplantation, nitric oxide, C Reactive Protein, adiponectin, leptin, statin, cardiovascular disease.

GİRİŞ

I.1 Kronik Böbrek Hastalığı

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

Tablo 1: Kronik böbrek hastalığının evreleri

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

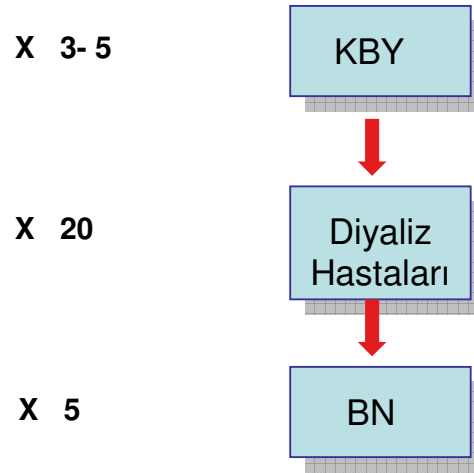
Kronik böbrek hastalığı zaman içerisinde ilerleyici nefron kaybı sonucu son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerleyebilir ki bu da KBH'nın en ciddi şeklidir. Bu aşamaya gelmiş hastaların tek yaşam şansı organ nakli veya diyaliz tedavisidir (2). Böbrek nakli (BN) olmuş tüm hastalar böbrek fonksiyonlarına bakılmaksızın KBH'lı olarak kabul edilirler.

I.2 Böbrek Nakli

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

Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (KVH). Diyaliz hastalarında benzer yaş ve cinsteki sağlıklı toplumla karşılaştırıldığında KVH riski 10–30 kat daha yüksek olup, bu fark genç popülasyonda daha belirgindir (3) (Şekil 1).

KVH RİSKİ



Şekil 1: Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında kronik böbrek hastalarında kardiyovasküler hastalık tahmini risk oranları

KVH: Kardiyovasküler Hastalık, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği, BN: Böbrek Nakli
[Referans (Ref.) 4'den alınarak uyarlanmıştır.] 2

I.2.1 Böbrek Nakli ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar böbrek nakli yapılan kişilerde umulan yaşam beklentisini sınırlayan major hastalıktır ve geç allogreft kaybının da sık görülen nedenlerindedir. BN yapılan hastaların %50'sinde ölüm nedeni KVH'dır (5). Kronik böbrek yetmezlikli (KBY) ve BN hastalarında normal topluma göre belirgin olarak artmış KVH riski, klasik kardiyovasküler (KV) risk faktörleri ile tam olarak açıklanamamaktadır. Nonkonvansiyonel risk faktörleri olarak adlandırılan ve bazıları üremiye bağlı olarak gelişen anormallikler hızlanmış ateroskleroz ve KVH'dan sorumlu tutulmaktadır (6, 7).

Günümüzde BN'in en önemli dezavantajı, organ reddinin önlenmesi için verilen immün sistemi baskılayıcı ilaçların neden olduğu komplikasyonlardır. Bu amaçla glukokortikoidler, kalsinörin inhibitörleri (siklosporin ve takrolimus) ve antiproliferatif ajanlar (azatiyoprin, mikofenolat mofetil) kombine şekilde verilirler (8, 9) (Tablo 2).

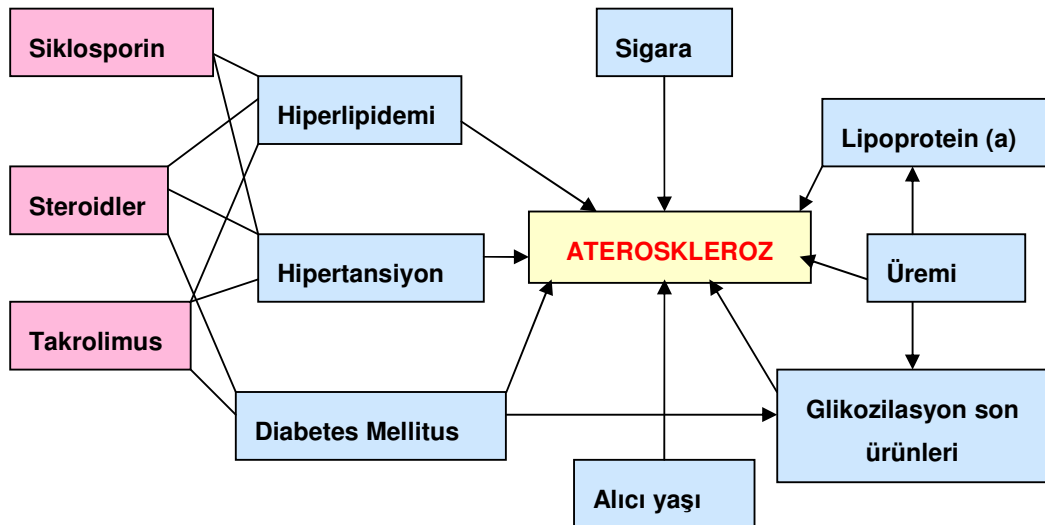
Tablo 2: Böbrek nakli sonrası kullanılan immün sistemi baskılayıcı ilaçlar

İlaç	Mekanizma	Yan etki
Glukokortikoidler	İmmün sistem hücrelerini bloke etme	Glukoz intoleransı, hipertansiyon, hiperlipidemi, osteoporoz, osteonekroz, miyopati
Siklosporin	Kalsinörin inhibisyonu Lenfositlerde IL-2 yapımının blokajı	Nefrotoksisite (akut ve kronik), hiperlipidemi, hipertansiyon, glukoz intoleransı, hirsutizm
Takrolimus	Kalsinörin inhibisyonu Lenfositlerde IL-2 yapımının blokajı	Genel olarak siklosporin ile aynı, diyabet daha sık iken diğer yan etkiler daha nadir
Azatiyoprin	Lökosit proliferasyonunun inhibisyonu	Kemik iliği baskılanması, hepatit, pankreatit
Mikofenolat mofetil	Lökosit proliferasyonunun inhibisyonu	Kemik iliği baskılanması, bulantı, kusma, karın ağrısı

IL-2: İnterlökin 2

I.2.1.1 Böbrek Nakli Yapılan Hastalarda Kardiyovasküler Hastalık Riskinde Artışa Yol Açan Çeşitli Faktörler

1. Önceden var olan kardiyak hastalık
2. Geleneksel risk faktörleri (yaş, cinsiyet, diyabet, hiperlipidemi, aile hikayesi, sigara, hipertansiyon (HT) gibi (10)
3. Renal fonksiyonların kötüleşmesi ile ilgili ek risk faktörleri (sıvı yüklenmesi, kalsiyum-fosfor anormallikleri, hiperkatabolizma ve üremik toksinler), anemi ve HT gibi renal disfonksiyona sekonder anormallikler (10)
4. Özellikle transplantasyonla ilgili nedenler: İmmünsüpresif tedaviye sekonder, sitomegalovirüs gibi viral enfeksiyonlar ve tedavi edilmiş akut rejeksiyon (11)
5. Nonspesifik inflamasyon artışı, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu, malnütrisyon, vasküler disfonksiyon (12)



Şekil 2 : Böbrek nakli hastalarında ateroskleroz nedenleri (Ref.13'den uyarlanmıştır)

Böbrek nakli alıcılarında çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri farklı mekanizmalar ile ateroskleroz gelişimine katkıda bulunmakta (Şekil 2) ve KVH gelişme riskini farklı oranlarda arttırmaktadır (14) (Tablo 3).

Tablo 3: Böbrek nakli olan hastalarda kardiyovasküler risk için tahmin edilen nisbi risk oranları

Risk faktörü	Nisbi risk artışı
• Yaş	% 3 (her yıl)
• DM	2 kat
• Erkek cinsiyet	2 kat
• Mevcut KVH	5 -10 kat
• Sigara	2 kat
• Greft yetmezliği	5 kat
• Kan basıncı (> 160/100 ,< 130/80 mmHg)	1,5 kat
• Total kolesterol (> 7.4, < 4.2 mmol/L)	2 kat
Diğer risk faktörleri:	
• Homosistein	
• Lipoprotein (a)	
• Parathormon	
• Anemi	
• C-reaktif protein	
• Akut rejeksiyon atakları	

DM: Diabetes Mellitus

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

I.2.1.1.1 Klasik Kardiyovasküler Risk Faktörleri ve Böbrek Nakli

a) Yaş ve Cinsiyet

Yaş ve erkek cinsiyet, BN hastalarında KV olayların ortaya çıkışı ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (15).

b) Diabetes Mellitus

Böbrek nakli yapılan hastalarda SDBY'nin en önemli nedeni diyabettir. Ayrıca nakil öncesi diyabeti olmayan hastalarda steroid ve kalsinörin inhibitörü kullanımına bağlı olarak nakil sonrası diyabetes mellitus (NSDM) gelişimi %10 oranında bildirilmiştir (16). NSDM, KV mortalite ve greft kaybı ile ilişkili bulunmuştur. Karşılaştırmalı çalışmalarda takrolimus'un diyabetojenik etkisinin siklosporin'e göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (17).

c) Hipertansiyon

Normal toplumda en önemli KV mortalite nedeni olan HT'un görülme sıklığı BN hastalarında siklosporin'in kullanıma girmesi ile birlikte %50'den %70-90'lara çıkmıştır. Bu hasta grubunda HT; KV mortalite ve greft yetmezliği ile ilişkili bulunmuştur (18). Takrolimus ve siklosporin'in HT üzerine etkilerini karşılaştıran çalışmalarda HT sıklığının takrolimus grubunda daha düşük olduğu bildirilmiştir (17).

d) Dislipidemi

Epidemiyolojik alıřmalar, normal toplumda total kolesterol (TK) ve dūřuk dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-K) dūzeyi ile KVH riski arasında sıkı iliřki olduėunu gōstermektedir (19). BN sonrası lipid anormallikleri sık gōrūlen metabolik bozukluklardır. Hastaların %60'ında TK ve LDL-K dūzeylerinde yūkseklik, %35'inde hipertrigliseridemi ve %15'inde ise yūksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K) dūzeyinin dūřuk olduėu bildirilmiřtir (20). BN hastalarında hiperlipidemi etyolojisini açıklayacak birçok faktōr ileri sūrūlmūřtur. Bunlar;

- Hiperlipidemi ile iliřkili olan yař, HT ve diyabetin BN hastalarındaki yūksek prevalansı
- BN sonrası obezite sıklığının artması
- Allogreft fonksiyonlarının bozulması sonucu geliřen bōbrek yetmezliėi ve proteinūrinin lipid profili üzerine olumsuz etkileri
- Lipoprotein partikūllerinin klirensinin azalması
- İmmun baskılayıcı ilaçlar, β bloker ve diūretik gibi ilaçların lipid profili üzerine olumsuz etkileridir.

Kalsinōrin inhibitōrleri ve kortikosteroidler BN sonrası hiperkolesteroleminin en önemli nedenleridir (21). Prospektif rastgele ve çapraz karřılařtırmalı çalıřmalarda takrolimus'un lipid profili üzerine olan olumsuz etkileri siklosporin ile karřılařtırıldıėında daha dūřuk olarak bulunmuřtur (22). Hiperlipidemi ve özellikle hiperkolesteroleminin BN sonrası, iskemik kalp hastalıėı (İKH), diėer tūm vaskūler hastalıklar ve koroner arter hastalıėı (KAH) için baėımsız bir risk faktōrū olduėu gōsterilmiřtir. Bu iliřki HDL-K ve trigliserid (TG) dūzeyleri için gōsterilememiřtir (5, 23).

Kronik böbrek hastalığının farklı evrelerinde ve BN sonrası hastaların farklı lipid profillerine sahip olduğu bildirilmiştir (24) (Tablo 4).

Tablo 4: Kronik böbrek hastalığının çeşitli evrelerinde ve böbrek nakli hastalarında plazma lipid konsantrasyonlarındaki değişiklikler

	Kronik Böbrek Hastalığı evre 1-4	Kronik Böbrek Hastalığı Evre 5	Hemodiyaliz	Böbrek Nakli sonrası
TK	↔	↔	↔	↑
TG	↔ veya ↑	↑	↑	↔ veya ↑↑
LDL-K	↔ veya ↑	↔ veya ↓ (Küçük yoğun LDL↑)	↔ veya ↓ (Küçük yoğun LDL↑)	↔ veya ↑
HDL-K	↓ veya ↔	↓	↓	↔

TK: Total Kolesterol

TG: Trigliserid

LDL-K: Düşük Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol

HDL-K: Yüksek Dansiteli Lipoprotein- Kolesterol

e) Sigara ve Obezite

Normal toplumda KVH riskini arttıran sigaranın, BN hastalarında KVH'lara bağlı ölüm oranını arttırdığı bildirilmiştir (25).

Nakil sonrası erken dönem komplikasyonlar; NSDM gelişimi, KV ölüm oranı obez hasta grubunda obez olmayan grupla karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur (26).

I.2.1.1.2 Transplant İmmünsüpresyonu ile İlgili Risk Faktörleri

Böbrek nakli yapılan hastalarda immün sistemi baskılayıcı ilaçların kullanımı KVH risk artışına direkt olarak katkıda bulunur. Kortikosteroidler, siklosporin ve takrolimus, lipid metabolizmasına direkt etki ile displipemiye katkıda bulunurlar (27,28). Siklosporin, takrolimus ve steroidler transplantasyon sonrası HT ve hiperglisemi gelişimine yol açarak KVH risk profilini daha da kötüleştirirler (17).

I.2.1.1.3 Klasik Olmayan Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Framingham Kalp Çalışması'nda tanımlanmayan; böbrek fonksiyonlarının bozulması ve immünbaskılayıcı ilaçlar; homosistein, lipoprotein (a), akut faz proteinleri, inflamasyon ve oksidatif stres belirteçleri, düşük antioksidan kapasite, KBY ile ilişkili olan kalsiyum ve fosfat anormallikleri ve anemi klasik olmayan kardiyovasküler risk faktörleri olarak tanımlanırlar (14). Kardiyovasküler hastalık riskini ölçmede geleneksel risk faktörlerinin yanı sıra aterosklerozda inflamasyonun rolünün anlaşılması ile çeşitli inflamatuvar belirteçlerin ölçülmesi gündeme gelmiştir. Çeşitli deneysel ve klinik kanıtlar inflamatuvar olayların ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunduğunu ve aterosklerotik lezyonda rüptür ve erozyona yol açabileceğini göstermiştir (29,30).

I.2.1.1.3.1 Lipoprotein (a)

Lipoprotein (a) [Lp(a)], kendine özgü bir glikoprotein olan apolipoprotein (a) [apo (a)]'nın apolipoprotein B-100'e bağlanmasıyla oluşmuş LDL benzeri bir lipoproteindir (31). Lp(a) düzeyinin yüksek olması

KAH için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (32).

Karaciğerde sentezlenen bu lipoproteinin kan düzeyini yapım ve yıkım hızı belirler. Plazma Lp(a) düzeylerinin büyük ölçüde apo (a) geni ile belirlendiği düşünülmektedir. Lp(a)'nın plazma düzeyi 1–100 mg/dl olup kişiler arası değişkenliği oldukça yüksektir. Yapılan çok sayıda çalışmada normal kontrol gruplarında ortalama Lp(a) düzeylerinin 5-20 mg/dl aralığında olduğu gösterilmiştir (33). Lp(a)'nın 30 mg/dl üzerindeki değerleri KAH için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte Lp(a)'nın kardiyovasküler olaylar için prediktör olarak değerlendirildiği prospektif çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmıştır. Bazı çalışmalarda Lp(a)'nın KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu ileri sürülürken (34), diğer çalışmalarda anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (35).

Lp(a)'nın proaterojenik ve protrombotik mekanizmalar ile ateroskleroza neden olduğu düşünülmektedir. Apo (a) fibrinolitik bir proenzim olan plazminojene yapısal olarak benzerlik gösterir. İn vitro yapılan çalışmalarda endotel hücre yüzeyinde plazminojen bağlanma yerlerine Lp(a)'nın bağlandığı gösterilmiştir. Ayrıca Lp(a), plazminojenin doku plazminojen aktivatörü (t-PA) tarafından aktivasyonunu inhibe etmektedir. Bu etkilerine ilave olarak Lp(a)'nın arter duvarında aterosklerotik plakta depolandığı da gösterilmiştir. Lp(a)'nın LDL'ye göre oksidasyona daha duyarlı olması çöpçü reseptörler tarafından alınmasını kolaylaştırmaktadır (36).

Plazma Lp(a) düzeyleri KBY'de (37), hemodiyaliz ve periton diyalizi uygulanan hastalarda (38) yüksek olarak bulunmuştur. KBY'de apo(a) artışında en olası mekanizma, metabolik bozuklukların uyarısıyla, karaciğerde sentezinin artmasıdır. Ayrıca apo(a)'nın katabolizması böbrek yetersizliğinde bozulabilir (39). KBY'li hastalarda diğer lipid anormallikleri ile birlikte, serum Lp(a) düzeyindeki belirgin yükselme, aterosklerotik olayın

hızlanmasına katkıda bulunabilir. Bazı çalışmalarda böbrek nakli hastalarında yüksek serum Lp(a) seviyeleri ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (40). Ancak böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda Lp(a) ile ilgili bilgiler henüz yeterli değildir.

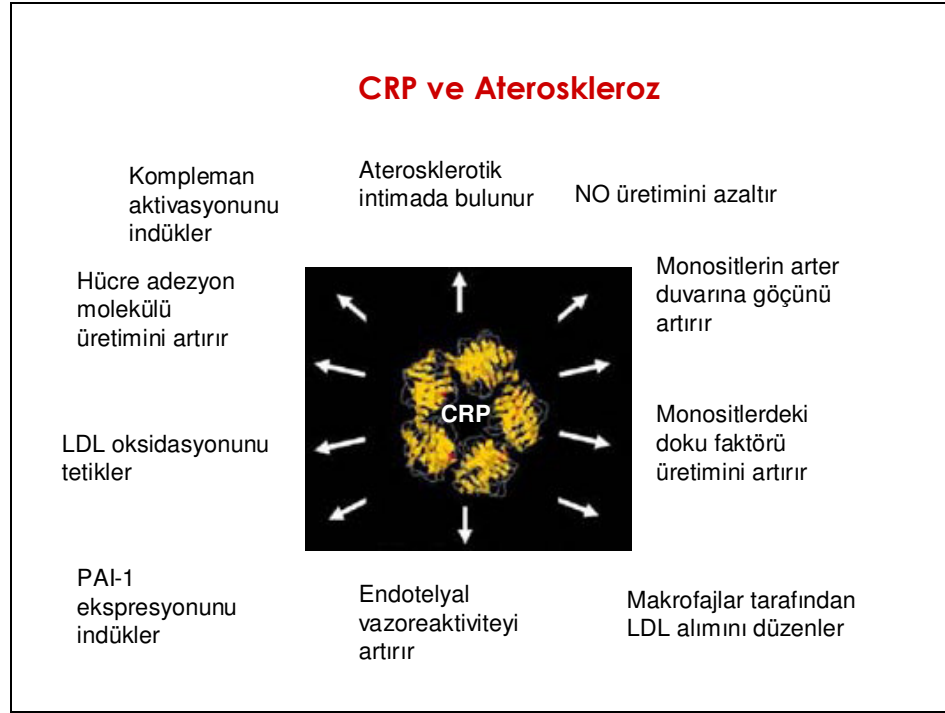
I.2.1.1.3.2 İnflamatuvar Belirteçler

I.2.1.1.3.2.1 C-Reaktif Protein

C-reaktif protein (CRP), inflamasyonun akut faz cevabı ile izlenmesinde kullanılabilen başlıca akut faz proteinlerindedir. Tümör nekrozis faktör α (TNF α), interlekin-1 (IL-1), IL-6 ve prostaglandinler tarafından hepatositlerde üretimi uyarılan CRP 'nin dolaşımdaki yarı ömrü 15-19 saattir ve plazma konsantrasyonu sirkadiyan değişiklikler göstermez (41,42). Dolaşımdaki miktarını belirleyen en önemli faktör sentez hızı olduğundan akut faz yanıtını çok iyi yansıtır.

