

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

UZMANLIK TEZİ

DR.BANU AVCIOĞLU YILMAZ

NEFRON KİTLESİNDEKİ AZALMANIN ERKEN
DÖNEM KARDİYOASKÜLORENAL ETKİLERİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

PROF.DR. KERİM GÜLER

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR.ALAATTİN YILDIZ

İSTANBUL -2010

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Banu Avcioğlu Yılmaz

TEŞEKKÜR

İstanbul Tıp Fakóltesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalıŐtıđım süre içersinde her konuda anlayıŐ ve desteğini esirgemeyen, yetiŐmemde katkıları olan Prof. Dr. Kerim Gölcer şahsında tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma ve uzmanlarıma, tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı asistanlarına, hemŐirelerine, personeline, tezimin hazırlanmasında katkıları olan Dr. Akar Yılmaz, Doç. Dr. Ahmet Kaya Bilge, Prof. Dr. Gölcnur Deniz, Yar. Doç. Dr. Gaye Erten, Dr. Suzan Adın ve özellikle tezimin hazırlanmasında gösterdiği yakın ilgi ve bilimsel desteği için Prof Dr Alaattin Yıldız'a saygı ve teŐekkürlerimi sunarım.

Bu alıŐma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 4369

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	2
TEŞEKKÜR.....	3
İÇİNDEKİLER.....	4-5
KISALTMALAR.....	6
KISA ÖZET.....	7
ABSTRACT.....	8
TABLolar.....	9
ŞEKİLLER.....	9
A.GİRİŞ	10
B.AMAÇ.....	10
C.GENEL BİLGİLER.....	11
C1.Transplantasyon.....	11
C1.1 Verici seçimi ve değerlendirme.....	11
C.1.1.a Genel değerlendirme.....	11
C.1.1.b Laboratuvar testleri	12
C.1.2 Canlıdan Böbrek Bağışının Yapılmayacağı Durumlar.....	13
C.1.2.a Kesin Yapılmayacağı Durumlar.....	13
C.1.2.b Göreceli Yapılmayacağı Durumlar.....	13
C.1.3 Nefrektomi cerrahisi ve donörler açısından muhtemel riskler.....	13
C.2 NEFREKTOMİ VE NERFON REZERVİNDE AZALMA.....	13
C.3 RENOKARDİYOVASKÜLER SİSTEM VE ORTAK ORGAN ENDOTEL.....	14
C.3.1 Endotel ve endotel disfonksiyonu:	15
C.3.1.1 Endotelyal inflamasyon belirteçleri	17

C.3.1.1.a ADMA(Asimetrik dimetil arginin)	17
C.3.1.1.b ICAM-VCAM (soluble intercelluler –vasküler adesion molecules):	20
C.3.1.1.c Akım aracılı vazodilatasyon(flow mediated vasodilatation)	21
C.3.1.1.d hsCRP(yüksek duyarlı C-reaktif protein)	22
C.3.1.1.e IL-6(interlökin-6)	23
C.3.2 Sistatin C.....	24
C.3.3 Mikroalbuminüri.....	24
C.3.4 Hipertansiyon	25
C3.5 Dislipidemi.....	25
D.YÖNTEM VE ARAÇLAR.....	25
D.1 Donörlerde yapılan bazal ölçümler:	25
D.2 Verilerin istatiktiksel analizi:	27
E. BULGULAR.....	27
F.TARTIŞMA.....	32
G.SONUÇ.....	34
KAYNAKLAR.....	35-44

KISALTMALAR

ADMA	Asimetrik dimetil arginin
ICAM	İnterselüler adezyon molekülü
VCAM	Vasküler adezyon molekülü
IL-6	İnterlökin 6
GFR	Glomeruler filtrasyon hızı
KBY	Kronik böbrek yetersizliği
DKB	Diyastolik kan basıncı
SKB	Sistolik kan basıncı
FMD	Flow mediated vasodilatation(Akım aracılı vasodilatasyon)
Tx	Transplantasyon
HGB	Hemoglobin
krCL	Kreatinin klirensi
NO	Nitrik oksit
cGMP	Siklik guanozin monofosfat
oxLDL	Okside olmuş LDL
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
SDBY	Son dönem böbrek yetersizliği
BKI	Beden kitle indeksi
hsCRP	Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein
PAI-1	Plazminojen aktivatör inhibitör
tpA	Doku tipi plazminojen aktivatörü
PDGF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
β FGF	Fibroblast büyüme faktörü- β
TGF- β	Tümör büyüme faktörü- β
IL-1	İnterlökin-1
TNF α	Tümör nekroz faktör α
M-CSF	Monosit koloni stimule edici faktör
GM-CSF	Granülosit-monosit koloni stimule edici faktör
ET	Endotelin
MCP-1	Monosit kemoatraktant protein
DDAH	Dimetilaminohidrolaz
SDMA	Simetrik dimetil arginin
SAM	s-adenozil metiyonin
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
Apo CIII	Apolipoprotein C3
Apo A-1	Apolipoprotein A1

KISA ÖZET

Avcıoğlu Yılmaz, B. Nefron kitlesindeki azalmanın erken dönem kardiyovaskülorenal etkileri.

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD. Uzmanlık Tezi. İstanbul. 2010.

Nefron sayısındaki azalmanın erken dönem kardiyovaskülorenal etkileri

Giriş: Şu ana kadar olan bilgilerimiz canlıdan böbrek naklinin, donörler açısından güvenilir görüldüğünü düşündürmektedir. Buna rağmen erken dönem KBY hastalarında kardiyovasküler risk artmaktadır.

Bu çalışmada azalmış böbrek dokusunun kardiyovaskülorenal fonksiyonları olumsuz etkilediğini göstermeyi amaçladık.

Metot ve hastalar: 45 canlı böbrek donörü alındı(28 kadın, ortalama yaş 45 ± 10). Böbrek fonksiyonları açısından serum kreatinin, GFR, sistatin C, mikroalbuminüri düzeyleri incelendi. GFR ve mikroalbuminüri 24 saatlik idrar toplanarak ölçüldü. Endotel inflamasyon belirteci olarak hs-CRP ve İnterlökin-6 düzeyleri belirlendi. ADMA, ICAM, VCAM ve FMD endotelial disfonksiyon göstergeleri olarak incelendi. Ve 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapıldı.

Tüm parametreler nefrektomi öncesinde ve nefrektomi sonrası 3. ay tekrar ölçüldü.

Sonuçlar: 3. ay sonunda serum kreatinin, sistatin c ve ürik asit düzeyleri arttı, GFR düzeyi azaldı. Nefrektomi sonrasında mikroalbuminüri görülmedi. ADMA, ICAM ve VCAM düzeyleri 3 ay sonunda artmış olarak tespit edildi. FMD oranları nefrektomi öncesi ve sonrasında değişim göstermedi. Serum hsCRP düzeyleri nefrektomi sonrasında arttı. IL-6 düzeyleri değişmedi. Ortalama sistolik kan basıncı bazal değerlere göre hafif artış gösterdi.

Tartışma: Azalmış nefron kitlesi, GFR'de azalma, endotelial inflamasyon ve disfonksiyon ile ilişkilidir. Bu değişiklikler uzun dönemde canlı donörlerde kardiyovasküler risk artışı için önemli olacaktır.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 4369

ABSTRACT

Early cardiovasculo-renal changes after reducing renal mass

Background and objectives: According to data in the literature, living donor transplantation seemed to be safe for renal risk. However, cardiovascular risk increase at early stage of chronic kidney disease.

In this prospective study, we aimed to evaluate the influence of reduced renal mass (donor nephrectomy) on cardiovascular-renal functions in kidney transplant donors.

Patients and Methods: Forty-five living donors for renal transplantation (28 female, mean age : 45 ± 10 years) were included. Serum creatinine, GFR, cystatin C and microalbuminuria were measured for evaluating renal function. GFR and microalbuminuria was measured with 24-hour urine collection. Serum hs-CRP level was measured as inflammation markers. Endothelial functions were assessed by ischemia-induced forearm vasodilatation method (FMD) at baseline and 3. month. ADMA, ICAM, VCAM and FMD were examined for assessment of endothelial dysfunction. Blood pressures of the patients were evaluated with 24-hour ambulatory blood pressure monitoring.

All investigations were performed before and 3 months after donor nephrectomy.

Results: Serum creatinine, cystatin c and üric acid levels were increased and GFR levels were decreased three months after nephrectomy. Serum ADMA, ICAM and VCAM levels were also increased at the 3rd months. Serum hs-CRP level was also significantly increased after donor nephrectomy. Mean systolic and diastolic blood pressure of the patients was increased 3 months after nephrectomy as compared to baseline. There was no change in microalbuminuria after nephrectomy. FMD values were also similar between before and 3 months after nephrectomy.

Conclusions:

Reduced nephron mass was seemed to be associated with decreased GFR, impaired endothelial function and increase of inflammation. Long term influence of these changes observed might be very important for cardiovascular risk in living donors.

This study was supported by Scientific Research Projects Unit of University of Istanbul.
Project No: 4369

TABLolar

Tablo.1 Donörlerin demografik verileri	28
Tablo. 2 Nefrektomi öncesi hastaların bazal ölçümleri	29
Tablo.3 Nefrektomi öncesi ve sonrası 3. Ay değerlerin karşılaştırılması	30

ŞEKİLLER

Şekil.1 ADMA metabolizması	19
Şekil.2) 0 ve 3. ayda kreatinin değişim grafiği	31
Şekil.3) 0 ve 3. ayda GFR değişim grafiği	32
Şekil.4) CRP ile diğer kardiyak risk faktörleri arasındaki ilişki	33