CRP yıllarca doku hasarı ve inflamasyonun teşhisinde kullanılmasına rağmen son yıllarda ateroskleroz ve akut koroner sendromların gelişiminde inflamasyonun rolünün daha iyi anlaşılması ile kardiyovasküler hastalıkların riskinin belirlenmesinde de kullanılmaya başlanmıştır. Komplemanı bağlayıp etkinleştirmesi, hücre adezyon moleküllerinin ve doku faktörünün yapımını uyarması, LDL'i opsonize ederek makrofajlar tarafından fagosite edilmesini sağlaması ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1)'in üretimini artırarak lezyona monositlerin göçünü tetiklemesi ve düz kas hücrelerinde apoptozis/lizisi başlatması, CRP'nin aterosklerozla ilişkili olarak doğrudan üstlendiği işlevlerdir (43,44). Ayrıca endotel hücrelerinden nitrik oksit (NO) ve prostasiklin salınımını azaltarak ve plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) oluşumunu artırarak aterotromboza yol açar (45) (Şekil 3) . Tüm bu etkiler

CRP'nin normal damarlarda değil, aterosklerotik damarlardaki plaklar üzerindeki etkileridir (46).



Şekil 3 : CRP'nin aterosklerozdaki rolü (Ref.47'den uyarlanmıştır.)

CRP: C-Reaktif Protein, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1, NO: Nitrik Oksit

CRP normal sağlıklı insanlarda serum düzeyi oldukça düşük olan bir proteindir. Normal değeri 0.3-1.7 mg/L arasında olup ortalama 0.8 mg/L'dir. Standart yöntemlerle CRP'nin 3-8 mg/L düzeyleri tespit edilebilmektedir. Kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde ve riskin belirlenmesinde CRP'nin kullanılabilmesi için daha hassas ölçümlere ihtiyaç vardır. Bu amaçla çoğu CRP'e karşı oluşturulan antikorların lateks ile işaretlenmesi temeline dayanan; 0.007-0.15 mg/L düzeyine kadar inen hassasiyetle ölçüm yapabilen, yüksek duyarlılıklı CRP (hs-CRP) için ölçüm metodları geliştirilmiştir. hs-CRP'nin 1 mg/L'den düşük, 1-3 mg/L arası, 3 mg/L'dan yüksek değerleri; düşük, orta ve yüksek kardiyovasküler hastalık riskiyle

ilişkilendirilmektedir (29).

Amerikan Kalp Cemiyeti ve Hastalık Kontrol Merkezi [American Heart Association and Centers of Disease Control (AHA/CDC)] hs-CRP'yi kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesinde tek inflamatuvar belirteç olarak tanımlamış ve hs-CRP düzeylerini etkileyen nedenleri kılavuz halinde yayınlamıştır (48) (Tablo 5).

Tablo 5: hs-CRP düzeyini etkileyen nedenler

hs-CRP düzeyini artıran nedenler	hs-CRP düzeyini azaltan nedenler
Hipertansiyon Obezite Sigara kullanımı Metabolik sendrom Hiperglisemi HDL-K düşüklüğü Trigliserid yüksekliği Östrojen ve progesteron kullanımı Kronik enfeksiyon	İlimli alkol kullanımı Kilo kaybı Statin Fibrat Niasin Aspirin ACE inhibitörleri Tiaglitazonlar Egzersiz

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisi için kullanılan statin, fibrat, niasin, ACE inhibitörleri gibi ilaçlar hs-CRP düzeyini azaltarak inflamasyonu baskılayabilmektedir. Statinler hiperlipidemili hastalarda serum hs-CRP düzeyini LDL-K'den bağımsız olarak önemli ölçüde azaltır. Kolesterol ve rekürren olaylar (CARE) çalışmasında serum amiloid A ve hs-CRP'si yüksek olan hastalarda yüksek olmayanlara göre daha yüksek risk bulunduğu ve provastatin tedavisinin rölatif riski plaseboya göre CRP'si yüksek olanlarda %54 ve olmayanlarda %25 oranında azalttığı gösterilmiştir (49).

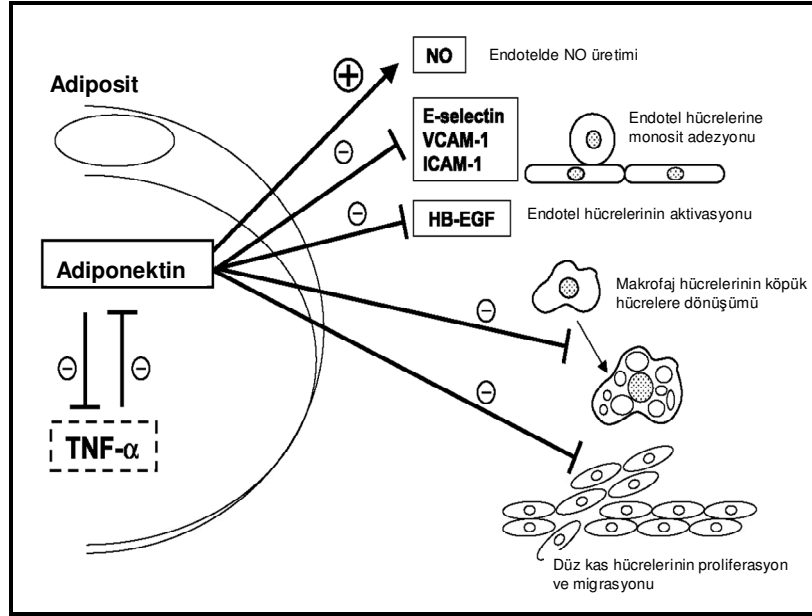
Hemodiyaliz ve periton diyalizi tedavisi gören hastalarda yüksek CRP

seviyeleri gözlemlenmiştir (50). Panichi ve ark. diyaliz hastalarında böbrek fonksiyonları azaldığı için IL-6 ve CRP seviyelerinde artış olduğunu belirtmişler, ancak IL-6 ve CRP arasında bir ilişki saptayamadıklarını bildirmişlerdir (51). Bu bilgilere göre üremi ile ilişkili diğer faktörler CRP sentezini artırıyor olabilir. SDBY'li hastalarda CRP seviyeleri malnütrisyon, hipoalbuminemi (52), eritropoetin direnci (53), yüksek Lp(a), yüksek fibrinojen ve düşük HDL-K (54) seviyeleri ile anlamlı olarak ilişkilendirilmektedir. Wanner ve ark. 280 HD hastasında 4 yıl süren bir araştırmada bazal CRP seviyelerinin kardiyovasküler ve tüm ölüm nedenleri için güçlü bir gösterge olduğunu bulmuşlardır (55). Oflaz ve ark. plazma hs-CRP düzeyinin hemodiyaliz hastalarında BN hastalarına göre daha yüksek olduğunu ve bu hasta grubunda endotelial disfonksiyonun daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir (56). BN hastalarında CRP seviyeleri transplantasyon öncesi kardiyovasküler mortalite ile bağımsız bir risk faktörü olarak ilişkilendirilmiş ve nakil sonrası hastalarda yararlı bir prediktif belirteç olabileceği iddia edilmiştir (57).

I.2.1.1.3.3 Adiponektin

Başlıca beyaz yağ dokusunda sentez edilen 244 amino asitlik kollajen benzeri bir protein olan adiponektin, kollajen VIII, X ve kompleman C1q ile yapısal benzerlik gösterir. C1q ve TNF α gibi inflamasyonda, immün sistem fonksiyonları ve aterosklerozda rol oynadığı düşünülen adiponektin, serumda 5-30 μ g/ml aralığında bulunmaktadır (58). Klinik ve deneysel çalışmalarda plazma adiponektin seviyesinin; yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), TK, TG, açlık glukozu, açlık insülini ile negatif; HDL-K ile pozitif korelasyon gösterdiği; ileri yaşta, erkeklerde, obezlerde, tip 2 DM'de ve KVH'larda serum adiponektin seviyesinin düşük olduğu ortaya konulmuştur (59). Adiponektinin fizyolojik rolü tam olarak ortaya konulamamış olmakla beraber özellikle endotelial hücreler ve makrofajlarda anti-aterojenik (60) ve anti-inflamatuvar (61)

etkilerinin olduğu saptanmıştır. Bu özelliklerinden dolayı aterosklerozun erken döneminde koruyucu bir rol üstlenmektedir (58) (Şekil 4).



Şekil 4: Adiponektinin aterosklerozun başlangıç ve ilerlemesinde antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkileri

NO: Nitrik oksit, VCAM-1: Vasküler Hücre Adezyon Molekül-1, ICAM-1: İntersellüler Adezyon Molekül-1, HB-EGF: Heparin-Bağlayan Epidermal Büyüme Faktörü.

(Ref. 62'den uyarlamıştır)

Obezite, diabet ve koroner arter hastalığı olanlarda plazma adiponektin düzeylerinin sağlıklı kişilere göre daha düşük olduğu bildirilmektedir (58, 60). Oysa son dönem böbrek yetmezliğinde adiponektin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (63). Ignacy ve ark. HD hastalarında plazma adiponektin düzeyinin sağlıklı kişilere göre yaklaşık 3 kat yüksek olduğunu ve CRP düzeyi ile (-) korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (64). Böbreğin adiponektin biodegradasyon ve eliminasyonundaki rolü tam olarak bilinmemektedir. Chudek ve ark.'nın çalışmasında 44 HD hastasında transplantasyon öncesi ve sonrası adiponektin seviyeleri ölçülmüş ve transplantasyondan önce üremik

hastalarda plazma adiponektin konsantrasyonunun sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu, transplantasyon sonrası ise adiponektin seviyelerinde anlamlı bir düşüş olduğu gösterilmiştir (65). Bir başka çalışmada adiponektinin nitrik oksit üretimini uyardığı gösterilmiştir (66). Koroner arter hastalarında yapılan bir çalışmada ise adiponektin ve CRP seviyeleri arasında negatif bir korelasyon olduğu saptanmıştır (67).

Lipid düşürücü tedavilerin serum adiponektin düzeylerine etkilerini inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. zkan ve ark. atorvastatin tedavisinin lipid profili üzerinde olumlu etkisi yanında serum adiponektin düzeyini artırdığını bulmuşlardır (68).

I.2.1.1.3.4 Leptin

Leptin, sitokinlere benzeyen, 167 amino asit içeren, besin alınıımı ve enerji kullanımını ayarlayarak vücut ağırlığının kontrolünde etkili olan ve etkisini beyindeki özel reseptörler üzerinde gösteren önemli bir dolaşım hormonudur (69).

Vücutta başlıca beyaz yağ dokusunda sentezlenen leptin'in bir miktar plasenta, mide epitel hcreti, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir (70). Leptin'in dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır ve pulsatif olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanır. Diurnal bir ritmi vardır ve sabah erken saatlerde pik yaparken, öğleden sonra en düşük düzeye iner (71). Plazma konsantrasyonu vücut yağ deposu ile orantılı olup kadınlardaki seviyeleri daha yüksektir. Leptin'in ana etki mekanizması birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid-Y'nin arkuat nükleus'dan salınıımı ve ekspresyonunu inhibe etmektir (72). Ayrıca enerji harcanmasını arttıran

katabolik sinyal iletimini aktive ederek fazla kilo alımına engel olur. Leptinin merkezi etkilerinin yanında periferik etkileri de bulunmaktadır. Endotel hücrelerinde de reseptörü bulunan leptin, bu hücrelerde oksijen radikali üretimine sebep olabilmektedir (73). Leptinin hipertansiyona yol açtığını destekleyen pek çok çalışma yapılmıştır. Örneğin genetik olarak leptin eksikliğinin bulunduğu fareler şiddetli obez olmalarına rağmen kan basıncı artışı göstermezler. Bunlara fizyolojik dozlarda leptin verilmesi, ağırlık kaybına ek olarak kan basıncını arttırmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar obezitede görülen sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve renin anjiyotensin sistem aktivitesinde artış ile leptin arasında ilişki olduğunu bildirmektedir (74).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda vücut yağ kitlesinde bir artış olmaksızın, leptin seviyelerinde belirgin bir artış saptanmıştır. Leptinin, nöropeptid Y'nin sentez ve salınımını engelleyerek iştahı azalttığı düşünülürse, böbrek yetmezliğindeki iştah azalması ve kötü beslenmedeki rolü kaçınılmazdır (75). KBY'li hastalarda hiperleptinemiden başlıca 3 mekanizma sorumlu tutulmaktadır:

1. Leptin klirensinde azalma: Bu hastalarda diğer polipeptid hormonlarda (insülin, glukagon, parathormon gibi) olduğu gibi, leptinin klirensinde de azalma beklenir. Ancak, leptin KBY'lilerde her zaman yüksek değildir (76).

2. İnflamasyon: Leptin yüksekliğinden sorumlu tutulan diğer mekanizma kronik inflamasyondur. İnsanlarda enerji dengesi ve glukoz metabolizmasını etkileyen bir diğer sistem olan TNF α ve IL-1 gibi sitokinlerin, leptin mRNA konsantrasyonunda artışa ve iştahsızlığa sebep olduğu gösterilmiştir (77).

3. Hiperinsülinemi: Üremik olmayan hastalarda olduğu gibi, üremik

hastalarda da insülin ve leptin arasında ilişki saptanmıştır. Uzun süreli (72 saat) insülin infüzyonu, insanlarda leptin sekresyonunu stimüle etmektedir. İnsülin ve leptin yüksekliği veya bu hormonlara direnç olması, böbrek yetmezliğinde oluşan vücut kitesindeki azalmaya karşı koruyucu bir rol oynayabilir (78).

Leptin, kardiyovasküler sistem üzerine etkilerini barorefleks ile düzenlenen renal sempatik aktivasyon ile, metabolik etkilerini ise kahverengi yağ dokusunda sempatik aktivasyonla gerçekleştirir. Leptin tübüler sodyum reabsorbsiyonunu inhibe ederek natriürezisi artırır. Yapılan bir çalışmada leptinin kardiyak miyositlerde nitrik oksit sentaz enziminin aktivitesini arttırdığı saptanmıştır (79).

Leptin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Leptin, yeni damar oluşumu, vasküler kalsifikasyonu başlatması ve oksidatif strese yol açması nedeniyle proaterojenik etki gösterebilir. Kronik böbrek hastalığı olanlarda hiperleptinemi morbidite ve mortalite nedenleri arasında sayılmaktadır (80) .

Leptin ile aterosklerotik damar hastalıklarının patogenezi arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Plazma leptin konsantrasyonu karotid arter intima-media kalınlığı ile bağımsız olarak ilişkili olduğundan ateroskleroz için erken bir belirteç olarak önerilmektedir. Geniş çaplı prospektif bir çalışmada serum leptin seviyeleri koroner kalp hastalığı ile orta derecede ilişkili bulunmuştur (81).

Böbrek nakli yapılan hastalarda en sık kullanılan immünsüpresif ilaç olan glukokortikoidler leptin sekresyonunu uyarır. Yapılan çalışmalarda nakil sonrası erken dönemde leptin seviyesinde anlamlı bir düşüş görülürken, 2,5 yıl sonra normal VKİ ve böbrek fonksiyonlarına rağmen serum leptin

düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu görülmüştür (82).

I.2.1.1.3.5 Nitrik Oksit

Nitrik oksit, molekül ağırlığı 30 kD olan, oldukça lipofilik, membranları kolayca geçebilme özelliği olan, gaz yapısında bir moleküldür. NO'nin yarılanma ömrü çok kısadır (3-5 sn) ve çözeltilerde hızla okside olarak nitrit (NO_2) ve nitrata (NO_3) dönüşür Nitrik oksit sentaz (NOS) kataliziyle L-argininden sentezlenir (83). Bu reaksiyon için ortamda oksijen ve bazı diğer ko-faktörlerin [nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH), flavin adenin dinükleotid (FAD), flavin mononükleotid (FMN), tetrahidrobiopterin (BH_4) ve kalmodulin] bulunması gerekir (84).

Nitrik oksit sentezleyen enzimin 3 farklı izoformu vardır (85) (Tablo 6).

1. Nöronal NOS (nNOS) veya Tip I: Sinir dokusu ve diğer bazı dokularda (akciğer, pankreas, mide ve uterus) bulunur.
2. İndüklenebilir NOS (iNOS) veya Tip II: İmmünolojik uyarımlarla indüklenir ve hemen hemen bütün çekirdekli hücrelerde bulunur.
3. Endotelial NOS (eNOS) veya Tip III: Endotel hücrelerinde bulunur.

Tablo 6: Nitrik oksit sentezleyen enzimler

NO izoformu	Diğer adı	Salınım	Kaynak	Düzenlenme	NO miktarı	Kromozom
Tip I	nNOS	Devamlı	Sinir hücreleri	Kalsiyuma bağımlı	Düşük (pikomol)	12
Tip II	iNOS	İndüklendiğinde	Makrofaj, damar düz kası, damar endoteli, miyokard, endokard, hepatosit, immün hücreler, hava yolu epitelyumu	Sitokinler, endotoksin ve oksidanlar tarafından indüklenme	Yüksek (nanomol)	17
Tip III	eNOS	Devamlı	Vasküler endotel hücreleri, plateletler, miyokard ve endokard, mast hücreleri, nötrofiller	Kalsiyuma bağımlı	Düşük (pikomol)	7

NO: Nitrik Oksit, NOS: Nitrik oksit sentezleyen enzim, nNOS: nöronal NOS, iNOS: indüklenebilen NOS, eNOS: endotel kökenli NOS

Nitrik oksit sentezlendikten sonra hızla hedef dokulara yayılır ve hücre içinde guanilat siklaz enzimini aktive ederek düz kas gevşemesini sağlayan siklik guanozin monofosfat (cGMP) miktarını artırır (86). NO aynı zamanda trombositler içindeki çözünebilir guanilat siklaz aktivitesini de artırarak trombosit adezyon ve agregasyonunu azaltır (87). Ayrıca mikroorganizmaların mitokondrial proteine bağlı demir bileşikleriyle reaksiyona girip DNA sentezini bozarak ölmelerine yol açar ve savunma sisteminde rol oynar (85).