A. GİRİŞ

Son dönem böbrek yetersizliğinde tedavi, 1861 yılında yarı geçirgen zarın keşfi ve 1924 yılında Abel ve arkadaşları tarafından hemodiyalizin ilk kez uygulanması ile başlamıştır. Bu tarihten sonra gelişen diyaliz teknolojisi ve periton diyalizi uygulaması ile bu hasta grubunda mortalite azalmıştır. Fakat yine de renal replasman tedavisi alan hastalarda sağlıklı bireylere göre mortalite hızı 4 kat fazladır. Kadaverik transplantasyon ve ardından ilk kez Joseph Murray ve arkadaşları tarafından 1954 yılında ikizlerden yapılan başarılı renal transplantasyonun^[1,2] ardından transplantasyon en başarılı tedavi yöntemi olmuştur. Bu hasta grubunda, başta kardiyovasküler olaylar olmak üzere mortalitenin belirleyicisi olan hastalıkların insidansı, diyaliz hastalarına göre anlamlı ölçüde azaltılabilmektedir. 1980' de deneysel bazdaki bazı çalışmaların, tek taraflı nefrektominin kontralateral böbrekte hiperfiltrasyona ve proteinüriye neden olduğunu göstermesine rağmen canlıdan yapılan transplantasyonun hızı kesilmemiş ve 2003 yılından sonra kadaverik transplantasyonun önüne geçilmiştir.^[3] Transplantasyon çağının ilerlemesi ve immünsupresif tedavilerdeki gelişmeler ile birlikte canlıdan nakil yüksek bir ivme kazanmıştır^[4,5]. Ancak nefron rezervindeki azalmanın ve glomeruler hiperfiltrasyonun renal fibrozis için zemin hazırladığı bilinmektedir.

B. AMAÇ

Canlıdan nakil amacıyla yapılan unilateral nefrektomi sonrası donörlerin incelendiği çalışmaların çoğunluğunu retrospektif çalışmalar oluşturmaktadır. Bu çalışmaların, verilere ulaşılmasındaki güçlükler ve uç değerlere sahip olguların çalışma dışı bırakılması gibi sakıncaları nedeniyle sınırlılıkları bulunmaktadır. Biz çalışmamızda nefron kitlesindeki azalmanın erken dönem kardiyovaskülorenal etkilerini incelemek amacıyla, donör amaçlı nefrektomi yapılan hastaları inceledik. Nefrektominin kardiyovasküler açıdan güvenilirliğini araştırmak amacıyla endotelial inflamasyon belirteçleri ile birlikte ateroskleroz için diğer risk faktörlerinin değişimini araştırdık.

C. GENEL BİLGİLER

C.1. Transplantasyon

Son dönem böbrek yetersizliğinin en etkin tedavisi transplantasyondur. Böbrek nakli için gereken böbrek canlı vericiden ya da kadavradan sağlanabilir. Gerek canlı vericiden, gerekse kadavradan yapılan başarılı böbrek transplantasyonlarında diyaliz tedavilerinde olduğu gibi böbrek fonksiyonlarından bazıları değil, tamamı yerine getirilir. Buna ek olarak, hem tüm böbrek fonksiyonları yerine getirildiğinden, hem de hastalar için sürekli diyaliz işlemlerinin oluşturduğu fiziksel ve psikolojik zorluklar ortadan kalktığından dolayı yaşam kalitesi artar. Kadavra organ sayısındaki sınırlılık ve canlı donörlerden alınan böbreklerdeki graft survilerinin uzun olması, son yıllarda canlıdan böbrek nakillerini arttırmıştır. 1 yıllık graft yaşam beklentisi % 95 ve 5 yıllık % 85'tir. Kadavra graflarda ise bu oranlar sırasıyla % 83 ve % 68'dir.^[6,7]

C.1.1 Verici seçimi ve değerlendirilmesi: Geçen 10 yılda, canlı böbrek vericisi sayısı sabit hızda artarken, kadavra böbrek vericisi sayısı göreceli olarak değişmeden kalmıştır. Canlı böbrek vericisi sayısının artış oranı; canlıdan nakille ulaşılan mükemmel hasta ve nakilli böbrek ömür süresine, laporoskopik donör nefrektominin geliştirilmesine, hasta ve toplum dikkatinde, eğitiminde iyileşmeye bağlıdır. ^[15]

C.1.1.a Genel değerlendirme: Muhtemel canlı donör değerlendirmesi tam bir öykü, fizik muayene ve psikososyal incelemeyi gerektirir. Organ nakli merkezi tarafından, herhangi bir ruh sağlığı problemi ve herhangi bir zorlama ihtimalinin değerlendirilmesi için psikiyatri konsültasyonu önerilir^[8]. Bir böbrek nakli verici adayının zorunlu olan başlangıç testleri, ABO kan grup uyumunu, HLA doku tiplemesini ve muhtemel alıcıya karşı lenfosit crossmatch testini kapsar. Renal transplantasyon yapılabilmesi için alıcı ile verici arasında ABO kan grubu sisteminde uyum olmalıdır; uyum kuralları kan transfüzyonu gibidir (O grubu genel verici, AB grubu genel alıcı); Rh sisteminin ise bir önemi yoktur. HLA sistemi ise 6. kromozomun kısa kolu üzerinde yerleşmiş doku uygunluk antijenlerini içerir. HLA sistemi anne ve babadan alınan birer haplotipten oluşur. HLA bölgesindeki antijenler 1. sınıf (A,B,C) ve 2. sınıf (D,DR,DP,DQ) olmak üzere ikiye ayrılır. Renal transplantasyonda önemli olan A,B ve DR antijenleridir, her insanda ikişer tane bulunur ve bunların önem oranları A:B:DR=2:3:5 olarak kabul edilebilir. Renal transplantasyonda en iyi sonuç doku uygunluk antijenlerinde tam uyum olduğu durumlarda alınmaktadır, vericide alıcıda olmayan DR, B, A antijenleri arttıkça alıcının böbreği reddetme olasılığı

artmaktadır. Alıcının takılan böbreği kabul etmesini monosit-vasküler endotel hücre ve minör doku uygunluk antijenleri de etkilemektedir. Hastanın primer böbrek hastalığı, yapılan kan transfüzyonu sayısı, gebelik sayısı ve daha önceki transplantasyonlar gibi nedenler de transplantasyonun başarısını etkileyen faktörlerdir. Bununla birlikte, biyolojik akraba vericiler, genellikle akraba olmayanlara tercih edilir.

C.1.1.b Laboratuvar Testleri; Kan grup, HLA doku tiplemesi, crossmatch dışında, tam idrar tahlili ve idrar kültürü, 24 saatlik idrarda protein ve kreatinin klirensi veya nükleer tıp yöntemi ile GFR ölçümü, tam kan sayımı, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, tam metabolik panel; karaciğer fonksiyon testleri, albümin, kalsiyum, fosfor, viral seroloji; HIV, hepatit B ve C, EBV, CMV, HSV, RPR, erkekte yaş > 50 ise PSA ölçümü, elektrokardiyografi, PA akciğer grafisi, PAP smear (Bayanlara), mammografi (bayanlarda yaş >40 ise), böbrek görüntülemesi; BT, BT anjiyografi veya MR anjiyografi yapılmalıdır. Ayrıca yaş/öykü/anormal laboratuvar bulgusu/aile öyküsüne bağlı diğer testler; kolonoskopi, kalp taraması; ekokardiyografi, nükleer tıp stres testi, 24 saat ayaktan kan basıncı izlemi, böbrek biyopsi, sistoskopi, PPD, hiperkoagülabilitate taraması, ailede diabetes mellitus öyküsü veya diabet gelişimi için risk faktörleri varlığında glukoz tolerans testi gerekebilir. [14]

Muhtemel vericinin; (1) ameliyat olacak kadar sağlıklı, (2) normal böbrek fonksiyonlu ve ilerisi için minimal riskli ve (3) alıcı için herhangi bir bulaşıcı hastalık veya malignite riski taşımadığını ortaya koymak gereklidir.

Çoğu merkez tarafından en düşük GFR 80 ml/dakika/1.73 m²'nin yeterli görülmesi, tek taraflı nefrektominin uzun dönem takipte böbrek fonksiyonlarının %20'sini azaltmasından dolayı endişe oluşturmaktadır.[9] Bütün muhtemel verici adayları, diabetes mellitus veya konamamış bozulmuş glikoz tolerans tanısı için açlık kan şekeri baktırmalıdır. Tip 2 diabetes mellitus gelişimi için risk faktörleri, tip 2 diabetes mellituslu birinci derece akrabası olanları, şişmanlık, gestasyonel diabetes mellitusu ve dislipidemiye kapsar. Diabetes mellitus varlığı canlıdan böbrek nakli için engeldir. Bozulmuş açlık glikozu ve tip 2 diabetes mellitus gelişimi için risk faktörü taşıyan tüm bireyler 2 saatlik oral glikoz tolerans testi (OGTT) yaptırmalıdır.

C.1.2 Canlıdan Böbrek Bağışının Yapılmayacağı Durumlar

C.1.2.a Kesin Yapılmayacağı Durumlar; Böbrek hastalığı bulgusu (GFR<80 ml/dk, mikroalbüminüri veya aşikar proteinüri), kesin böbrek veya ürolojik anormallik, taşınabilir infeksiyöz hastalık (HIV enfeksiyonu, hepatit B, hepatit C), aktif malignensi, cerrahi açıdan ciddi risk yaratacak kronik hastalık, kontrolsüz psikiyatrik hastalık veya aktif madde kullanımı, akli dengesizlik, hamilelik, hipertansiyon (Klinik anlamlı), diyabetes mellitus, tekrarlayan böbrek taşı veya her iki taraflı taş, daha sonrası için risk oluşturan trombotik hastalıklar veya kalıtsal pıhtılaşma durumlarıdır.

C.1.2.b Göreceli Yapılmayacağı Durumlar; Yaş <18 veya >65 yaş, sınırda veya hafif hipertansiyon, böbrek fonksiyon bozukluğu olmadan sınırda idrar değişiklikleri, tekrarlama riski taşımayan tek böbrek taşı öyküsü, şişmanlık, gelecekte diyabetes mellitus gelişim riski taşıyan genç vericilerdir.