I.2.1.1.3.5.1 Ateroskleroz ve Nitrik Oksit

Ateroskleroz patogeneğinde önemli bir risk faktörü olan hiperkolesterolemiye sekonder gelişen endotel disfonksiyonunun rolü tartışılmazdır. Aterosklerotik damarda henüz yapısal değişiklik olmadan önce endotelden türeyen gevşetici faktör (EDRF) aracılı vazodilatasyon ve NO'nin sentezi ve yıkımı arasındaki denge bozulmaktadır (88). eNOS ürünü olarak sentezlenen NO, normal damarı aterosklerotik süreçten koruyan önemli bir faktördür. eNOS tarafından NO oluşturulabilmesi için optimal düzeyde BH₄ gerekmektedir. Bu durumda eNOS aktivasyonu ile NO ve L-sitrülin oluşur. eNOS vasküler olaylarda iki farklı fonksiyon görür. NO vasküler bütünlüğü korur. Aterosklerozu ve damar duvarında yeniden yapılanmayı (remodelling) önler. Pteridin metabolizmasının bozulduğu durumlarda eNOS, NO'ten çok O₂⁻ oluşturan bir hasar molekülü olarak çalışır. Şiddetli hiperkolesterolemide oksidatif stresin artışı sonucu eNOS protein düzeyleri ile doku protein metabolizmasındaki dengenin bozulması eNOS'ta kenetsizlenmeye (uncoupling) neden olur. Disfonksiyonel eNOS morfolojik olarak yeniden yapılanmayı, fonksiyonel olarak da iskemiye duyarlılıkta artışı tetikler (89).

I.2.1.2 Takrolimus ve Siklosporinin Farklı Etkileri

Her iki kalsinörin inhibitörü böbrek nakli yapılan hastalarda kardiyovasküler risk yönünden farklı etkilere sahiptir (90). Siklosporin ile karşılaştırıldığında takrolimus kullanan hastalarda statin ve antihipertansif kullanım oranı daha azdır. Yapılan bir çalışmada siklosporin tedavisi takrolimusa değiştirildiğinde kan basıncı 10 mmHg ve LDL-K düzeyi 38,6 mg/dl düşmüştür (91). Böbrek nakli yapılmış ve stabil durumda olan hastalarda yapılan başka bir çalışmada siklosporinin takrolimusa değiştirilmesi ile kan basıncında anlamlı bir düzelme, lipidlerde düşüş, renal fonksiyonların iyileşmesi, fibrinojen düzeyinde azalma görülmüş, glukoz

metabolizması ise etkilenmemiştir (92).

I.2.1.3 Statin Tedavisi

Statinler olarak bilinen 3-hidroksi-3-metil glutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri yüksek kan kolesterol seviyesi bulunan hastalarda ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanılan en etkili ajanlardandır. Oral yolla alınan statinler, HMG-CoA redüktaz enzimini yarışmalı olarak inhibe ederek endojen kolesterol sentezini azaltır. Kolesterol sentezinin azalması LDL reseptörlerinin sayısını arttırmakta ve böylece statinler LDL-K'ün hücrelere alınması ve LDL-K katabolizmasına da katkıda bulunmaktadır (93). Statinler ayrıca apo-B ve TG düzeyini düşürür ve HDL-K düzeyini de yükseltirler (94, 95).

Statinlerin kolesterol düşürücü etkileri dışında başka faydalı etkileri de vardır. Statinlerin endotel fonksiyonunu düzenlemede, plak stabilizasyonunda, hücrel immünite ve inflamasyon üzerinde, lipoprotein oksidasyonunda, kan akımı ve koagülasyon üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (96).

Statinlerin etkileri ve etki mekanizması:

1. Vasküler inflamasyonu azaltırlar: Statinlerin endotelial ve monosit adezyon molekül ekspresyonunu azalttığı ve lökositlerin damar duvarına adezyonu ile düz kas hücre proliferasyonunu azalttığı gözlenmiştir (97). Yapılan deneysel çalışmalarda statinlerin antiinflamatuvar etkilerinin hem HMG-CoA redüktaz üzerinden hem de HMG-CoA redüktazdan bağımsız olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir (98). Bu etkiler statinlerin normal kolesterol düzeyli ama CRP'si yüksek olan riskli kişilerde kullanımını gündeme

getirmektedir.

2. Endotel hücre fonksiyonunu düzeltirler: Statinler NADPH oksidaz aktivitesini inhibe ederek, reaktif oksijen radikallerinde azalmaya yol açıp oksidatif stresi azaltır ve endotel disfonksiyonunu engellerler (99). Bir taraftan eNOS aktivitesini uyararak NO'e bağlı vazodilatasyonu artırırken, diğer taraftan endotelin-1 oluşumunu inhibe ederek vazokonstrüktör aktiviteyi azaltırlar (100).

3. Antitrombotik etkilidirler: Statinler trombosit membranının kolesterol içeriğini azaltır ve değişen membran akışkanlığı sebebi ile trombosit agregasyonu azalır. Statinlere bağlı bu etki lipid düşürücü etkiden daha önce ortaya çıkar (101,102). Ayrıca statinler t-PA'nın üretimini artırırken, PAI-1'i inhibe ederek fibrin oluşumunu ve trombosan A2'yi azaltarak, trombus gelişimini azaltırlar (103).

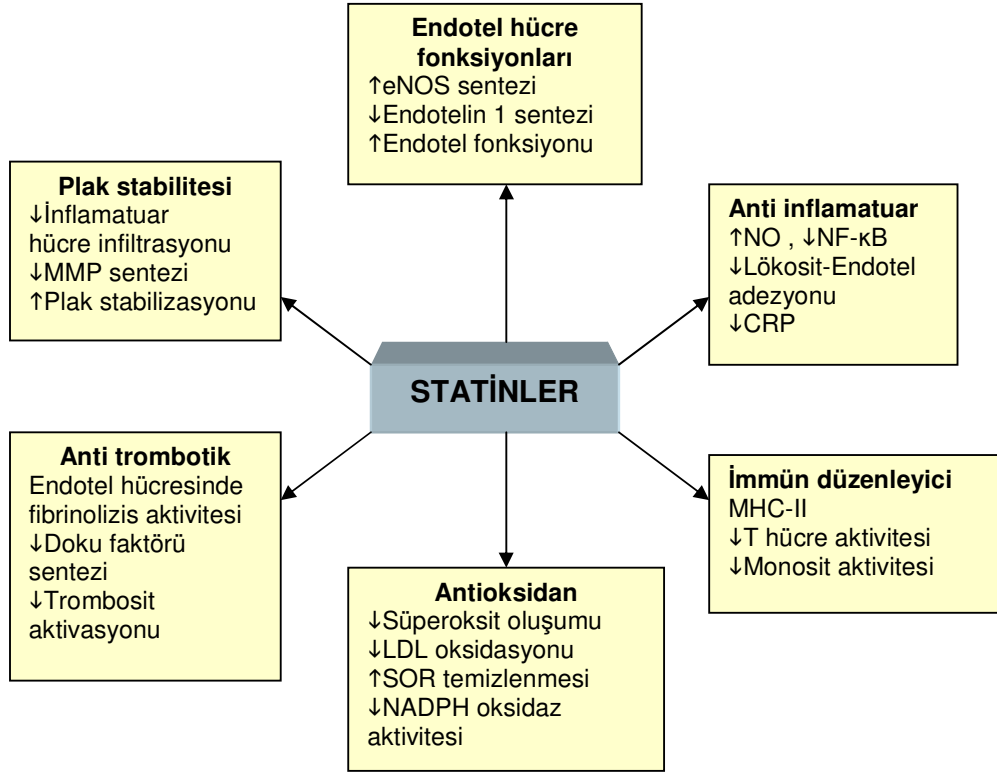
4. Aterosklerotik plak regresyonu ve plak stabilizasyonunu sağlarlar: Plak lipid içeriğinin azalması ile plak rüptüre dayanıklı hale gelmektedir. Statinler serumdaki LDL-K'ü azaltarak, plak içine giren LDL-K'ü azaltır, HDL-K'ü artırarak kolesterolün damar duvarı ve makrofajlardan uzaklaştırılmasına katkıda bulunurlar. LDL-K oksidasyonunu inhibe ederler. Kolesterol esterlerinin kolesterol kristallerine dönüşümünü hızlandırarak plağın daha kararlı ve rüptüre dayanıklı olmasını sağlarlar (104).

Böbrek Hastalıkları Sonuçlarında Kalite Girişimi [Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)] tedavi kılavuzu KBY ve BN hastalarını KV hastalık için yüksek riskli grupta kabul edip hedef LDL-K düzeylerini <100 mg/dl olarak belirlemiştir. Bu düzeyin üstünde LDL-K'e sahip hastalara statin ve diyet tedavisi önerilmiştir (105).

Geniş çaplı rastgele-kontrollü çalışmalarda statinlerin KAH saptanmış veya KAH gelişimi için yüksek risk taşıyan hastalarda 4-5 yılın sonunda ölümcül KV olayları %25 oranında azalttığı gösterilmiştir (106). KBY hastalarında ise statinlerin KV mortalite üzerine etkisini araştıran randomize kontrollü çalışmalar sınırlıdır (105).

Statin tedavisi ile sağlanan KV olaylardaki azalmanın, LDL-K'deki düşme ile ilişkisinin zayıf olması üzerine, bunu etkileyen başka mekanizmaların da olabileceği düşünülerek birçok yeni klinik ve laboratuvar çalışma başlatılmıştır.

Statinlerin lipit düşürücü etkilerinin yanında antiinflamatuvar etkileri ile CRP düzeylerini düşürdüğü, endotel fonksiyonlarına etki ile eNOS ekspresyonu ve NO bağımlı vazodilatasyonu arttırdığı gözlenmiştir. Ayrıca statinlerin, immün düzenleyici, plak stabilizasyonu, antioksidan, antitrombotik, endotel fonksiyonlarını düzeltici etkileri de gösterilmiştir (107) (Şekil 5).



Şekil 5: Statinlerin kolesterol düşürücü etkiden bağımsız pleiotropik etkileri.

(Ref.108 'den uyarlandı)
 MMP: Matris metalloproteinaz
 eNOS: Endotelial nitrik oksit sentaz
 CRP: C-reaktif protein
 NF-κB: Nükleer faktör kappa B
 MHC: Majör histokompatibilite antijeni

Bu çalışmada siklosporin veya takrolimus kullanan BN yapılmış hastalarda serum adiponektin, leptin, hs-CRP ve nitrik oksit düzeylerinin saptanarak, bu parametrelerin hemodiyaliz tedavisi almakta olan ve almayan son dönem böbrek yetmezlikli hastalar ve sağlıklı populasyon ile karşılaştırılması, ayrıca BN hastalarında bu parametrelerde statin tedavisi ile meydana gelebilecek değişikliklerin incelenmesi planlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

II.1 Olgular

Bu çalışmaya Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Nefroloji polikliniği ve hemodiyaliz ünitesinde takip ve tedavi edilmekte olan, böbrek nakli yapılmış, hemodiyaliz tedavisi gören ve görmeyen kronik renal yetmezlikli olgulardan, sağlıklı gönüllülerden, her grupta 18 kişi olacak şekilde toplam 72 olgu alındı. Böbrek nakli yapılmış hastalar siklosporin (n=9) ve takrolimus (n=9) kullananlar olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. BN hastaları kalsinörin inhibitörü (takrolimus ve siklosporin), mikofenolat mofetil veya azotiyoprin ve steroidden oluşan üçlü immün baskılayıcı tedavi almaktaydı. Etik Kurul onayı alındıktan sonra tüm hastalara çalışma ile ilgili bilgiler verilerek bilgilendirilmiş olur formları dolduruldu ve imzaları alındı.

Hemodiyaliz tedavisi alan ve almayan kronik renal yetmezlikli hastalar ve sağlıklı kontroller için çalışmaya alınma kriterleri:

1. Böbrek nakli yapılmış olan grup ile benzer yaş ve cinsiyette olmak
2. Aktif karaciğer hastalığı ve kronik hepatit öyküsünün olmaması
3. Tip 2 diyabet öyküsü olmaması

Böbrek nakli yapılmış hastalar için çalışmaya alınma kriterleri:

1. Nakil tarihinin en az 6 ay olması
2. Serum kreatinin düzeyinin < 2 mg/dl olması
3. Statin tedavisi almamış olmak veya en az üç ay önce kesilmiş olması

4. Antioksidan vitamin kullanım öyküsü olmaması
5. Aktif karaciğer hastalığı ve kronik hepatit öyküsü olmaması
6. Konjestif kalp yetmezliği, KAH öyküsü olmaması
7. 5 mg/gün dozunda steroid kullanan hastalar
8. Nakil öncesi ve sonrası tip 2 diyabet öyküsü olmaması

İlk muayene sırasında tüm hastalar için primer hastalık öyküsü, HT, ilaç kullanımı, diyaliz, hastalık ve nakil süreleri ile ilgili bilgiler kaydedildi. Çalışmaya alınan BN hastaları 0. ve 24. haftalar olmak üzere toplam 2 kez görüldü ve bu hastalara 0. haftada 80 mg/gün dozunda, yavaş salınımlı fluvastatin tedavisi başlandı. Fluvastatin sonrası 24. haftada çalışma sonlandırıldı. Bu görüşmelerde (0. ve 24. haftalar) hastalardan bir gecelik açlığı takiben kan örnekleri alındı ve serum/plazma örnekleri – 80 °C’de derin dondurucuda saklandı.

II.2 Cihazlar

1. Otoanalizör, “Abbott Aeroset” (A.B.D)
2. Santrifüj, “Nüve 1000R” (Türkiye)
3. Karıştırıcı (vorteks), “Elektro-Mag M16” (Türkiye)
4. Otomatik pipet (200 -1000 µL), “Eppendorf” (Almanya)
5. Otomatik pipet (2 -20 µL) , “Eppendorf” (Almanya)
6. Derin dondurucu (-80° C), “Sanyo” (Japonya)
7. Gamma sayıcı, “Gambyt CR; DPC” (A.B.D)
8. Bio-Tek Quant Universal Microplate Reader (A.B.D)
9. Buzdolabı “Boch FD 7810” (Almanya)

II.3 Kitler

1. Adiponektin; Human Adiponectin RIA kit, "Linco research" , Kat. No. HADP-61HK
2. Leptin; Human Leptin RIA kit, "Linco research" , Kat. No. HL-81HK
3. Nitrik oksit; Nitric Oxide Colorimetric Assay kiti, "Roche", Kat. No. 11 756 281 001
4. hs-CRP; CRP ultra , "Abbott " , Kat. No. 6 K 2601
5. Lp (a) ; Qantia Lp (a) "Abbott " , Kat. No. 7K00-01
6. Apolipoprotein A; Apolipoprotein A1, "Abbott " , Kat. No. 9D92-20
7. Apolipoprotein B; Apolipoprotein B, "Abbott " , Kat. No. 9D92-20

II.4 Yöntemler

II.4.1 Rutin parametreler

Biyokimyasal parametreler [glukoz, üre, kreatinin, total kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserit] Abbott marka kitler kullanılarak otoanalizörde (Abbott , Aeroset) ölçüldü.

II.4.2 Yüksek duyarlılıklı C-Reaktif Protein, Lipoprotein (a), Apolipoprotein A, Apolipoprotein B

hs-CRP, Lp(a), apolipoprotein A ve apolipoprotein B; Abbott (A.B.D) marka kitler ile otoanalizörde (Abbott , Aeroset) immünotürbidimetrik metod ile ölçüldü.

II.4.3 Adiponektin

Linco marka kit kullanılarak radyoimmunoassay metodu ile ölçüldü

II.4.3.1 Ayıraçlar

1. Tampon: 10 mM fosfat tamponu, pH 7.6
2. Adiponektin Antikoru
3. ¹²⁵I-Adiponektin
4. Human Adiponektin standart: 200 ng/ml'lik ana standart, tampon ile dilüe edilerek; 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.56, 0.78 ng/ml konsantrasyonda standartlar elde edildi.
5. Kontrol serumu (düşük ve yüksek konsantrasyonlarda): Pürifiye Rekombinan Adiponektin
6. Rabbit Carrier: %30 Normal tavşan serumu
7. Presipitan ayıraç: Keçiden elde edilen anti-tavşan IgG serum

II.4.3.2 Örnek hazırlama

Serum örnekleri 1: 500 oranında tampon ile sulandırıldı.

II.4.3.3 Deney

1. gün					2. gün				
	Tampon	Eklenen std/ örnek	¹²⁵ I- Adipo nektin	Adiponektin antikoru		Rabbit carrier	Presipitan ayıraç		
NSB Tüpü	300 µL	-----	100 µL	-----	Vortekslenir ve 20-24 saat oda ısısında inkübe edilir	10 µL	1.0 ml	Vortekslenir ve 20 dakika +4 ° C'de inkübe edilir	20 dakika 2000 g'de santrifüj edilir ve pellet çama sayıcıda 1 dakika sayılır.
Bo Tüpü	200 µL	-----	100 µL	100 µL		10 µL	1.0 ml		
Std	100 µL	100 µL	100 µL	100 µL		10 µL	1.0 ml		
Kontrol	100 µL	100 µL	100 µL	100 µL		10 µL	1.0 ml		
Serum	100 µL	100 µL	100 µL	100 µL		10 µL	1.0 ml		

NSB: Non spesifik bağlanma, Bo: Maksimum bağlanma, Std: Standart

II.4.3.4 Hesaplama

Tüm sonuçlardan NSB sayımları çıkarılır. Her örnek ve standart için bağlanma yüzdesi (% B/Bo) ölçülür.

$$\%B/Bo = \frac{\text{Örnek veya Standart sayımı}}{\text{Maksimum bağlanma tüpü sayımı}} \times 100$$

Tüm standartlar için %B/Bo y-eksenine ve standart konsantrasyonlarının logaritması x -eksenine konularak standart eğri grafiği çizilir.

Her örnek için %B/Bo belirlenerek standart eğri grafiğinden konsantrasyonları bulunur. Sulandırma faktörü (x 500) ile çarpılarak sonuçlar ng/ml cinsinden hesaplandıktan sonra 1000'e bölünerek µg/ml'e çevrilir.

II.4.4 Leptin

Linco marka kitler ile radyoimmunoassay metodu ile ölçüldü.