C.1.3 Nefrektomi cerrahisi ve donörler açısından muhtemel riskler

Verici nefrektomisi açık nefrektomi veya daha çok popüler olan laparoskopik nefrektomi şeklinde yapılır. Açık nefrektomi ile ilişkili akut ölüm oranı %0,3- %0,4 olarak bulunmuştur.^[10] Yara yeri enfeksiyonu, pnömoni, ileus, derin ven trombozu veya pulmoner emboli gibi ameliyat sonrası komplikasyonlar yaklaşık %3 oranındadır. Testis ağrısı, L1 parestезisi, tekrar ameliyat ihtiyacı veya laparoskopikten açık cerrahiye geçiş sıklığı merkezler arasında %0 ile %3 oranında değişmektedir. Komplikasyon sıklığı laparoskopik nefrektomide, açık nefrektomiye nazaran biraz daha fazladır. Lakin, cerrahi tekniklerin iyileşmesi ve işlemi yapan cerrahların tecrübesinin artması ile her iki ameliyat tekniği için benzer ameliyat sonrası komplikasyon oranı bildirilmektedir. Laparoskopik nefrektominin açık nefrektomiye muhtemel avantajı bağışlayana daha az ağrı ve daha kısa nekahet dönemidir. ^[16]

C.2 NEFREKTOMİ VE NEFRON REZERVİNDE AZALMA

Unilateral nefrektomi sonrası kontralateral böbrekte kompensatuar olarak glomerular filtrasyon hızında artış meydana gelmektedir. Kompensatuar yanıt olarak meydana gelen hiperfiltrasyon zararlı bir süreçtir ve glomeruler büyüme faktörlerinin salınımı glomeruskleroz gelişimi ile sonlanır. Nefrektomi sonrasında kalan böbrek dokusunda hipertrofi gelişir. Bu süreç 1-2 ay içerisinde tamamlanır ve böbrek fonksiyonları normale döner. Nefrektomi sonrası donörlerin son dönem böbrek yetersizliği gelişmesi riski

normal populasyonla benzerdir. [17] Kreatinin klirensi nefrektomi sonrasında başlangıç değerinin % 77 - %72'sine gerilemektedir. [18] Mikroalbüminüri bireylerin yaklaşık %10.4'ünde izlenmektedir.[9] Fakat stimule renal fonksiyonların değerlendirildiği bazı çalışmalarda renal rezerv fonksiyon kapasitesinde nefrektomi öncesine göre azalma olduğu bildirilmiştir. Renal rezerv kapasitesinin azalmasının protein yüklemesi ve düşük doz dopamin ile değerlendirildiği bu çalışmalar yüksek protein turn-over'ına sahip genç donörlerde unilateral nefrektominin güvenilirliği konusunda GFR'den başka parametreleri değerlendirmeyi gerekli kılmaktadır.[11]

C.3 RENOKARDİYOVASKÜLER SİSTEM VE ORTAK ORGAN ENDOTEL

Renal disfonksiyon hızlı gelişen ateroskleroz nedeniyle kardiyovasküler sistemi etkileyen bir patolojidir. Kardiyak morbidite ve mortalitenin, renal yetersizliğin ciddiyeti ile orantılı bir biçimde arttığı izlenmektedir. Son dönem böbrek yetersizliği olan hastaların %50'sinde mortalitenin sebebi kardiyak sebeplerdir ve çoğunluğunu miyokard infarktüsü sonrası meydana gelen komplikasyonlar oluşturmaktadır.[12] Kalp yetersizliği diyalize giren hasta populasyonunun yaklaşık %35-40'ını etkilemektedir. Konsantrik sol ventrikül hipertrofisi %42, eksantrik hipertrofi %23 ve sistolik disfonksiyon %16 oranında hemodiyaliz hastalarını etkilemektedir.[19] Hemodiyaliz hasta grubunda olduğu gibi, orta derecede renal disfonksiyon olan hastalarda da (krCL<60 ml/dk) orta ve uzun dönemde kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin arttığı gözlenmiştir. Renal yetersizlik, akut koroner sendromda kanama ve iskemik olayları artırmaktadır.[20] Bu nedenle uzun dönem mortalite de dahil olmak üzere kardiyak istenmeyen olayları iki ile dört katı kadar artırmaktadır. Renal disfonksiyonu gösteren, mikroalbüminüri, serum kreatinin seviyeleri, BUN ve sistatin C dahil olmak üzere tüm parametrelerin mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir. [13]

Hemodiyaliz ihtiyacı olmayan ve GFR<60 ml/dk altında olan hastalarda kardiyak mortalite ve morbidite hızı yaklaşık %1'dir. Renal transplantasyon ile bu hız yıllık %0.54 oranına gerilemekte ise de, sağlıklı populasyona göre mortalite hızı iki kat fazladır. Bunu etkileyen bir faktör de kullanılmakta olan immünsüpresif tedavidir. Renal replasman tedavisi alan hastalarda tüm populasyona göre kardiyovasküler mortalite ve morbidite 10-30 kat artmış bulunmaktadır.[13]