II.4.4.1 Ayıraçlar

1. Tampon: 0.05 M fosfosalin, pH 7.4
2. İnsan leptin antikoru: Tampon içinde tavşandan elde edilmiş anti-human leptin serumu.
3. ¹²⁵I-Human Leptin
4. Label Hydrating Buffer: ¹²⁵I-Human Leptin'i sulandırmak için kullanılır. Carrier olarak normal tavşan IgG içerir.
5. İnsan Leptin Standartları: 0.5, 1, 2, 5, 10, 50, 100 ng/ml konsantrasyonlarda pürifiye rekombinan insan leptini içerir.
6. Kontrol serumu (normal ve yüksek konsantrasyonlarda):
7. Presipitan ayıraç: Keçiden elde edilmiş anti-tavşan IgG serumu içerir.

II.4.4.2 Deney

1. gün					2. gün			
	Tampon	Eklenen std/ örnek	¹²⁵ I- Leptin	Leptin antikor	Vortekslenir ve 20-24 saat oda ısısında inkübe edilir	Presipitan ayıraç	Vortekslenir ve 20 dakika +4 ° C'de inkübe edilir	20 dakika 2000 g'de santrifüj edilir ve pellet gama sayıcıda 1 dakika sayılır
NSB Tüpü	300 µL	-----	100 µL	-----		1.0 ml		
Bo Tüpü	200 µL	-----	100 µL	100 µL		1.0 ml		
Std	100 µL	100 µL	100 µL	100 µL		1.0 ml		
Kontrol	100 µL	100 µL	100 µL	100 µL		1.0 ml		
Serum	100 µL	100 µL	100 µL	100 µL		1.0 ml		

NSB: Non spesifik bağlanma, Bo: Maksimum bağlanma, Std: Standart

II.4.4.3 Hesaplama

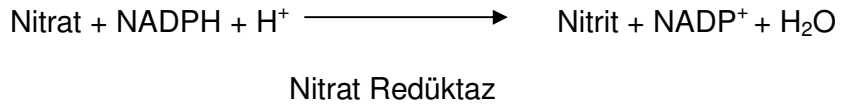
Tüm sonuçlardan NSB sayımları çıkarılır. Her örnek ve standart için bağlanma yüzdesi (% B/Bo) ölçülür. Tüm standartlar için %B/Bo y-eksenine ve standart konsantrasyonlarının logaritması x-eksenine konularak standart eğri grafiği çizilir. Her örnek için %B/Bo belirlenerek standart eğri grafiğinden konsantrasyonları bulunur.

II.4.5 Nitrik Oksit

Roche marka "Nitric Oxide Colorimetric Assay" kiti kullanılarak fotometrik yöntem ile ölçüldü.

II.4.5.1 Prensip

Nitrik oksit seviyeleri fotometrik olarak oksidasyon ürünleri olan nitrit ve nitrat üzerinden ölçüldü. Örnekteki nitrat, enzimatik dönüşüm ile nitrite indirgenir. Oluşan toplam nitrit ise Griess yöntemi ile ölçülür. Griess yöntemi, nitritin asidik ortamda primer bir aromatik amin (sülfanilamid) ile diazotizasyonu ve N-(1-naftil) etilendiamin hidroklorit (NED) ile oluşturduğu mor renkli azo ürününün 550 nm'de absorbanasının okunması esasına dayanır.



II.4.5.2 Ayıraçlar

1. Potasyum fosfat tamponu; pH 7.5
2. Koenzim tabletleri: Her tablet 0.5 mg NADPH ve 0.01 mg FAD içerir. 3 koenzim tableti 1 ml tamponda çözülerek ayıraç 2 oluşturulur.
3. Nitrat Redüktaz: Bir şişe nitrat redüktaz 0.6 ml distile su ile çözülerek ayıraç 3 oluşturulur.
4. Renk Ayırıcı I: Sülfanilamid
5. Renk Ayırıcı II: N-(1-naftil)etilendiamin hidroklorit
6. Potasyum nitrat standardı: 80 mM nitrat içerir. Distile su ile dilüe edilerek 80,16, 8, 4, 1.6, 0.8, 0.4, 0.25 μ M konsantrasyonda standartlar hazırlandı.
7. 0.15 M çinkosülfat ($ZnSO_4$)

II.4.5.3 Örnek Hazırlama

250 μ L serum + 150 μ L (0.15 M) $ZnSO_4$ iyice karıştırıldıktan sonra 15 dakika buzlu suda bekletildi. Serum 5 dakika 3000 g'de santrifüj edilerek deproteinize edildikten sonra 1/1 oranında fosfat tamponu ile sulandırıldı.

II.4.5.4 Deney

	Kör	Örnek	Standart
Örnek	-	500 µL	-
Standart	-	-	500 µL
Distile su	500 µL	-	-
Ayıraç 2	50 µL	50 µL	50 µL
Karıştırılır 1 dakika beklenir			
Ayıraç 3	20 µL	20 µL	20 µL
Karıştırılır ve 30 dakika 15-25 °C'de inkübe edilir İnkübasyondan sonra kuyucuklara aktarılır			
İnkübasyon karışımı	150 µL	150 µL	150 µL
Renk ayıracı I	75 µL	75 µL	75 µL
Renk ayıracı II	75 µL	75 µL	75 µL
Karıştırılır 5 dakika 15-25 °C'de inkübe edilir ve 550 nm'de absorbans okunur			

II.4.5.5 Hesaplama

Örnek ve standartların absorbansından kör absorbansı çıkarıldıktan sonra standart eğri grafiğinden örnek konsantrasyonları bulundu. Sulandırma faktörü (3.2) ile çarpıldıktan sonra µMol / L cinsinden sonuçlar verildi.

II.5 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 13 paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler serum Lp(a) değerleri dışında diğer parametreler için aritmetik ortalama \pm standart sapma, Lp (a) için ortanca (interquartiler aralık) olarak verildi. Grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalar için Wilcoxon ve Mann-Whitney-U testleri kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Parametreler arasındaki ilişkileri saptamak için Pearson ve Spearman korelasyon testleri kullanıldı.

BULGULAR

III.1 Demografik Veriler

Çalışmaya alınan olgular arasında cinsiyet, sigara içimi ve hastalık süresi bakımından anlamlı farklılık yoktu. Benzer yaş aralığında seçilmesine rağmen yaş ortalaması bakımından BN hastalarının KBY'li hastalardan daha genç, HD hastalarından daha yaşlı olduğu görüldü. VKİ; KBY ve HD hastaları ile karşılaştırıldığında BN grubunda daha yüksekti. BN ve KBY'li hastalarda sağlıklı kontrollere ve HD hastalarına göre hipertansiyonu olan hasta sayısı daha fazla idi (Tablo 7).

Tablo 7: Grupların demografik ve klinik özellikleri

	Kontrol n =18	Kronik Böbrek Yetmezliği n =18	Hemodiyaliz n =18	Böbrek Nakli n =18
Yaş	34 ± 7	42 ± 13 ^{a*}	31 ± 8 ^{b*}	36 ± 10 ^{b*c*}
Cinsiyet E/K	10/8	10/8	9/9	9/9
VKİ	24.6 ± 4.4	24.5 ± 5.1	21.7 ± 6.9 ^{a*b*}	26.2 ± 4.5 ^{b**c*}
HT	0 (% 0)	12 (% 66) ^{a**}	3 (% 17) ^{b**}	11 (% 61) ^{a**c*}
Sigara	7 (% 38)	4 (% 22)	4 (% 22)	4 (% 22)
Hastalık/ Diyaliz/ Transplantasyon süresi (ay)		49 ± 41	85 ± 51	57 ± 60

* P< 0.05, ** P< 0.001

^a Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

^b KBY grubu ile karşılaştırıldığında

^c HD grubu ile karşılaştırıldığında

VKİ; Vücut kitle indeksi, HT; Hipertansiyon

Çalışmaya alınan 18 BN hastasının siklosporin ve takrolimus alt gruplarında yaş, cinsiyet özellikleri ve VKİ benzerdi. HT ve aile öyküsü siklosporin grubunda oransal olarak daha fazla saptandı, fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Sigara kullanım oranları her iki grupta benzer olarak bulundu. Antihipertansif ilaç kullananların sayısı siklosporin grubunda belirgin olarak daha fazlaydı (siklosporin grubu % 19, takrolimus grubu % 5.6, $p<0.05$).

III.2 Biyokimyasal Veriler ve Serum Lipid - Apolipoprotein Düzeyleri

Sağlıklı kontrol, KBY, HD ve tüm BN hastalarındaki biyokimyasal veriler ve serum lipid - apolipoprotein düzeyleri Tablo 8'de sunuldu.

Üre ve kreatinin düzeyleri; KBY, HD, BN hastalarında kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olup HD hastalarında KBY'li hastalardan daha yüksekti. BN hastalarındaki düzeyler ise HD hastalarından anlamlı olarak daha düşüktü. Glukoz düzeyleri; KBY'li hastalarda kontrollere ve HD hastalarına göre daha yüksekti. TK, LDL-K, HDL-K ve apo A düzeyleri; BN grubunda HD grubuna göre anlamlı olarak yüksek, KBY ve kontrol grubu ile benzerdi. BN grubunda apo B düzeyi, HD hastalarından anlamlı olarak yüksek, KBY'li hastalardan düşüktü. Lp (a) KBY'li hastalarda kontrollere göre yüksek, BN hastalarında ise KBY'lilere göre anlamlı olarak düşüktü.

Tablo 8: Biyokimyasal parametreler, serum lipid ve apolipoprotein düzeyleri (mg/dl)

	Kontrol n =18	Kronik Böbrek Yetmezliği n =18	Hemodiyaliz n =18	Böbrek nakli n =18
Üre	28 ± 7	98 ± 51 ^{a**}	124 ± 21 ^{a**b*}	40 ± 16 ^{a*c**}
Kreatinin	0.9 ± 0.1	2.4 ± 1.1 ^{a**}	8.7 ± 1.9 ^{a**b**}	1.3 ± 0.3 ^{a**c**}
Glukoz	92 ± 14	112 ± 30 ^{a*}	101 ± 52 ^{b*}	98 ± 21
TK	185 ± 89	216 ± 55	157 ± 85 ^{a*b**}	206 ± 51 ^{c*}
TG	122 ± 72	197 ± 92 ^{a*}	151 ± 81	176 ± 83 ^{a*}
LDL-K	109 ± 82	128 ± 40	83 ± 22 ^{a*b*}	125 ± 40 ^{c**}
HDL-K	53 ± 14	57 ± 28	40 ± 9 ^{a*b*}	48 ± 10 ^{c*}
Apo A	114 ± 31	126 ± 25	101 ± 24 ^{b*}	125 ± 19 ^{c*}
Apo B	77 ± 26	125 ± 43 ^{a**}	76 ± 22 ^{b**}	92 ± 25 ^{b*c*}
Lp(a) #	12.5 (2-39)	48 ^{a*} (13.3- 114.8)	14 (8.5- 60.5)	4.5 ^{b*} (1.8- 45)

TK; Total kolesterol, TG; Trigliserid, LDL-K; Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, HDL-K; Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, Apo A; Apolipoprotein A, Apo B; Apolipoprotein B, Lp(a); Lipoprotein (a)

* P< 0.05, ** P< 0.001

^a : Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

^b : KBY grubu ile karşılaştırıldığında

^c : HD grubu ile karşılaştırıldığında

ortanca (İnterguartiler aralık %25-%75)

Böbrek nakli yapılmış hastalarda fluvastatin verilmediği dönemde ve 6 aylık tedavi sonrasında biyokimyasal veriler ve serum lipid - apolipoprotein düzeylerinde saptanan değişiklikler Tablo 9 'da sunuldu.

Tablo 9: Böbrek nakli yapılan hastalarda başlangıç ve 6 ay sonraki biyokimyasal parametreler ve serum lipid, apolipoprotein düzeyleri (mg/dl)

	Böbrek nakli hastaları	
	0. ay	6. ay
Üre	40 ± 16	40 ± 13
Kreatinin	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.3
Glukoz	98 ± 21	95 ± 14
TK	206 ± 51	176 ± 38 *
TG	176 ± 83	129 ± 43 *
LDL-K	125 ± 40	100 ± 30 *
HDL-K	48 ± 10	49 ± 12
Apo A	125 ± 19	108 ± 25
Apo B	92 ± 25	68 ± 23 *
Lp(a) #	4.5 (1.8- 45)	2 (1-27)

TK; Total kolesterol, TG; Trigliserid, LDL-K; Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, HDL-K; Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, Apo A; Apolipoprotein A, Apo B ; Apolipoprotein B, Lp(a); Lipoprotein (a)
* p<0.05 (başlangıç değerleri ile karşılaştırılınca)
ortanca (İnterguartiler aralık %25-%75)

6. ayın sonunda, başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında TK, LDL-K, apo B ve TG düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı.

BN hastaları siklosporin ve takrolimus kullananlar olarak iki alt gruba ayrıldıktan sonra, fluvastatin verilmediği dönemde ve 6 aylık tedavi sonrasında biyokimyasal veriler ve serum lipid - apolipoprotein düzeylerinde saptanan değişiklikler Tablo 10 'da sunuldu.

Tablo 10: Siklosporin ve takrolimus kullanan böbrek nakli hastalarında başlangıç ve 6 ay sonraki biyokimyasal parametreler ve serum lipid, apolipoprotein düzeyleri (mg/dl)

	Siklosporin		Takrolimus	
	0. ay	6. ay	0. ay	6. ay
Üre	34 ± 11	38 ± 15	45 ± 18	41 ± 12
Kreatinin	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.3
Glukoz	103 ± 15	105 ± 10	93 ± 20	95 ± 14
TK	211 ± 40	190 ± 43	201 ± 46	162 ± 27
TG	190 ± 96	142 ± 48 *	162 ± 30	116 ± 35
LDL-K	128 ± 34	111 ± 37	121 ± 40	88 ± 17 *
HDL-K	49 ± 11	50 ± 8	47 ± 10	49 ± 16
Apo A	120 ± 20	111 ± 25	124 ± 23	106 ± 26
Apo B	102 ± 24	73 ± 24 *	83 ± 23	62 ± 21 *
Lpa #	5 (1.5-35)	2 (1.5-24.5)	4 (1.5-54)	2 (1-42.5)

TK; Total kolesterol, TG; Trigliserid, LDL-K; Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, HDL-K; Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, Apo A; Apolipoprotein A, Apo B; Apolipoprotein B, Lp(a); Lipoprotein (a)

* p<0.05 (başlangıç değerleri ile karşılaştırılınca)

ortanca (İnterguartiler aralık %25-%75)

Böbrek nakli grubu siklosporin ve takrolimus kullananlar olarak iki alt gruba ayrılarak başlangıçtaki değerleri karşılaştırıldığında; biyokimyasal parametreler, serum lipid ve apolipoprotein düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı. Fluvastatin sonrası 6. ayda, TK ve LDL-K düzeyleri her iki grupta da azalmakla birlikte sadece takrolimus grubunda LDL-K'deki düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05). HDL-K düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmadı. TG düzeylerinde ise sadece siklosporin grubundaki azalma anlamlı idi (p<0.05). Apo B düzeylerinde her

iki grupta da anlamlı bir azalma tespit edildi ($p<0.05$). Lp (a) düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmadı.

III.3 Serum Nitrik Oksit, Adiponektin, Leptin ve hs-CRP Düzeyleri

Sağlıklı kontroller, KBY, HD, ve BN hastalarında nitrik oksit, adiponektin, leptin, hs-CRP düzeyleri Tablo 11 ve Şekil 6'da verildi.

Tablo 11: Serum nitrik oksit, adiponektin, leptin ve hs-CRP düzeyleri

	Kontrol n =18	Kronik Böbrek Yetmezliği n =18	Hemodiyaliz n =18	Böbrek Nakli n =18
Nitrik oksit ($\mu\text{mol/L}$)	15.3 \pm 18.4	26.9 \pm 16.6 ^{a*}	42.2 \pm 26.1 ^{a**}	43.7 \pm 28.9 ^{a**b*}
Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$)	6.8 \pm 4.9	16.4 \pm 10.7 ^{a**}	14.8 \pm 7.1 ^{a**}	14.4 \pm 6.9 ^{a**}
Leptin (ng/ml)	6.9 \pm 4.2	24.1 \pm 34.1	26.3 \pm 35.8	22.9 \pm 20.4 ^{a**}
hs-CRP (mg/dl)	0.16 \pm 0.17	0.33 \pm 0.32	1.09 \pm 1.74 ^{a** b*}	0.52 \pm 0.81 ^{a*}

* $P<0.05$, ** $P<0.001$

^a : SK ile karşılaştırıldığında

^b : KBY ile karşılaştırıldığında

Nitrik oksit seviyeleri KBY, HD ve BN hastalarında kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla; $p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.001$) . Ayrıca BN hastalarındaki nitrik oksit düzeylerindeki yükseklik KBY hastalarındaki seviyelerden anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$).

Serum adiponektin düzeylerinin KBY, HD ve BN hastalarında kontrol

grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($P < 0.001$) .

Leptin düzeylerinde KBY, HD ve BN hastalarında kontrol grubuna göre yüksek düzeyler gözlenirken sadece BN hastalarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$).

hs-CRP; HD ve BN hastalarında kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla, $p < 0.001$, $p < 0.05$). HD hastalarında hs-CRP değerlerinin KBY'li hastalardan da daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0.05$).

Böbrek nakli grubu statin tedavisi alımını takiben 6 ay sonra değerlendirildi ve serum nitrik oksit, adiponektin, leptin, hs-CRP düzeyleri Tablo 12'de verildi.

Tablo 12: Böbrek nakli hastalarında başlangıç ve 6 ay sonundaki serum nitrik oksit, adiponektin, leptin ve hs-CRP düzeyleri

Böbrek nakli hastaları		
	0. ay	6. ay
Nitrik Oksit ($\mu\text{mol/L}$)	43.7 \pm 28.9	37.3 \pm 32.6
Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$)	14.4 \pm 6.9	13.6 \pm 7.8
Leptin (ng/ml)	22.9 \pm 20.4	24.06 \pm 24.4
hs-CRP (mg/dl)	0.52 \pm 0.81	0.22 \pm 0.21 *

* $P < 0.05$ (Başlangıç değerleri ile karşılaştırılınca)

BN grubunda başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında 6. ay sonunda hs-CRP'deki azalma istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) bulunurken NO,

adiponektin ve leptin düzeylerinde anlamlı değişiklikler gözlenmedi.

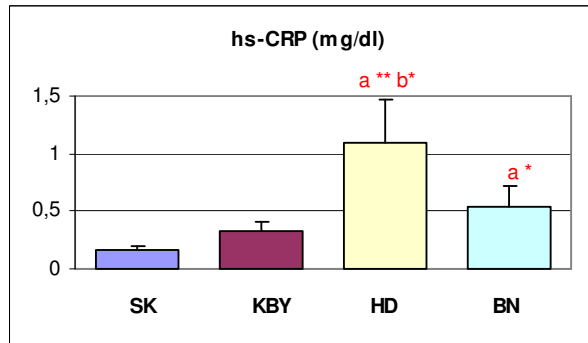
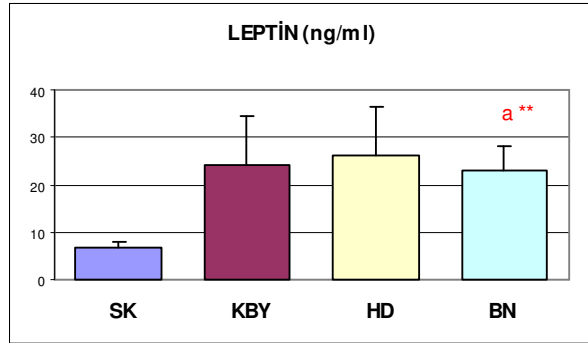
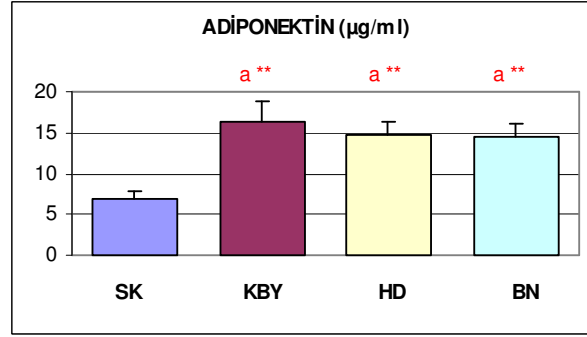
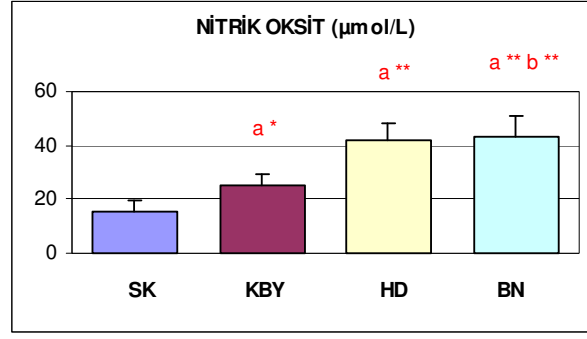
Böbrek nakli yapılan hastalar siklosporin ve takrolimus kullananlar olarak iki alt gruba ayrıldığında 0. ve 6.aydaki serum nitrik oksit, adiponektin, leptin, hs-CRP düzeyleri Tablo 13’de verildi.

Tablo 13: Siklosporin ve takrolimus kullanan hastaların başlangıç ve 6.ay sonundaki serum nitrik oksit, adiponektin, leptin ve hs-CRP değerleri

	Siklosporin		Takrolimus	
	0. ay	6. ay	0. ay	6. ay
Nitrik Oksit (µmol/L)	45.9 ± 26.7	35.8 ± 25.9	41.7 ± 32.3	38.9 ± 40.1
Adiponektin (µg/ml)	14.4 ± 8.7	14.7 ± 10.2	14.3 ± 5.1	12.5 ± 4.8 *
Leptin (ng/ml)	25.8 ± 21.5	18.9 ± 10.1	21.2 ± 20.9	29.2 ± 32.7
hs-CRP (mg/dl)	0.30 ± 0.31	0.16 ± 0.17	0.74 ± 1.10	0.28 ± 0.23 *

* p<0.05 (Başlangıç değerleri ile karşılaştırılınca)

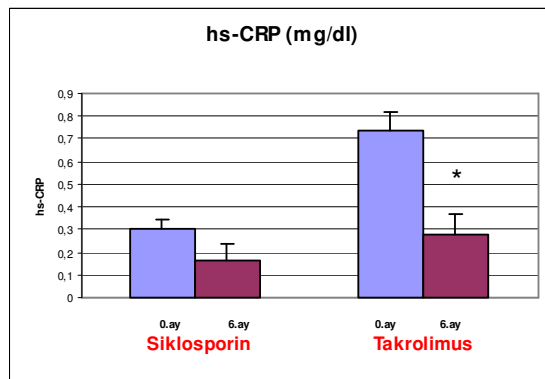
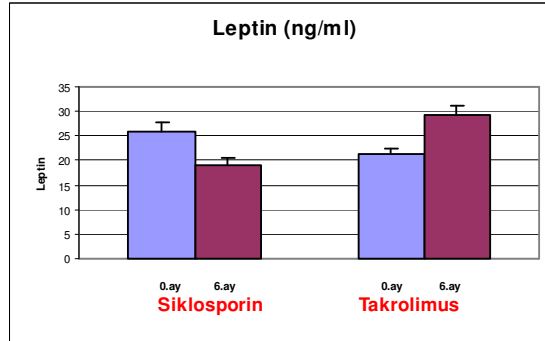
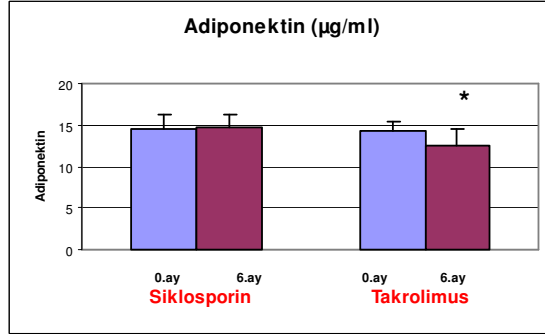
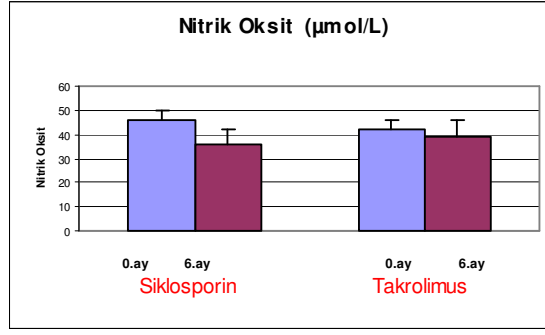
Böbrek nakli grubu siklosporin ve takrolimus kullananlar olarak iki alt gruba ayrılarak başlangıçtaki değerler karşılaştırıldığında; NO, adiponektin, leptin, hs-CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı. 6. ay sonunda siklosporin kullanan grupta bu parametrelerin hiçbirinde anlamlı değişiklikler gözlemlenmezken takrolimus grubunda adiponektin ve hs-CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edildi (Şekil 7).



SK: Sağlıklı Kontrol Grubu
 KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği
 HD: Hemodiyaliz Grubu
 BN: Böbrek Nakli Grubu

* P< 0.05, ** P< 0,001
 a:Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında
 b:KBY grubu ile karşılaştırıldığında

Şekil 6: Sağlıklı Kontrol, Kronik Böbrek Yetmezliği, Hemodiyaliz ve Böbrek Nakli Hastalarında Nitrik oksit, hs-CRP, Adiponektin ve Leptin düzeyleri



* $P < 0,05$
(Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında)

Şekil 7 :Siklosporin ve takrolimus gruplarında 6 aylık statin tedavisi ile meydana gelen değişiklikler

III.4 Parametreler Arasında Belirlenen Korelasyonlar

Hasta grupları ayrı ayrı değerlendirilerek parametreler arasında Pearson veya Spearman korelasyon analizleri yapıldı ve elde edilen bulgular aşağıda verildi.

III.4.1 Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalarda

- NO ile hs-CRP ($r=0.521$; $p<0.05$) arasında anlamlı pozitif korelasyon (Şekil 8)
- Leptin ile kreatinin ($r=0.749$; $p<0.01$) arasında anlamlı pozitif korelasyon; LDL-K ($r= -0.608$; $p<0.05$) ile anlamlı negatif korelasyon
- Adiponektin ile HDL-K ($r=0.471$; $p<0.05$) (Şekil 9), glukoz ($r=0.525$; $p<0.05$), üre ($r=0.620$; $p<0.01$) arasında anlamlı pozitif korelasyon; TG ($r= -0.521$; $p<0.05$) ile anlamlı negatif korelasyon

III.4.2 Hemodiyaliz Hastalarında

- NO ile kreatinin ($r=0.623$; $p<0.01$) arasında anlamlı pozitif korelasyon
- Adiponektin ile leptin ($r=-0.655$; $p<0.05$) (Şekil 8); hs-CRP ($r=-0.521$; $p<0.05$) (Şekil 8) arasında anlamlı negatif korelasyon; HDL-K ($r=0.499$; $p<0.05$) (Şekil 9) ile anlamlı pozitif korelasyon
- hs-CRP ile HDL-K ($r= -0.497$; $p<0.05$) ve TK ($r= -0.567$; $p<0.05$)

arasında anlamlı negatif korelasyon

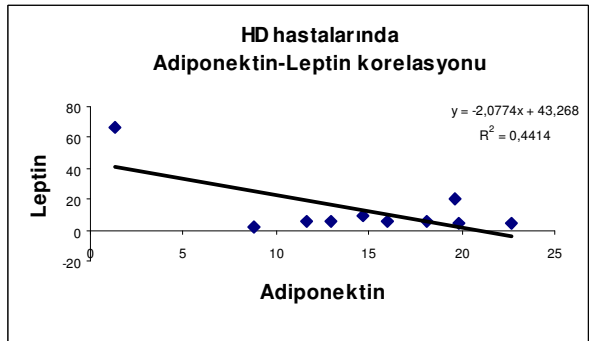
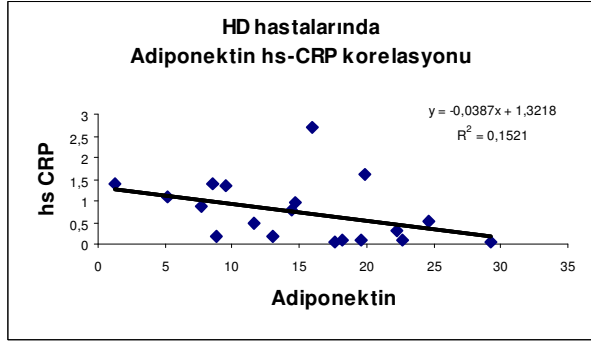
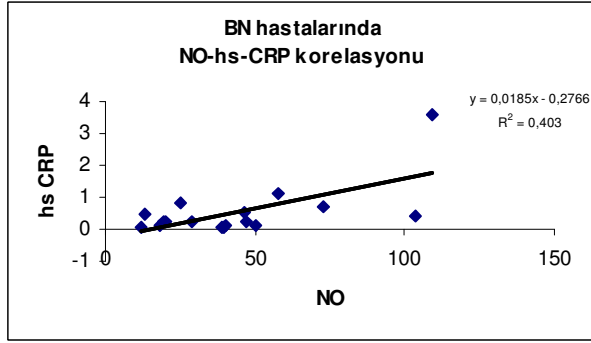
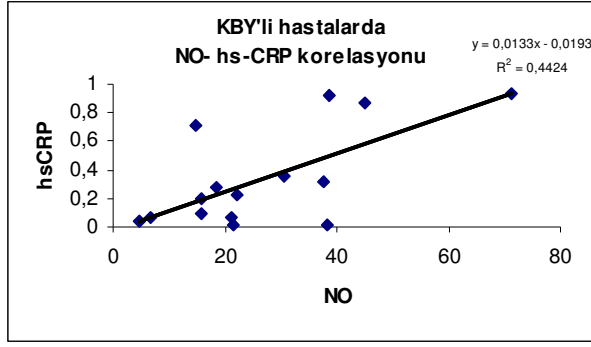
- Leptin ile TG ($r=0.627$; $p<0.05$) arasında anlamlı pozitif korelasyon

III.4.3 Böbrek Nakli Hastalarında

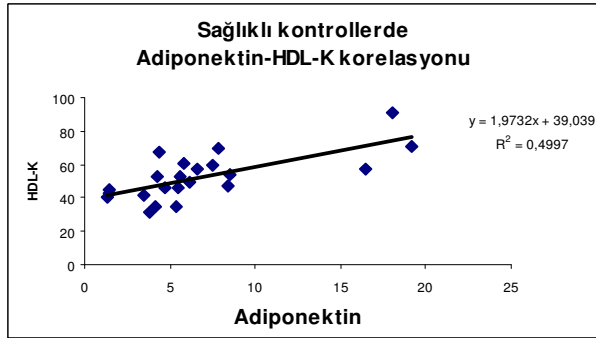
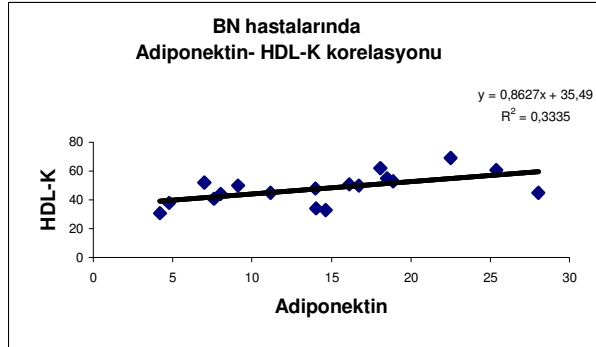
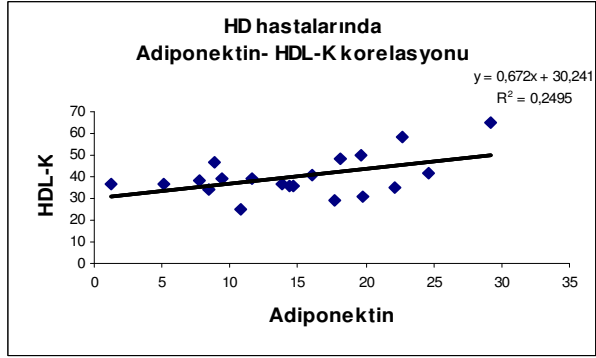
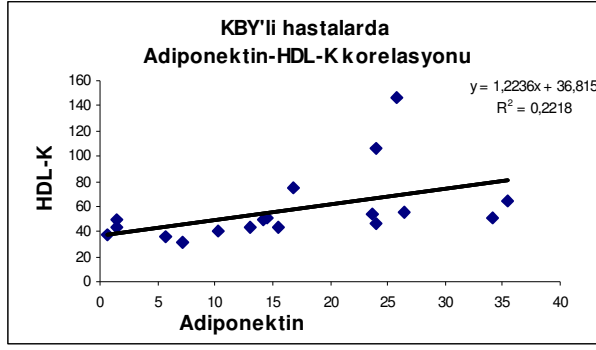
- NO ile hs-CRP ($r=0.635$; $p<0.01$) (Şekil 8), apo B ($r=0.681$; $p<0.01$), TK ($r=0,588$; $p<0.05$) arasında anlamlı pozitif korelasyon
- Leptin ile Lp (a) ($r=0.568$; $p<0.05$) ve apo B ($r=0.656$; $p<0.05$) arasında anlamlı pozitif korelasyon
- Adiponektin ile HDL-K ($r=0.624$; $p<0.01$) (Şekil 9) ve apo A ($r=0.714$; $p<0.01$) arasında anlamlı pozitif korelasyon

III.4.4 Sağlıklı Kontrollerde

- Adiponektin ile HDL-K ($r=0.751$; $p<0.01$) (Şekil 9), apo A ($r=0,710$; $p<0.01$) arasında anlamlı pozitif korelasyon; kreatinin ($r= -0.466$; $p<0.05$) ve TG ($r= -431$; $p<0.05$) ile anlamlı negatif korelasyon;
- hs-CRP ile TK ($r=0.433$; $p<0.05$) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.



Şekil 8 : Hasta gruplarında hs-CRP, NO, adiponektin ve leptin arasındaki ilişkiler.



Şekil 9: Sağlıklı kontrol ve hasta gruplarında Adiponektin ve HDL-K ilişkisi

TARTIŞMA ve SONUÇ

Böbrek nakli yapılmış hastalarda ikincil faktörlere ya da immünoşüpresif tedavilere bağlı olarak direkt ve indirekt yollarla hiperlipidemi oluşabilmektedir. Lipid metabolizmasındaki bozuklukların kardiyovasküler hastalık riskinin yanı sıra, böbrek hastalığının ilerlemesini de arttırabileceği dikkate alınarak, hastalar serum lipid düzeyleri yönünden düzenli olarak izlenir ve kılavuzlara uygun olarak tedavi edilirler.

Böbrek nakli sonrası KVH riskinde artışa neden olabilen lipid anormallikleri sık görülen metabolik bozukluklardır. En sık karşılaşılan anormallikler TK ve LDL-K düzeylerinde yükseklik şeklindedir (17, 21). Plazma HDL-K düzeyleri sıklıkla normal, Lp(a) konsantrasyonu ise normal veya artmıştır (109). Bu çalışmada her iki BN alt grubundaki hastaların başlangıçtaki ortalama TK, LDL-K ve TG düzeyleri KDOQI'nın bu hastalar için önerdiği hedef değerlerden daha yüksekti (105). TK, LDL-K, HDL-K, apo A ve apo B düzeylerinin HD hastalarında diğer gruplarla kıyaslandığında en düşük olduğu; KBY'li hastalarda ise en yüksek olduğu saptandı. TG düzeyi BN ve KBY'li hastalarda benzer olup kontrollere göre yüksekti. HD hastalarında ise TG düzeyleri hafifçe düşüktü ve bu düşüklüğün nedeni olarak hemodiyaliz sırasında kullanılan heparinin lipoprotein lipaz enziminin klirens ve salınımını etkilemesi olabileceği düşünüldü (110). HD hastalarındaki LDL-K düzeylerinin KBY ve BN hastalarına göre daha düşük olması literatürle uyumlu olup bu grup hastalarda daha aterojenik olan küçük yoğun LDL hakimiyetinin olduğu yönünde yayınlar bulunmaktadır (24, 111).

Apolipoprotein B düzeyinin KAH riskinin belirlenmesindeki önemi bir çok klinik çalışmada gösterilmiştir. Kanada Kardiyoloji Cemiyeti KAH için yüksek riskli hastalarda apolipoprotein B için tedavi hedefini <90 mg/dl olarak

belirlemiştir (112). KBY'li hastalarda apo B'nin genellikle arttığı, apoA-I'in ise azaldığı ve apoA-I' in aynı zamanda HDL-K seviyelerini yansıttığı bildirilmiştir (113). Bu çalışmada BN hastalarının ortalama serum apo B düzeylerinin sağlıklı kontroller ile benzer; KBY'lilerden düşük ve HD hastalarından daha yüksek olduğu bulundu. BN hastalarında yüksek apo B düzeyleri; bozulmuş lipid metabolizması ve kalsinörin inhibitörlerinin lipoproteinlerle olan etkileşimleri ile açıklanabilir (114). 6 aylık statin tedavisi sonrası serum apo B düzeylerinin hem takrolimus hem de siklosporin hasta grubunda hedef değer olan <90 mg/dl'ye gerilediği görüldü. Bu azalma apo B'nin temel taşıyıcısı olan LDL-K düzeylerindeki azalma ile uyumlu idi.