Glomerüler vasküler ağ ve renal arter kardiyak outputun %20 si ile perfüze olurken, aterosklerotik sürecin iyi bir hedefi haline gelmektedir. Sistemik kan basıncını belirleyebilen bir organ olarak böbrek parenkimal veya renal arteriyel hastalık durumunda nefropatiyi daha da kötüleştirerek suicidal davranmaktadır. Renal parankimal hasarın hipertansif ve aterosklerotik hastalığa eklenmesi ile kardiyak mortalitede artış izlenmektedir. Uç organ hasarı olarak nefropati gelişmesi, birlikte hipertansiyonun kontrolünü güçleştirmekte ve dolayısı ile endotel hasarını artırmaktadır. Hiperlipidemi, hipertansiyon ve hipergliseminin birlikte bulunduğu durumlarda, bu kısır döngü daha hızlı çalışmaktadır.

Nefrektomi sonrası gelişen hipertansif nefrosklerozda olduğu gibi fonksiyone nefron sayısındaki azalmanın ve GFR değerindeki düşmenin arteriyel tansiyon değerlerinde artış yapması beklenebilir. Kasiske ve arkadaşları tarafından yapılan 3124 hastalık kontrollü bir çalışmada diastolik kan basıncının hafifçe arttığı gösterilmiştir^[5]. Proteinürinin kardiyovasküler açıdan bir risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir , ancak azalan nefron kitlesinde diğer aterosklerotik risk faktörlerinin nasıl etkilendiği ortaya konmamıştır.

C.3.1 Endotel ve endotel disfonksiyonu:

Endotel, vasküler tonusun düzenlemesinde, trombosit ve lökosit adezyonunda, koagülasyon ve fibrinolizde rol oynayan; böylece vasküler fonksiyonların düzgün olarak sürmesini sağlayan bir endokrin organdır. Endotel fonksiyonlarından biri ya da birkaçında bozulma, endotel disfonksiyonu olarak adlandırılmaktadır. Endotel disfonksiyonu sonucu gelişen patolojiler, vazokonstriksiyon, düşük dereceli inflamasyon, koagülasyona eğilim ve arter elastikiyetinde azalma olarak özetlenebilir. Bugün için ateroskleozun endotelial inflamasyon ile başladığı, endotel disfonksiyonu ile birlikte devam eden bir süreç olduğu kabul edilmektedir.^[21,22,23,24,25]

Endotel disfonksiyonu, damar duvarında endotel tarafından sentez edilen nitrik oksidin (NO) azalması sonucu, endotele bağlı vazodilatasyonun bozulması olarak algılanmaktadır. Endotel, NO yanında vasküler reaktiviteyi etkileyen, birden fazla, vazodilatatör (prostasiklin, endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör gibi) ve vazokonstriktör (endotelin, anjiotensin II, tromboksan A2 gibi) salgılamaktadır.^[21] Ancak özellikle NO aktivitesinin azalması, olumsuz klinik sonuçları beraberinde getirmektedir. Endotel hücrelerinde NO, L-arginin den, nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimi aracılığıyla sentez edilmektedir. Bu enzimin aktivasyonunda tetrahidrobiopterin ve calmodulin de rol oynamaktadır.^[27] NADPH kullanılarak gerçekleşen sentez sonrasında oluşan NO, vasküler düz kas tabakasına diffüzyon yoluyla geçer. Bu tabakada solubl guanilil siklazın

hem grubuna bağlanır. Bu yolla cGMP sentezini uyarır. cGMP vasküler düz kas dokusunda relaksasyona yol açmaktadır. NO ateroskleroza karşı koruyucudur.[28] Vazodilatasyona ek olarak vasküler düz kas proliferasyonunu inhibe etmekte; endotel hücrelerine trombosit ve lökosit adezyonunu engellemektedir. Bu iki olay da aterosklerotik sürecin ilerlemesinde önemli rol oynamaktadırlar. Endotelden eNOS aracılığıyla uyarılan NO sentezini, başlıca asetil kolin ve damar duvarına uygulanan makaslama kuvveti (shear-stress) uyarmaktadır. Damar yatağından geçen kan akımının artması yoluyla oluşturulan "shear-stress" klinik pratikte non-invaziv olarak endotel fonksiyonlarını değerlendirmekte kullanılmaktadır. Bu amaçla brakiyal arterde, tansiyon aletinin manşonunun sistolik kan basıncı üzerinde bir kaç dakika tutularak, arteryel akımın engellenmesi ardından, manşonun serbestleştirilmesi ile brakiyal arterdeki kan akımının geçici olarak artırılması yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntem, brakiyal arterde oluşan "shear-stress" aracılığıyla, endotelden NO sentezini uyarmaktadır. Böylece sağlıklı endotelde vazodilasyon cevabı ortaya çıkmaktadır. Brakiyal arter çapının bazale göre genişleme oranı % olarak ifade edilir. Bu yöntemle tespit edilen vazodilatasyon, endotele bağımlı akım aracılı dilatasyon ("flow-mediated dilation"-FMD) olarak adlandırılmaktadır. Endotele bağlı akım aracılı dilatasyondaki bozulmanın, klinik vasküler olayları belirleyici olduğu ifade edilmektedir. Brakiyal arterde bozulmuş akım aracılı dilatasyon, esansiyel hipertansiyonu ve koroner arter hastalığı olanlarda gelişecek kardiyovasküler olayların göstergesidir.[28,29,30,31,32,33,34]