Bazı çalışmalarda yüksek serum Lp (a) düzeylerinin SDBY ve BN hastalarında kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (115). Erken dönem böbrek yetmezliğinde Lp(a) seviyelerinde ortalama 5.6-11.20 mg/dl artış gözlenmiş ve GFR ile (-) ilişkili bulunmuştur (116). Heimann ve ark. BN hastalarında Lp (a) düzeylerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir (117). Başarılı transplantasyondan sonra böbrek fonksiyonlarının düzelmesi ile Lp (a) seviyelerinin normal değerlere düştüğünü (115) ve siklosporin A tedavisinden etkilenmediğini gösteren yayınlar (118) da vardır. Bu çalışmada Massy ve ark.'nın (119) bulgularına benzer şekilde BN hastalarındaki Lp (a) düzeylerinin sağlıklı kontroller ile benzer olduğu saptandı; en yüksek Lp(a) değerlerinin ise KBY'li hastalarda olduğu görüldü. Farklı olarak HD hastalarındaki değerler kontrol grubu ile benzerdi. Lp (a) seviyelerinin kontrolü genetik faktörlerce düzenlendiğinden yüksek Lp (a) değerleri olan hastaların KV risk açısından diğer risk faktörleri ile beraber değerlendirilmesi gerektiği düşünüldü.

Statin tedavisinin Lp(a) üzerine etkileri tam olarak aydınlatılamamıştır. Bazı yayınlarda statin tedavisi ile Lp(a) seviyelerinde artış gözlenirken (120) bunun tam tersini gösteren yayınlar da vardır (121). Genel düşünce ise statinlerin Lp(a) seviyelerini etkilemediği yönündedir (122). Bu çalışmada da

literatürle uyumlu olarak statin tedavisi ile Lp (a) düzeylerinde değişiklik olmamıştır.

Böbrek nakli hastalarında yapılan plasebo kontrollü randomize çalışmalarda 40 mg/gün fluvastatin tedavisi ile 12. ve 24. haftaların sonunda (123-125); 10 mg/gün atorvastatin tedavisi ile 4. haftanın sonunda lipid profilinde belirgin düzelme olduğu bildirilmiştir (126). Böbrek nakli hastalarını kapsayan ve geniş kapsamlı bir çalışma olan ALERT (Assesment of Lescol in Renal Transplantation) çalışmasında 2102 BN yapılmış hasta fluvastatin ve plasebo tedavisi alanlar şekilde randomize edilmiş (ortalama izleme süresi 5.1 yıl) ve fluvastatin kullanan grupta LDL-K düzeyinin %32 oranında azaldığı bulunmuştur (127). Bu çalışmada BN yapılan hastalarda 6 aylık fluvastatin tedavisi sonrası TK, LDL-K, TG ve apo B düzeylerinin literatürle uyumlu olarak hedef değerlere düştüğü görüldü. LDL-K'deki azalma ~%20 oranındaydı. Lipid profilinde sağlanan belirgin düzelme kullanılan yüksek doz fluvastatin (80 mg/gün) ile açıklanabilir. Fluvastatin tedavisinin HDL-K'ü bazı çalışmalarda anlamlı olarak arttırdığı (128), bazı çalışmalarda ise değişiklik yapmadığı bildirilmiştir (129). Bu çalışmada, HDL-K düzeylerinde fluvastatin tedavisinden sonra anlamlı değişiklikler izlenmedi.

İmmün baskılayıcı etki mekanizmaları aynı olan (kalsinörin inhibisyonu) siklosporin ve takrolimus'un yan etkileri farklıdır. Siklosporin'in HT ve dislipidemi etkisi takrolimus'a göre daha yüksek bulunmuştur (27, 28). Bu çalışmada 6. ay sonunda lipid profilindeki düzelmenin siklosporin grubunda TG ve apo B ile sınırlı kalması ve takrolimus grubunda serum apo B ve daha aterojenik olduğu bilinen LDL-K düzeylerini de içermesi dikkat çekicidir.

Böbrek nakli hastalarında endotelial disfonksiyon sık görülen bir durum olup vazodilatator ve vazokonstrüktör maddelerin lokal olarak

düzenlenmesinde bozuklukla ilişkilendirilir. Üremik durum, hemodinamik yüklenme, anemi, elektrolit denge bozukluğu ve oksidatif stres transplantasyondan sonra geriler, endotel disfonksiyonu ise devam eder. Endotelyal disfonksiyon aterosklerotik kalp hastalığı gelişiminde erken dönemde anahtar bir rol oynadığından subklinik aterosklerozun erken bir kanıtı olabilir (130). NO; yalnızca endotel bağımlı vazodilatasyonun major göstergesi olmayıp aynı zamanda sağlıklı endotelin korunmasında da rol oynadığından NO üretiminde veya yararlanımındaki azalma aterosklerotik süreci başlatabilir. Hiperlipidemi, DM, HT, sigara içimi NO'nin biyoyararlanımını azaltarak endotelyal disfonksiyona neden olabilir (131, 132).

Siklosporin ile immünsüpresyonda HT ve tromboembolik komplikasyonlar gibi yan etkiler görülmektedir. Siklosporinin vasküler etki mekanizmaları açık olmamakla birlikte vazomotor tonusu kontrol eden endotelden kaynaklanan çeşitli faktörleri etkilediği düşünülmektedir. Endotelyal NO, bazal vazodilatasyon durumunun sürdürülmesinde ve trombosit aktivasyonunda çok önemlidir. Bu yüzden siklosporinin vazokonstrüktör etkilerinden, bozulmuş NO sisteminin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Siklosporin A, NO'ü metabolize eden süperoksit üretimini artırır (133). Diğer yandan kalsiyum-kalmodülin bağımlı bir enzim olan NO sentaz'ın kalsinörin inhibitörlerince (kalmodülinin inhibisyonu yolu ile) inhibe edilmesi ile NO üretimi direkt olarak baskılanır (134). Morris ve ark. siklosporin A'nın, bazal ve uyarılmış NO üretiminde azalmaya yol açtığını saptamışlardır (135). Gossman ve ark. böbrek nakli yapılan hastalarda ilk siklosporin dozundan 3 ve 6 saat sonra NO düzeylerinde azalma tespit ederek siklosporinin indüklediği nefrotoksisitede azalmış nitrik oksitin rolü olabileceğini bildirmişlerdir (136). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada siklosporinin NO üretimini azalttığı ancak, takrolimusun etkilemediği bulunmuştur (137). Çeşitli çalışmalarda, siklosporin A'nın değişik NOS izoformları üzerinde farklı etkileri olduğu ortaya konulmuştur. İn vitro olarak

siklosporin A'nın eNOS'u indüklediği (138, 139) ve iNOS'u baskıladığı (140) görülmüştür ancak in vivo olarak sadece birkaç çalışmada benzer sonuçlar alınmıştır (141, 142).

Çeşitli çalışmalarda SDBY olan hastalarda inflamasyon ve endotel disfonksiyonu arasında bir ilişki olduğu ortaya çıkarılmıştır. Zoccali ve arkadaşları, NO inhibitörü olan asimetrik dimetilargininin (ADMA) serum düzeyinin artışı ile CRP düzeyi ve ortalama karotid arter intima-media kalınlığı arasında pozitif korelasyon olduğunu, ayrıca SDBY'li hastalarda ADMA birikiminin ateroskleroza hızlandığını bildirmişlerdir (143). Minz ve ark., siklosporinle tedavi edilen BN hastalarında NO seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır (144). Stroes ve ark. sağlıklı gönüllülerde siklosporin A kullanımından hemen sonra bazal ve uyarılmış NO aktivitesinin arttığını ve bu artışın siklosporin A'nın indüklediği vasokonstrüksiyona karşı koruyucu bir mekanizma oluşturduğunu söylemişlerdir (145). Bu çalışmada BN hastalarında ve sağlıklı kontrollerde serum nitrit/nitrat seviyelerinin Calo L. ve ark.nın bulgularına oldukça benzer olduğu görüldü (133). Serum nitrit/nitrat düzeylerinin HD ve BN hasta grupları arasında farklı olmadığı, ancak KBY ve sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğu gözlemlendi. Siklosporin ve takrolimus kullananlar arasında NO düzeyleri bakımından farklılık yoktu. Siklosporin A ve NO ilişkisine dair çelişkili veriler olmasının sebebi, NO'e atfedilen bazı bulguların peroksinitritlerden ileri gelebileceği ve nitrit/nitrat seviyelerinin NO üretiminin spesifik bir göstergesi olmamasındandır. Nitrit/nitrat düzeyleri herhangi bir nitröz bileşiğin yıkımının göstergesi de olabilir.

Bu çalışmada KBY ve BN hastalarındaki NO metabolitleri ile hs-CRP arasında bulunan anlamlı pozitif korelasyonlar (Şekil 8), NO seviyelerindeki artışın inflamasyon ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Enflamasyon artışı ile paralel olarak görülen plazma nitrit/nitrat yüksekliği eNOS aktivitesinin değil, direkt olarak iNOS aktivasyonunun bir sonucu olabilir

ancak bu durum NOS izoenzimlerinin tayinleri ile desteklenmelidir. Çünkü NO seviyelerindeki artışın kaynağını tespit etmek ancak izoenzim tayinleri ile mümkündür.

Statinlerin eNOS aracılığıyla endotelde NO sentezini arttırdığı yönünde çeşitli yayınlar mevcuttur (146,147). Böbrek nakli yapılan ve siklosporin tedavisi almakta olan hastalarla yapılan bir çalışmada 4 hafta süreyle 10 mg/gün atorvastatin kullanılması plazma NO düzeyinde orta derecede artış sağladığı saptanmış ve bu etki atorvastatinin endotel koruyucu etkisi şeklinde yorumlanmıştır (126). Voytovich ve ark. ise BN hastalarında statin ve ACE inhibitörü kullanımı ile NO seviyelerinde değişiklik gözlememişlerdir (148). Bu çalışmada 6 aylık fluvastatin tedavisi ile NO metabolitleri düzeylerinde herhangi bir değişim olmadığı görüldü.

Epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda inflamatuvar belirteçler ve kardiyovasküler risk arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir (149). Birçok inflamatuvar belirteç olmakla birlikte klinik pratikte CRP en yararlı olanıdır. Koçak ve ark. diyaliz ve transplantasyonun normal popülasyona göre daha inflamatuvar bir durum olduğunu göstermişlerdir (150). Oflaz ve ark. plazma hs-CRP düzeyinin hemodiyaliz hastalarında BN hastalarına göre daha yüksek olduğunu ve bu hasta grubunda endotelial disfonksiyonun daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir (56). Bu çalışmada da BN ve HD hastalarında kontrollere göre yüksek hs-CRP düzeyleri tespit edildi. En yüksek hs-CRP düzeyleri HD hastalarındaydı. HD hasta grubunda hs-CRP düzeyinin KBY'li ve BN hastalarından daha yüksek olduğu ancak istatistiksel olarak yalnızca KBY grubu ile farklılık gösterdiği tespit edildi. Diyaliz hastalarında diyalizat kontaminasyonu, klamidya enfeksiyonu ve düşük klirens CRP yüksekliğinden sorumlu tutulmaktadır (151, 152). Bu sonuçlara göre, diyaliz ve transplantasyonun inflamatuvar bir durum olduğu ancak HD hastalarındaki inflamasyonun daha belirgin olduğu söylenebilir.

Bilinen KVH öyküsü olan hastalarda koruyucu amaçla uygulanan statin tedavisi ile CRP seviyelerinde %13-%50 arasında (genel olarak < 1mg/L) azalma olduğu tespit edilmiştir (153, 154). Bu antiinflamatuvar etkiler statin dozuna ve başlangıçtaki inflamatuvar duruma bağlıdır. Daha agresif statin tedavisi antiinflamatuvar etkileri artırıp kardiyovasküler olaylara karşı daha iyi bir koruma sağlayabilir (155). 80 mg gibi yüksek dozda atorvastatin ile yapılan çalışmalarda CRP'de %36,4'lük bir azalma tespit edilirken (156), Bayes ve ark.'nın çalışmasında BN yapılan hastalarda 10 mg atorvastatin inflamatuvar belirteçler üzerinde anlamlı bir değişiklik yapmamıştır (157). Panichi ve ark.'nın çalışmasında siklosporin ile tedavi edilen böbrek nakli hastalarında atorvastatin ile ezetimib kombinasyonunun kolesterol ve CRP düzeylerini anlamlı olarak azaltırken sadece atorvastatin verilen grupta lipid seviyelerinde azalma olmasına rağmen CRP seviyelerinde değişiklik olmadığı bulunmuştur (158). Bu çalışmada ise BN hastalarında hs-CRP düzeylerinde 6 aylık fluvastatin tedavisi ile yaklaşık % 42'lik bir azalma olmuştur. BN hastaları siklosporin ve takrolimus kullananlar olarak ayrı ayrı incelendiğinde ise sadece takrolimus kullananlardaki azalma (% 37,8) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur .

Obezite, diabet ve koroner arter hastalığı olanlarda plazma adiponektin düzeylerinin sağlıklı kişilere göre daha düşük olduğu bildirilmektedir (58, 60). Düşük adiponektin seviyeleri aktif KAH ile ilişkili olabildiğinden adiponektin KAH için direk bir belirteç olabilir (60). Kronik renal yetmezlikli hastalarda yüksek adipositokin düzeyleri rapor edilmiştir. Ancak farklı tedaviler altındaki (PD ve HD gibi) üremik hastalarda adipositokinler ile ilgili veriler azdır. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalar, HD hastaları ve BN hastalarında KVH riski artmış olmasına rağmen adiponektin ve leptin seviyeleri sağlıklı kontrollere göre yüksek olarak bulunmuştur (159). Böbrek, çeşitli protein hormonların yıkımı ve eliminasyonunda önemli bir organ olduğundan, böbrek fonksiyonlarının azalmasının adiponektin ve leptin seviyelerinde artışa neden olduğu düşünülmektedir (63). Lee ve ark. kronik

HD hastalarında inflamatuvar belirteçler, leptin ve adiponektin seviyelerini yüksek bulmuşlar, CRP seviyeleri ile leptin arasında (+), adiponektin ile ise (-) korelasyon; yine leptin ve adiponektin arasında (-) korelasyon olduğunu saptamışlardır (160). Ignacy ve ark. hemodiyaliz hastalarında plazma adiponektin düzeyinin sağlıklı kişilere göre yaklaşık 3 kat yüksek olduğunu ve CRP düzeyi ile (-) korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (64). Diez ve ark. periton diyalizi, hemodiyaliz ve kronik böbrek yetmezliği gruplarında adiponektin düzeylerinin benzer olduğunu bildirmişlerdir (161). Malyszko ve ark. ise kronik böbrek yetmezliği, hemodiyaliz ve transplantasyon hastalarında sağlıklı kontrollere göre adiponektin düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu; ve ayrıca hemodiyaliz grubunun hem kronik böbrek yetmezliği hem de transplantasyon hastalarından daha yüksek adiponektin düzeyine sahip olduğunu bildirmişlerdir (162). Zoccali ve ark. plazma adiponektin seviyelerinin kontrollerle karşılaştırıldığında HD hastalarında 2,5 kat, Tentolouris ve ark. ise KBY'li hastalarda 2 kat yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ancak HD tedavisi alan ve almayan hastalar arasında farklılık bulunamamıştır (63, 163). Chudek ve ark.'nın 2003'de yaptıkları çalışmada 44 HD hastasında transplantasyon öncesi ve sonrası adiponektin seviyeleri ölçülmüş, transplantasyondan önce üremik hastalarda plazma adiponektin konsantrasyonunun kontrollerine göre daha yüksek olduğu, transplantasyon sonrası ise adiponektin seviyelerinde anlamlı bir düşüş olduğu gösterilmiştir. Ancak BN sonrası plazma adiponektin seviyeleri ile serum kreatinin düzeyi veya GFR arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Bunu da glukokortikoidler ve diğer immünsüpresif ilaçların da adiponektin sekresyon ve biodegradasyonu üzerine etkili olmasından dolayı olabileceğini ama GFR'nin eliminasyondaki rolünün dışlanamayacağını söylemişlerdir (65). Çok değişkenli lineer regresyon analizlerinde böbrek hastalarında plazma adiponektin seviyeleri ile iskemik kalp hastalığı arasında (-) bir ilişki bulunmuştur. Aynı analiz kontrol gruplarında yapıldığında plazma adiponektin seviyeleri ile VKİ arasında (-), HDL-K arasında ise anlamlı (+) ilişki bulunmuştur. Tüm çalışma grubunda ise GFR, plazma adiponektin konsantrasyonunun bağımsız prediktörü olarak saptanmıştır (163). Bu

çalışmada; plazma adiponektin konsantrasyonu KBY, HD ve BN hastalarında benzer olup, kontrollere göre ~ 2 kat yüksekti ve bu bulgu diğer çalışmalarla uyumlu idi (63, 163). Bu durum bozulmuş böbrek fonksiyonlarının adiponektin birikimine neden olabileceğine işaret etmektedir. Nitekim BN sonrası önceki döneme göre adiponektin seviyelerinin azaldığını gösteren çalışmalar (65) bunu kanıtlar yöndedir. Ancak bu hipotezi kanıtlamak için böbrek fonksiyonlarını ölçen testler ile birlikte değerlendirmek uygun olacaktır.

Shetty ve ark. diyabetik ya da yüksek DM riskine sahip bireylerde yaptıkları çalışmada hiperlipidemik olsun ya da olmasın uyguladıkları atorvastatin tedavisinin serum adiponektin düzeylerini etkilemediğini bildirmişlerdir (164). Özkan ve ark. ise nondiyabetik hiperlipidemik hastalarda atorvastatin tedavisinin lipid profili üzerinde olumlu etkisi yanında serum adiponektin düzeyini artırmakta olduğunu bulmuşlardır (68). 2005'de Bayes ve ark. tarafından yayınlanan bir başka çalışmada böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda düşük doz atorvastatinin (10 mg/gün, 3 ay) plazma adiponektin düzeyi, glukoz homeostazisi ve inflamatuvar belirteçler (TNF α , CRP) üzerinde anlamlı değişiklikler oluşturmadığı bildirilmiştir (157). Bu çalışmada yüksek doz (80 mg/gün, 6 ay) fluvastatin adiponektin düzeyleri üzerinde siklosporin grubunda bir değişiklik yapmazken takrolimus grubunda istatistiksel olarak anlamlı olan bir azalmaya sebep olmuştur.

Verges ve ark. metabolik sendromlu ve sağlıklı bireylerde yaptıkları çalışmada plazma adiponektin seviyeleri ile HDL-K konsantrasyonları arasında pozitif, apo A-1 katabolizma hızı ile güçlü negatif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (165). Lim ve ark. HD hastalarında plazma adiponektin seviyeleri ile hs-CRP düzeyleri arasında negatif bir korelasyon bulmuşlardır (166) . Son yıllarda yapılan iki çalışmada da SDBY'li (dializ öncesi) ve peritoneal diyaliz uygulanan hastalarda adiponektin ile CRP konsantrasyonları arasında (-) bir ilişki bulunmuştur (167, 168). Guebre ve ark. KBY'li hastalarda plazma adiponektin seviyeleri ile CRP arasında ilişki

bulamamışlar ve bunu, bu hastalarda inflamatuvar bir olay olmamasına bağlamışlardır. Ayrıca renal fonksiyonlar bozulduğunda ve proteinüri arttığında adiponektin seviyelerinin yükseldiğini bulmuşlardır (169). Bu çalışmada HD grubu hariç (Şekil 8) adiponektin ile hs-CRP arasında beklenen (-) korelasyon bulunamazken tüm gruplarda adiponektin ile HDL-K arasında (Şekil 9) ve ayrıca BN ve kontrol grubunda adiponektin ile Apo A arasında anlamlı (+) korelasyonlar olduğu bulundu. Adiponektinin HDL metabolizmasındaki rolü açık olmamakla birlikte HDL katabolizmasında direkt bir role sahip olabilir ve bu durum HDL-K ile adiponektin arasındaki (+) korelasyonu açıklayabilir.

Leptin, inme ve miyokard infarktüsü gibi birçok kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (170, 171). Diyaliz tedavisi gören ve görmeyen SDBY'li hastalarda serum leptin düzeyinin yüksek olduğu bildirilmiştir (172-175). Leptin düzeyinin artışına, leptinin renal klirensinin azalması, hiperinsülinemi ve infeksiyonların neden olabileceği ileri sürülmektedir. SDBY'de sıklıkla görülen ve hastalığın seyrini önemli ölçüde etkileyen protein-enerji malnütrisyona leptin düzeyindeki artışın katkıda bulunduğu bildirilmektedir (176). Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda hiperlipideminin yaygın bir bulgu olduğu ve bu durumun KVH'lar için predispozan bir faktör olduğu ve leptinin dokularda lipid birikimini önlediği iyi bilinmektedir (177). Howard ve ark.'nın yaptığı çalışmada hemodiyaliz hastalarında ve diyaliz uygulanmayan böbrek yetersizliği olan hastalarda serum leptin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş, leptin ve VKİ arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (178). Başka bir çalışmada serum leptin düzeyinin kronik renal yetmezlikli hastalarda kontrol grubuna göre üç kat yüksek olduğu tespit edilmiştir (179). Leptin klirensi primer olarak böbrekten olduğu için KBY ve SDBY'li hastalarda leptin seviyelerinin artmış olması beklenen bir bulgudur (80). Sağlıklı ve üremik hastalar arasında plazma leptin konsantrasyonları arasında 5-10 ng/ml farklılık olabileceği bildirilmiştir (159). Son dönem böbrek yetmezlikli

hastalarda leptin ile inflamasyon arasında bir ilişki olduğu gündeme gelmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda serum leptin seviyeleri ve CRP arasında kronik diyaliz hastalarında negatif bir korelasyon (180); PD hastalarında ise pozitif korelasyon bulunmuştur (176). Başka bir çalışmada da SDBY'li hastalarda CRP ile leptin arasında bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir (159).

Bu çalışmada Heimbürger ve arkadaşlarının (179) bulgularına benzer şekilde hasta gruplarında (KBY, HD ve BN) ortalama leptin düzeyinin sağlıklı gruptan yaklaşık üç kat yüksek olduğu bulundu. Ancak sadece BN grubundaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı. KBY ve HD grubundaki yüksekliğin anlamlı olmamasının, hastaların serum leptin değerlerinin dağılım aralığının genişliğinden kaynaklandığı düşünüldü. Nakazono ve ark (181) hemodiyaliz hastalarında serum leptin düzeyi ile total kolesterol, LDL-K ve TG düzeyleri arasında; Erkoç ve ark. (182) ise serum leptin düzeyleri ile VKİ ve vücut yağ oranı arasında pozitif korelasyon olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada HD hastalarında serum leptin düzeyleri, TG değerleri ile (+) ilişkili, adiponektin ile (-) ilişkili (Şekil 8) bulunurken, VKİ ile korelasyon saptanamadı.

Hiperkolesterolemik tavşanlarda atorvastatinin leptin salınımını ve m RNA ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (183). Stejskal ve ark. (184) aterosklerozlu hastalarda pravastatinin serum leptin seviyelerini anlamlı olarak düşürdüğünü bulmuşlardır. Oysa bu çalışmada BN hastalarına uygulanan 6 aylık statin tedavisi ile serum leptin seviyelerinde değişiklik izlenmemiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada normal böbrek fonksiyonlarına sahip, üçlü immün baskılayıcı ilaç almakta olan BN hastalarında fluvastatin (80 mg/gün) tedavisinin güvenli olarak altı ay sonunda aterojenik lipid profilini düzeltebileceği ve inflamasyonu azaltabileceği gösterilmiştir. Takrolimus

grubunda 6. ay sonunda görülen ve istatistiksel olarak anlamlı bulunan hs-CRP azalması, ilacın siklosporin ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler olay gelişimi üzerine bildirilen olumlu etkilerine katkıda bulunabilir.

EKLER

1. Etik kurul onay yazısı



846

T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

Sayı : B.30.2.ULU.0.01.00.01.02.020/ 9988

BURSA

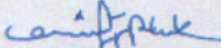
Konu : Etik Kurul Kararı.

28 Eylül 2006

Sayın
Dr.Nihal OCAK
Biyokimya Anabilim Dalı
Araştırma Görevlisi

Fakültemiz Etik Kurulunun 19 Eylül 2006 tarih ve 2006-18/29 nolu kararı ile usul ve esas yönünden uygun görülen "*Böbrek Transplantasyonu Yapılan Hastalarda Adiponektin, Nitrik Oksit ve C-Reaktif Protein Düzeyleri ve Statin Tedavisinin Etkileri*" isimli çalışmamız Dekanlığımızca da uygun görülmüştür.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof.Dr.Müfit PARLAK
D e k a n

EK:
-Etik Kurul Kararı (1 adet)
-Aydınlatılmış Hasta Onam Formu (2 adet)

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Görükle Kampüsü 16059 / BURSA
Tel:0224 4428017 - 4428400/1085 - 4428200/21153 Faks:0224 4428047
e-posta:tipdek@uludag.edu.tr elektronik ađ:www.tip.uludag.edu.tr

T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Tarihi: 19 Eylül 2006
Toplantı Sayısı: 2006-18

Karar No 29: Fakültemiz Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr.Melahat Dirican ve Araştırma Görevlisi Dr.Nihal Ocak'ın sorumluluğunda yürütülecek olan "**Böbrek Transplantasyonu Yapılan Hastalarda Adiponektin, Nitrik Oksit ve C-Reaktif Protein Düzeyleri ve Statin Tedavisinin Etkileri**" isimli çalışma görüşüldü. Çalışma ile ilgili olarak:

- a) Bu çalışmada, böbrek transplantasyonu yapılan ve immunsupresif tedavi görmekte olan hastalarda ateroskleroz için erken belirteçler olabilecek adiponektin, C-RP ve nitrik oksit düzeylerini ölçülmesi ve profilaktik statin tedavisi sonrası bu parametrelerde değişiklik olup olmadığının incelenmesi ve kronik böbrek yetmezliği olgu grupları (hemodiyaliz tedavisi alan ve almayanlar) ve sağlıklı olgularla karşılaştırılması amaçlanmaktadır.
- b) Dosyada kabul edilebilir bir araştırma protokolu bulunmaktadır.
- c) Dosyada kabul edilebilir iki adet "Aydınlatılmış Hasta Onam Formu" bulunmaktadır.
- d) Dekanlık tarafından uygun bulunduğu takdirde, çalışmanın yürürlüğe konabileceğine usul ve esas yönünden Etik Kurulumuzca müsaade edilmiştir.
- e) Etik Kurul Kararının bir nüshası, Dekanlıktaki Etik kurul dosyasına konmalı, Dekanlıkça uygun görülüyor ise bir nüshası da kendilerine tebliğ edilmelidir.
- f) Etik Kurul tarafından onaylanmış (Etik Kurul kaşesi bulunan) Bilgilendirilmiş Olur Form'ların çalışmada kullanılmasına.
- g) Prof.Dr.Melahat Dirican ve Dr.Nihal Ocak'a Dekanlık onayından sonra çalışmanın yürürlüğe konabileceğinin bildirilmesine oybirliği ile karar verildi.

Çalışmadaki Yardımcı Araştırmacılar: Prof.Dr.Mustafa Güllülü, Dr.Abdülmecit Yıldız
Araştırma Yardımcıları: -

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı, Adı Soyadı,	Etik Kurul Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Çalışma ile ilgili (var/yok)	İmza
Prof. Dr. Levent BÜYÜKUYSAK	Başkan	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	Yok	
Prof Dr. Mine Sibel GÜRÜN	Başkan Yrd.	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	Yok	
Prof.Dr.Selim Giray NAK	Raportör	İç Hastalıkları (Gastroenteroloji)	Yok	
Prof. Dr. Ayşegül DEMİRHAN	Üye	Deontoloji	Yok	Kongrede
Prof. Dr. Fahir ÖZKALEMKAŞ	Üye	İç Hastalıkları (Hematoloji)	Yok	
Prof.Dr.İrfan KIRIŞTIOĞLU	Üye	Çocuk Cerrahisi	Yok	
Doç.Dr.Gülaydan FİLİZ	Üye	Patoloji	Yok	Raporlu
Doç.Dr.Zehra SERDAR	Üye	Biyokimya	Yok	
Doç.Dr.Betül Berrin SEVINİR	Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Yok	Kongrede
Doç.Dr.Davit SABA	Üye	Kalp Damar Cerrahisi	Yok	
Avukat Murat GÜNEY	Üye	Hukuk Müşaviri	Yok	Katılmadı

KAYNAKLAR

1. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2):1–266.
2. Zandi-Nejad K, Brenner BM. Strategies to retard the progression of chronic kidney disease. *Med Clin North Am* 2005;89(3):489–509.
3. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(12):16–23.
4. Jardine AG, McLaughlin K. Cardiovascular complications of renal disease. *Heart* 2001;86:459-66.
5. Fellström B, Holdaas H, Jardine A. Cardiovascular disease in renal transplantation. Management by statins. *Transplant Rev* 2004;18:122–8.
6. Fort J. Chronic renal failure a cardiovascular risk factor. *Kidney Int* 2005;99: 25–9.
7. Vlagopoulos PT, Sarnak MJ. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Med Clin North Am* 2005; 89:587–611.
8. Magee CC, Pascual M. Update in renal transplantation. *Arch Intern Med* 2004;164:1373–88.
9. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;351:2715–29.
10. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation*. 2006;82:603-11
11. Jardine AG. Assessing the relative risk of cardiovascular disease among renal transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine. *Transpl Int* 2005; 18: 379–84.
12. Roberts MA, Hare DL, Ratnaike S, Ierino FL, Matthew A. Cardiovascular biomarkers in CKD: Pathophysiology and implication for clinical management of cardiac disease. *Am J Kidney Dis* 2006 ;48(3):341-60.
13. Vella J, Sayegh M. Risk factors for cardiovascular disease in the renal transplant recipient. 2007; <http://patients.uptodate.com/topic>.

14. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischaemic heart disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1735–43.
15. Stewart G, Jardine AG. Ischaemic heart disease following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15: 269-77.
16. Kendrick EA, Davis CL. Managing the failing allograft. *Semin Dial* 2005;18(6):529–39.
17. Morales JM, Dominguez GB. Cardiovascular risk profile with the new immunosuppressive combinations after renal transplantation. *Am J Hypertens* 2005;23(9):1609–16.
18. First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A. Hypertension after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4 (8):30–8.
19. Castelli WP: Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Med* 1984;76:4–12.
20. Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:142–156.
21. Kasiske BL, Ballantyne CM. Cardiovascular risk factors associated with immunosuppression in renal transplantation. *Transplant Rev* 2002;16(1):1–21.
22. Maes BD, Vanrenterghem YF. Cyclosporine: advantages versus disadvantages vis-a vis tacrolimus. *Transplant Proc* 2004;36(2): 40–49.
23. Castello IB: Hyperlipidemia: a risk factor for chronic allograft dysfunction. *Kidney Int* 2002;80:73–77.
24. Chan DT, Irish AB, Dogra GK, Watts GF. Dyslipidaemia and cardiorenal disease: mechanisms, therapeutic opportunities and clinical trials. [10.1016/j.atherosclerosis.2007.01.023](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.01.023).
25. Kasiske BL, Klinger D. Cigarette smoking in renal transplant recipient. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(4):753–59.
26. Dimeny EM. Cardiovascular disease after renal transplantation. *Kidney Int* 2002;80:78–84.
27. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1997;63: 977–83.
28. Jensik SC. Tacrolimus (FK 506) in kidney transplantation: three-year

survival results of the US multicenter, randomized, comparative trial. FK 506 Kidney Transplant Study Group. *Transplant Proc* 1998;30(4):1216–8.

29. Rifai N, Ridker PM. High sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001;47(3):403-11.

30. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.

31. Scanu AM. Atherothrombogenicity of lipoprotein (a): the debate. *Am J Cardiol* 1998;82:26-33.

32. Dahlen GH, Guyton JR, Attar M, Farmer JA, Kautz JA, Gotto AM. Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation* 1986; 74:758-65.

33. Marcovina SM, Koschinsky ML. Lp(a) as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 82:574-664.

34. Schwartzman RA, Cox ID, Polonicki J et al. Elevated plasma lipoprotein (a) is associated with coronary artery disease in patients with chronic stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1260.

35. Coleman MP, Key TJA, Wang DY et al. A prospective study of obesity, lipids, apolipoproteins and ischaemic heart disease in women. *Atherosclerosis* 1992;92:177.

36. Scanu AM, Lawn RM, Berg K. Lipoprotein(a) and atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1991;115:209-18.

37. Barbagallo CM, Aversa MR, Sparacino V, et al. Lipoprotein (a) levels in end-stage renal failure and renal transplantation. *Nephron* 1993;64:560-564.

38. Kandoussi A, Cachera C, Pagniez D, Dracon M, Fruchart JC, Tacket A. Plasma level of lipoprotein Lp(a) is high in predialysis or hemodialysis, but not in CAPD. *Kidney Int* 1992; 42:424-5.

39. Black IW, Wilcken DE. Decreases in a lipoprotein (a) after renal transplantation: implications for lipoprotein (a) metabolism. *Clin Chem* 1992; 38(3): 353-7.

40. Argani H, Ghorbanihaghjo A, Rashtchizadeh N, Rahbaninobar M. Apolipoprotein a polymorphism predicts lipoprotein a concentration in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2005;37(7):2925-8.

41. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy

human subjects. Clin Chem 2001;47(3):426-30.

42. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. J Clin Invest 1993;91:1351-7.

43. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. Circulation 2000;102:2165-8.

44. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reaktif protein mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. Circulation 2001;103:2531-4.

45. Venugopal SK, Deveraj S, Jialal I. Effect of C-reaktive proteins on vascular cells: evidence for a proinflammatory, proatherogenic role. Curr Opin Nephrol Hypertens 2005;14:33-7.

46. Koylan N. Kardiyovasküler bir risk faktörü olarak CRP. All Konsey Bülteni 2005; 9(1): 1-4.

47. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: Clinical importance. Curr Probl Cardiol 2004;29(8):439-93.

48. <http://www.americanheart.org>

49. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA et al. Inflammation, pravastatin and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Circulation 1998;98:839-844.

50. Arici M, Walls J. End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing link? Kidney Int 2001; 59: 407-14.

51. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Metelli MR, Taccola D, Perez R, Palla R, Rindi P, Cristofani R, Tetta C. Plasma C-reactive protein in hemodialysis patients: A cross-sectional, longitudinal clinical survey. Blood Purif 2000;18: 30-6

52. Kaysen GA, Stevenson FT, Depner TA. Determinants of albumin concentration in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1997; 29: 658-68.

53. Gunnell J, Yeun JY, Depner TA, Kaysen GA. Acute-phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. Am J Kidney Dis 1999;33:63-72.

54. 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.

55. Wanner C, Zimmermann J, Schwedler S, Metzger T. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int* 2002;61(80):99-102.
56. Oflaz H, Pusuroglu H, Genchallac H, Demirel S, Bugra Z, Sever MS, Yildiz A. Endothelial function is more impaired in hemodialysis patients than renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2003;17:528–33.
57. Varaganam M, Finney H, Trevitt R, et al. Pretransplantation levels of C-reactive protein predict all-cause and cardiovascular mortality, but not graft outcome, in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2004;43:502.
58. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003;148:293-300.
59. Rajala MW, Scherer PE. The adipocyte at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003;144:3765-73.
60. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Novel modulator of endothelial adhesion molecules adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473–6
61. Yokota T, Oritani K, Takahashi I et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defence collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000; 96:1723-32.
62. Shimada K, Miyazaki T, Daida H. Adiponectin and atherosclerotic disease, *Clin Chim Acta* 2004;344:1 –12.
63. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G et al. Adiponectin, metabolic risk factor, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:134–141.
64. Ignacy W, Chudek J, Adamczak M, Funahashi T, Matsuzawa Y, Kokot F, Wiecek A. Reciprocal association of plasma adiponectin and serum C-reactive protein concentration in haemodialysis patients with end-stage kidney disease-a follow-up study. *Nephron Clin Pract* 2005;101(1):18-24.
65. Chudek J, Adamczak M, Karkoszka H, Budziński G, Ignacy W, Funahashi T, Matsuzawa Y, Cierpka L, Kokot F, Wiecek A, Plasma adiponectin concentration before and after successful kidney transplantation. *Transplant Proc* 2003;35(6):2186-9.
66. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells.

J Biol Chem 2003;278:45021– 6.

67. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003;107:671-74.

68. Özkan Y, Akbulut H, Koca SS, Gençer V, Dönder E. Hiperlipidemik olgularda azalmış serum adiponektin düzeyi ve atorvastatin tedavisinin etkisi, *Fırat Tıp Dergisi* 2007;12(2): 97-101.

69. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425-32.

70. Sinha MK. Human leptin: The hormone of adipose tissue. *Eur J Endocrinol* 1997;136:461–4.

71. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3419- 23.

72. Spitzweg C, Heufelder AE. More clues from fat mice: leptin acts as an opponent of the hypothalamic neuropeptide Y system. *Eur J Endocrinol* 1997;136:590–1.

73. Wolf G, Chen S, Han DC et al. Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1-11.

74. Correia MLG, Haynes WG. Obesity related hypertension: is there a role for selective leptin resistance? *Curr Hypertens Rep* 2004;6:230-5.

75. Young GA, Woodrow G, Kendall S et al. Increased plasma leptin/fat ratio in patients with chronic renal failure: a cause of malnutrition? *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2318-23.

76. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lonnqvist F. Serum leptin concentration correlate to plasma insulin concentrations independent of body fat content in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1321-25.

77. Mantzoros CS, Moschos S, Avramopoulos I et al. Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor-system in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3408-13.

78. Shoji T, Nishizawa Y, Emoto M et al. Renal function and insulin resistance as determinants of plasma leptin levels in patients with NIDDM. *Diabetologia* 1997;40:676-79.