Endotelyal inflamasyon, aterosklerozun makrofajların LDL uptake'inden plak rüptürüne kadar olan tüm safhalarında klinik olayların başlıca aktörüdür. Endotelyal inflamasyon proinflamatuvar moleküllerin arttığı inflamatuvar hastalıklar dışında ateroskleroza eğilim yaratan durumlarda da düşük derecede devam etmektedir. İnflamasyon sürecindeki endotelden salınan ICAM, VCAM-1 ve selektinler monositlerin endotele invazyonunu başlatır. Endotelden salınan bu adhezyon molekülleri; IL-1, TNF-alfa, IL-6 'ya yanıt olarak karaciğerden salınan CRP , oxide LDL 'nin oxLDL uptake reseptörü ile makrofajlar tarafından yakalanması sonrasında aktive olan proteaz aktivitesi tarafından uyarılırlar. Adhezyon moleküllerinin ortaya çıkışıyla monositler olay yerine göçmekte daha sonra makrofajlara diferansiye olmakta ve T -lenfositlerin , dentritik hücrelerin, mast hücrelerinin de katılımı ile aterom plak formasyonu meydana gelmektedir. [35]

Renal disfonksiyon durumunda, endotelyal disfonksiyon ve inflamasyonun sebebi NO biyoyararlanımındaki azalmadır. Atılımı renal yoldan olan ADMA, eNOS'un inhibitörüdür. [36] Böbrek yetersizliği olan hastalarda azalan albumin, prealbumin, transferin düzeyleri inflamatuvar yanıt oluşturmaktadırlar. Renal disfonksiyon, vasküler

komponentlerdeki değişimler yolu ile vasküler hasarlanmayı tetiklemektedir. Lipid metabolizmasında da değişiklikler olmaktadır. Karaciğer tarafından sentezlenen Apo A-1 düzeyleri azalmaktadır. Bu da HDL düzeylerinin azalmasına neden olur. Lipoprotein lipaz inhibitörü olan Apo CIII düzeyleri artar. Serum Trigliserid ve şilomikron kalıntılarının düzeyleri artar.^[37,38] KBY hastalarının % 30- % 50 sinde serum inflamatuvar belirteçleri artmaktadır. Anjiotensin II renal yetersizliğin her düzeyinde artmış olarak bulunmaktadır. Artan anjiyotensin düzeyleri AT₁ reseptörü yolu ile NADPH oksidaz aktivitesini artırmakta ve endotelyal inflamasyona katkıda bulunmaktadır. ^[39,40] Renal kitlenin azalması ile anjiyotensin aktivitesinin artması arasında ilişki bulunmaktadır.

Kronik böbrek yetersizliğinin endotelyal disfonksiyona sebep olduğu bilinmektedir. Fakat renal kitlenin azalması ile erken dönemde düşük dereceli inflamasyonun ve proinflamatuvar sitokinlerin nasıl değiştii bilinmemektedir. Bir çalışmada nefrektomi sonrası erken dönemde ICAM , VCAM seviyelerinin postoperatif dönemde arttığı, fakat bir hafta içerisinde normal sınırlara döndüğünü gösterilmiştir.^[41] Ancak bu değişikliklerin cerrahi stresine bağlı olup, uzun dönemde düşük dereceli inflamasyonun devam edip etmediği ortaya konmamıştır. Amacımız tek taraflı nefrektominin proinflamatuvar belirteçleri nasıl etkilediğini, nefron kitlesindeki azalmanın kardiyovasküler risk parametrelerini nasıl etkilediğini araştırmaktır.

C.3.1.1 Endotelyal inflamasyon belirteçleri

C.3.1.1.a ADMA(Asimetrik dimetil arginin)

Asimetrik dimetilarginin, endojen nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörüdür. NOS'un vücuttaki fonksiyonu, L-Arginin'den nitrik oksit sentezinin sağlanmasıdır. ^[42]