79. Dursun N. Leptinin kardiyovasküler etkileri. *Erciyes tıp dergisi* 2005;27(4): 167-176.

80. Briley LP, Szczech LA. Leptin and renal disease. *Semin Dial* 2006;19:54-59.
81. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, Gaw A, Sattar N. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 2001;104:3052-56.
82. Kokot F, Wiecek A, Adamczak M, Ulman I, Spiechowicz U, Cieplik J, Mesjasz J. Pathophysiological role of leptin in patients with chronic renal failure, in kidney transplant patients, in patients with essential hypertension, and in pregnant women with preeclampsia. *Artif Organs* 1999;23(1):70-4.
83. Moncada S, Higgs A. The L-Arginine-Nitric Oxide Pathway. *N Engl J Med* 1993;329:2002-11.
84. Kobzik L, Bredt DS, Lowenstein CJ et al. Nitric oxide synthase in human and rat lung: immunohistochemical and histochemical localization. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993;9:371-7.
85. Özkan M, Yüksekol İ, Nitrik Oksit ve Akciğerler, *Toraks Dergisi* 2003; 4:1.
86. Özkan M, Dweik R. Nitric Oxide and Airway Reactivity. *Clin Pulm Med* 2001;8:199-206.
87. Nong Z, Hoylaerts M, Van Pelt N, Collen D, Janssens S. Nitric oxide inhalation inhibits platelet aggregation and platelet-mediated pulmonary thrombosis in rats. *Circ Res* 1997;81:865-9.
88. Büyükaşar K. Nitrik oksidin fizyolojik ve patofizyolojik olaylardaki rolü. *Türk Farmakoloji Derneği Farmakoloji Eğitim Sempozyumları 27 Mayıs 2005 Mersin-Türkiye*;2
89. Kawashima S. Malfunction of vascular control in lifestyle-related diseases: Endothelial nitric oxide (NO) synthase/NO system in atherosclerosis. *J Pharmacol Sci* 2004 ;96(4):411-9.
90. Boots J, Christiaans M, Hooff V. Effect of immunosuppressive agents on long-term survival of renal transplant recipients. *Drugs* 2004;64:2047-73
91. Artz MA, Boots JM, Ligtenberg G et al. Improved cardiovascular risk profile and renal function in renal transplant patients after randomized conversion from cyclosporine to tacrolimus, *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1880.
92. Baid-Agrawal S, Delmonico FL, Tolloff-Rubin NE, Farrell M, Williams

WW, Shih V, Auchincloss H, Cosimi AB, Pascual M. Cardiovascular risk profile after conversion from cyclosporine A to tacrolimus in stable renal transplant recipients. *Transplantation* 2004 ;77(8):1199-202.

93. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1980;343:425-30.

94. Grundy SM. Statin trials and goals of cholesterol lowering therapy. *Circulation* 1998;97:1436-9.

95. Gotto AM. Lipid risk factors and regression of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995;76:3A-7A.

96. Hamamcioğlu K, Vural O, Statins for the treatment of Multiple Sclerosis. *J Neurol Sci Turkish* 2005; 22: 2.

97. Pruefer D, Scalia R, Lefer AM. Simvastatin inhibits leucocyte-endothelial cell interactins and protects against inflammatory processes in normocholesterolemic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;9:2894-900.

98. Weitz-Schmidt G. Statins as anti-inflammatory agents. *Trends Pharmacol Sci* 2002;23:482-486.

99. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1712-9.

100. James R. Effect of statins on the vascularite. Implications for aggressive lipid management in the cardiovascular metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003;91:14-22.

101. Rosenson RS, Tangney CC. Antithrombotic properties of statin implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998;1643-50.

102. Koh KK. Effects of HMG CoA inhibitor on hemostasis. *Int J Cardiol* 2000;76:23-32.

103. Gupta S. Does aggressive statin therapy offer improved cholesterol-independent benefits compared to conventional statin treatment? *Int J Cardiol* 2004;96:131-9.

104. Koh KK. Effects of statins vascular wall: vasomotor function, inflammation and plaque stability. *Cardiovasc Res* 2000;47:648-57.

105. Farbakhsh K, Kasiske BL. Dyslipidemias in patients who have chronic kidney disease. *Med Clin North Am* 2005;89(3):689-99.

106. Rosenson RS. Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with

antioxidant capabilities. *Atherosclerosis* 2004;173(1):1–12.

107. Aytekin S, Özyedek Z. Statinlerin Pleiotropik etkileri: Türk Kardiyoloji Seminerleri 2003;5:632–45.

108. Epstein M, Campese VM. Pleiotropic effects of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors on renal function. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:2-14.

109. Brown JH, Murphy BG, Douglas AF et al. Influence of immunosuppressive therapy on lipoprotein (a) and other lipoproteins following renal transplantation. *Nephron* 1997;75:277–82.

110. Attman O, Samuelsson O, Johansson AC, Moberly JB, Alaupovic P. Dialysis modalities and dyslipidemia. *Kidney Int* 2003; 63:110–2.

111. Oikari J, Hirano T, Sakai S, Kawaguchi Y, Hosoya T. Role of hepatic lipase in intermediate-density lipoprotein and small dense low-density lipoprotein formation in hemodialysis patients, *Kidney Int Suppl* 1999;71:227–8.

112. Chan DC, Watts GF. Apolipoproteins as markers and managers of coronary risk. *QJM* 2006; 99(5): 227–87.

113. Samuelson O, Aurell M, Knight GC et al. Apolipoprotein B-containing lipoproteins and the progression of renal insufficiency. *Nephron* 1993;63: 279-85.

114. Kasiske B, Cosio FG, Beto J et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the managing dyslipidemias in chronic kidney disease working group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 2004;7:13.

115. Kronenberg F, König P et al. Apolipoprotein(a) phenotype-associated decrease in lipoprotein(a) plasma concentrations after renal transplantation. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1399-1404.

116. Kronenberg F, Utermann G, Dieplinger H. Lipoprotein(a) in renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996;27:1-25.

117. Heimann P, Josephson M.A, Fellner S.K. et al. Elevated lipoprotein (a) level in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:174.

118. Innocenti M, Lorenzetti M, Naldi F, Paleologo G, Pasquariello A, Marchetti P, Giannarelli R, Rindi P, Navalesi R, Rizzo G. Evaluation of lipoprotein a in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1998;30(5):2048.

119. Massy ZA, Bader CA, Chevalier A et al. Serum lipoprotein a levels in

- chronic renal failure and renal transplant recipients. *J Nephrol* 1994;7: 229.
120. Haffner S, Orchard T, Stein E et al. Effect of simvastatin on Lp(a) concentrations. *Clin Cardiol* 1995;18:261–7
121. Goudevenos JA, Bairaktari ET, Chatzidimou KG, Milionis HJ, Mikhailidis DP, Elisaf MS, The effect of atorvastatin on serum lipids, lipoprotein (a) and plasma fibrinogen levels in primary dyslipidaemia—a pilot study involving serial sampling. *Curr Med Res Opin* 2001;16: 269–75.
122. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000;101:207–13
123. Hausberg M, Kosch M, Stam F, Heidenreich S, Kisters K, Rahn KH, Barenbrock M. Effect of fluvastatin on endothelium-dependent brachial artery vasodilation in patients after renal transplantation. *Kidney Int* 2001; 59 (4):1473–79.
124. Holdaas H, Hartmann A, Stenstrom J, Dahl KJ, Borge M, Pfister P. Effect of fluvastatin for safely lowering atherogenic lipids in renal transplant patients receiving cyclosporine. *Am J Cardiol* 1995;76(2):102–6.
125. Asberg A, Holdaas H, Jardine AG et al. Fluvastatin reduces atherogenic lipids without any effect on native endothelial function early after kidney transplantation. *Clin Transplant* 2003;17 (4):385–90.
126. Asberg A, Hartmann A, Fijelsa E, Holdaas H, Atorvastatin improves endothelial function in renal-transplant recipients, *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(9):1920–4.
127. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361:2024-31.
128. Knopp RH, Frolich JJ. Efficacy and safety of fluvastatin in patients with NIDDM and hyperlipidemia: preliminary report. *Am J Cardiol* 1994;73:39D-41D.
129. Bevilacqua M, Batterica P, Milano M. Effect of fluvastatin on lipids and fibrinolysis in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997;79:84-87.
130. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002;105:546.
131. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:631–38.
132. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection

of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111–16.

133. Calo L, Davis P, Milani M. Endothelial nitric oxide system up-regulation in renal transplanted patients. Relationship with cyclosporin-induced hypertension, *Biomed Pharmacother* 1998;7:323.

134. Diaz-Ruiz A, Vergara P, Perez-Severiano F, Segovia J, Guizar-Sahagún G, Ibarra A, Ríos C. Cyclosporin-A inhibits constitutive nitric oxide synthase activity and neuronal and endothelial nitric oxide synthase expressions after spinal cord injury in rats. *Neurochem Res* 2005;30(2):245-51.

135. Morris STW, McMurray JJV, Rodger RSC, Farmer R, Jardine AG. Endothelial dysfunction in renal transplant recipients maintained on cyclosporine. *Kidney Int* 2000;57:1100.

136. Gossman J, Radounikli A, Bernemann A, Schellinski O, Raab H-P, Bickeböller R, Pathophysiology of cyclosporine-induced nephrotoxicity in humans: a role for nitric oxide? *Kidney Blood Press Res* 2001;24:111-5.

137. Watarai Y, Morita K, Shimoda N, Miura M, Yoshioka M, Togashi H, Nonomura K, Koyanagi T. Effect of tacrolimus and cyclosporine on renal microcirculation and nitric oxide production. *Transplant Proc* 2004;36:2130-2

138. Lopez-Ongil S, Saura M, Rodriguez-Puyol D, Rodriguez-Puyol M, Lamas S. Regulation of endothelial NO synthase expression by cyclosporin A in bovine aortic endothelial cells. *Am J Physiol* 1996; 271:1072–8.

139. Navarro-Antolin J, Rey-Campos J, Lamas S. Transcriptional induction of endothelial nitric oxide gene by cyclosporine A: a role for activator protein-1. *J Biol Chem* 2000; 275: 3075–80.

140. Dusting GJ, Akita K, Hickey H, Smith M, Gurevich V. Cyclosporin A and tacrolimus (FK506) suppress expression of inducible nitric oxide synthase in vitro by different mechanisms. *Br J Pharmacol* 1999;128:337–44.

141. Amore A, Gianoglio B, Ghigo D, Peruzzi L, Porcellini MG, Bussolini F, Costamagna C, Cacace G, Picciotto G, Mazzucco G. A possible role for nitric oxide in modulating the functional cyclosporine toxicity by arginine. *Kidney Int* 1995; 47:1507–14.

142. Bobadilla NA, Gamba G, Tapia E, Garcia-Torres R, Bolio A, Lopez-Zetina P, Herrera-Acosta J. Role of NO in cyclosporin nephrotoxicity: effects of chronic NO inhibition and NO synthase gene expression. *Am J Physiol* 1998; 43:791–98.

143. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R et al. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal

disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:490-96

144. Minz M, Heer M, Arora S, Sharma A, Khullar M, Oxidative status in stable renal transplantation, *Transplant Proc* 2006 ;(7):2020-1

145. Stroes ES, Lüscher TF, Groot FG, Koomans HA, Rabelink TJ. Cyclosporin A increases nitric oxide activity in vivo. *Hypertension* 1997;29:570-5.

146. Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, Bialik A, Fulton D, Lefer DJ, Sessa WC, Walsh K. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med* 2000;6:1004–10.

147. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998;97: 1129–35.

148. Voytovich MH, Asberg A, Hjelmessaeth J, Jenssen T, Hartmann A, Association between insulin resistance and endothelial dysfunction in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2006;20:195-9.

149. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004;109:112.

150. Kocak H, Ceken K et al. Effect of renal transplantation on endothelial function in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:203–7.

151. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* 2003; 85:105–10.

152. Bolton CH, Downs LG, Victory JG et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1189–97.

153. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64-70.

154. Balk EM, Lau J, Goudas LC, Jordan HS, Kupelnick B, Kim LU, Karas RH. Effects of statins on nonlipid serum markers associated with cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2003;139 :670.

155. Gupta S. Does aggressive statin therapy offer improved cholesterol-independent benefits compared to conventional statin treatment? *Int J Cardiol* 2000;96:131.

156. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P et al, Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071.
157. Bayés B, Granada ML, Lauzurica R, Pastor MC, Navarro M, Bonet J, Llopis MA, Romero R. Effect of low doses of atorvastatin on adiponectin, glucose homeostasis, and clinical inflammatory markers in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2005;37(9): 3808-12.
158. Panichi V, Manca-Rizza G, Paoletti S, Taccola D, Consani C, Sbragia G, Mantuano E, Marchetti V, Carpi A, Barsotti G. Safety and effects on the lipid and C-reactive protein plasma concentration of the association of ezetimibe plus atorvastatin in renal transplant patients treated by cyclosporine-A: a pilot study. *Biomed Pharmacother* 2000;60(5):249-52.
159. Zoccali C, Tripepi G, Cambareri F, Catalano F, Adipose tissue cytokines, insulin sensitivity, inflammation, and cardiovascular outcomes in end-stage renal disease patient. *J Ren Nutr* 2005;15:125-30.
160. Lee CT, Lee CH, Su Y, Chuang YC, Tsai TL, Chen JB. The relationship between inflammatory markers, leptin and adiponectin in chronic hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 2004;27(10):835-41.
161. Díez JJ, Iglesias P, Fernández-Reyes MJ, Aguilera A, Bajo MA, Alvarez-Fidalgo P, Codoceo R, Selgas R, Serum concentrations of leptin, adiponectin and resistin, and their relationship with cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *J Clin End* 2005;62(2):242-9.
162. Malyszko J, Wolczynski S, Mysliwiec M. Adiponectin, leptin and thyroid hormones in patients with chronic renal failure and on renal replacement therapy: are they related? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(1):145-52.
163. Tentolouris N, Doulgerakis D, Moysakis I, Kyriaki D, Makrilakis K, Kosmadakis G, Stamatidis D, Katsilambros N, Stathakis C. Plasma adiponectin concentrations in patients with chronic renal failure: relationship with metabolic risk factors and ischemic heart disease. *Horm Metab Res* 2004;36 (10):721-7.
164. Shetty GK, Economides PA, Horton ES et al. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diab Care* 2004; 27:2450.
165. Vergès B, Petit JM, Duvillard L, Dautin G, Florentin E, Galland F, Gambert P. Adiponectin is an important determinant of apo A-1 catabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(6):1364-9.
166. Lim PS, Chen SL, Wu MY, Hu CY, Wu TK. Association of plasma

adiponectin levels with oxidative stress in hemodialysis patients. *Blood Purif* 2007;25:362-9.

167. Huang JW, Yen CJ, Chiang HW, Hung KY, Tsai TJ, Wu KD. Adiponectin in peritoneal dialysis patients: a comparison with hemodialysis patients and subjects with normal renal function. *Am J Kidney Dis* 2004;43:1047-55.

168. Stenvinkel P, Marchlewska A, Pecoits-Filho R et al. Adiponectin in renal disease: relationship to phenotype and genetic variation in the gene encoding adiponectin. *Kidney Int* 2004;65:274-81.

169. Guebre-Egziabher F, Bernhard J, Funahashi T. Adiponectin in chronic kidney disease is related more to metabolic disturbances than to decline in renal function, *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:129-34.

170. Soderberg S, Ahren B, Stegmayr B et al. Leptin is a risk marker for first-ever hemorrhagic stroke in a population-based cohort. *Stroke* 1999;30:328-37.

171. Soderberg S, Ahren B, Jansson JH et al. Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction. *J Intern Med*. 1999;246:409-18.

172. Sharma K, Considine RV, Beckie M et al. Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997;51:1980-5.

173. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW et al. Increased plasma leptin concentrations in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:847-50.

174. Stenvinkel P, Heimbtlrger O, Lonnqvist F. Serum leptin concentrations correlate to plasma insulin concentrations independent of body fat content in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1321-25.

175. Yilmaz A, Kayardi M, Icgasioglu S, Candan F, Nur N, Gültekin F. Relationship between serum leptin levels and body composition and markers of malnutrition in nondiabetic patients on peritoneal dialysis or hemodialysis. *J Chin Med Assoc* 2005;68(12):566-70

176. Stenvinkel P, Lonnqvist F, Schalling M. Molecular studies of leptin: implications for renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1103-12.

177. Poyrazoğlu H, Düşünsel R, Kronik böbrek yetmezlikli çocuklarda serum leptin ve lipid konsantrasyonları ile sol ventrikül kitle indeksi ilişkisi. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi* 2002; 4:11.

178. Howard JK, Lord GM, Clutterbuck EJ, Ghatei MA, Pusey CD, Bloom SR. Plasma immunoreactive leptin concentration in end-stage renal disease. *Clin Sci* 1997; 2:119-126.
179. Heimbürger O, Lonnqvist F, Danielsson A, Nordenstrom J, Stenvinkel P: Serum immunoreactive leptin concentration and its relation to the body fat content in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997;9:1423-30.
180. Don BR, Rosales LM, Levine NW, Mitch W, Kaysen GA, Leptin is a negative acute phase protein in chronic haemodialyses patient. *Kidney Int* 2001;59:1114-20.
181. Nakazono H, Nagake Y, Ichikawa H, Makino H. Serum leptin concentrations in patients on hemodialysis. *Nephron* 1998;80:35-40.
182. Erkoç R, Dülger H, Algün E ve ark. Hemodiyaliz hastalarında serum leptin düzeyinin beslenme durumu, vücut kitle indeksi ve vücut yağ oranıyla ilişkisi. *Van Tıp Dergisi* 2000;7:1.
183. Zhao SP, Wu ZH. Atorvastatin reduces serum leptin concentration in hypercholesterolemic rabbits. *Clin Chim Acta* 2005;360(1-2):133-40.
184. Stejskal D, Ruzicka V, Bartek J. Serum leptin, early atherosclerosis and hypolipidemia (a new, previously undescribed effect of pravastatin, a hypolipemic agent). *Vnitr Lek* 1998;10:582-7.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen uzmanlık tezi danışmanım Prof. Dr. Melahat Dirican'a, bilgi ve deneyimlerini her zaman bizimle paylaşan, uzmanlık nosyonunu kazanmamda emeği geçen tüm Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine, tezimin tamamlanması sürecinde desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Mustafa Güllülü'ye ve Dr. Abdülmecit Yıldız'a, araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm Merkez Laboratuvarı personeline teşekkür ederim.

Beni yetiştiren aileme, bana her zaman destek olan eşim ve çocuklarıma sonsuz şükran duygularıyla...

ÖZGEÇMİŞ

06.08.1969 yılında Bursa'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Bursa'da tamamladım. 1987 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladığım tıp eğitimini 1993 yılında tamamladım. Kütahya – Domaniç sağlık merkezinde mecburi hizmet görevini yaptıktan sonra Bursa Karacabey, Gürsu ve merkez sağlık ocaklarında çalıştım. 2004 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.