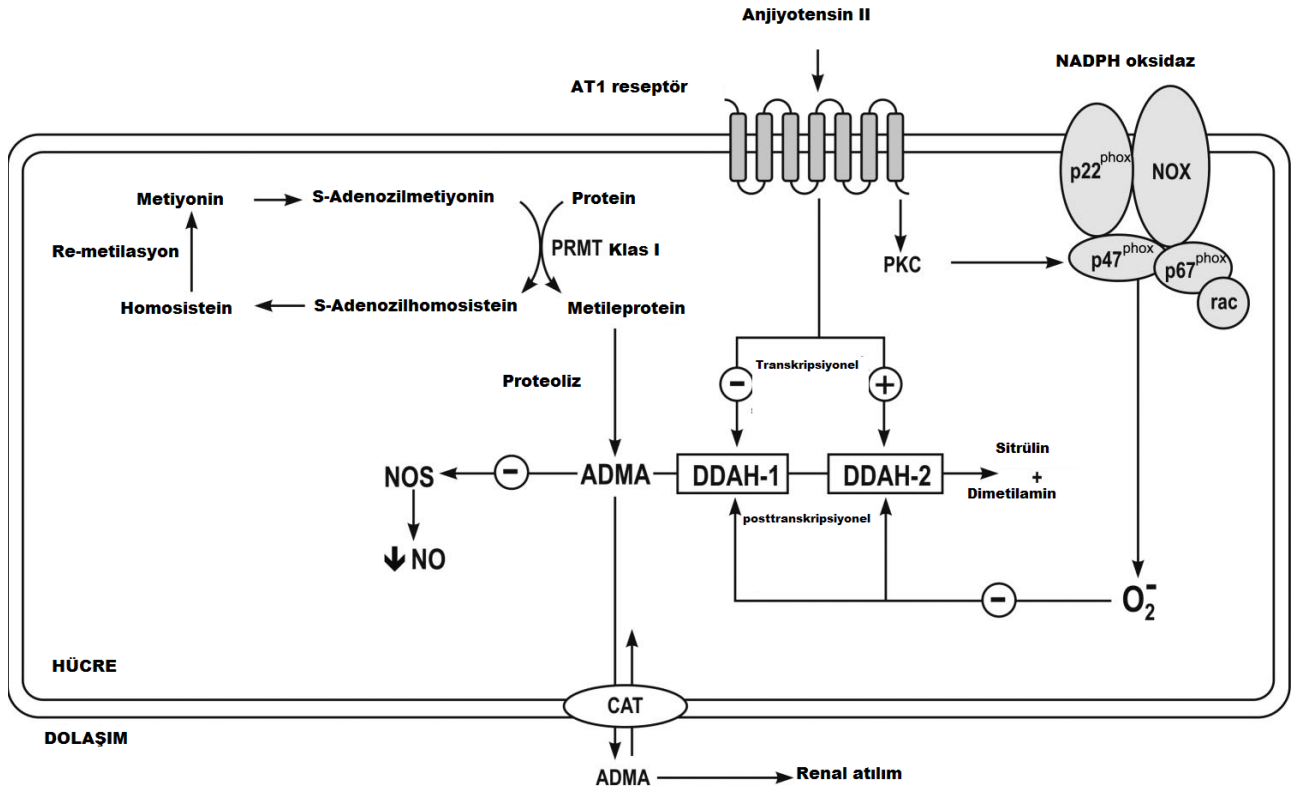
Arginin-----→ Sitrülin + Nitrik oksit

Nitrik oksit sentetaz

Vasküler endotelde gerçekleşen bu reaksiyonda ADMA, arginin ile yarışmaya girerek NOS aktivitesini inhibe eder ve L-Argininin hücre içine alınımını engeller.

ADMA, argininin posttranslasyonel metilasyonunun ardından, hidrolizi sonucu oluşur. Metilasyonun başlıca kaynağı SAM(s-adenozil metiyonin)'dir. SAM, proteinlerin metil grubunu arginine aktarmasının ardından tekrar remetilasyon yoluna girer ve böylece metil gruplarının taşınması işlevini üstlenir.

NO endotel vasküler relaksasyonun sağlanmasında, vasküler remodelingin idamesinde başlıca faktör olduğundan, periferik ve renal rezistansın başlıca belirleyicisidir. Çıkan Henle kulpundan Na absorpsiyonunu kontrol etmek yolu ile Na sensitivitesini kontrol etmektedir.^[63,64,65,66]. ADMA ve NO arasındaki bu Dimethylaminohydrolase(DDAH) enzim aktivitesine bağımlı ilişki, renal yetersizlik ile hipertansiyon , koroner arter hastalığı ve progresif renal hastalık arasında kuvvetli bir bağ oluşturmaktadır.



Şekil.1 ADMA metabolizması^[43]

ADMA, iki tip izomeri bulunan Dimethylaminohydrolase (DDAH) tarafından sitrulin ve dimetilamin olarak hidrolize olur.^[47,48] .DDAH böbrek, pankreas ve kan hücrelerinde bulunur. Bu enzim aktivitesi bir çok faktör tarafından kontrol edilir. Anjiyotensin II, ROS(reaktif oksijen radikalleri) tarafından aktivitesi azalır^[61] , antioksidan ajanlar, ATII blokajı yolu ile DDAH aktivitesini artırır^[60]. İnvitro hiperglisemide bu enzimin aktivitesinin azalması, vasküler düz kas tonusu ve endoteli bozar ve ADMA düzeylerinin artışına yol açar ^[44] . NOS enziminin etkinliği arginin ve ADMA tarafından düzenlenir. ADMA ve arginin plazmada human katyonik aminoasit transporter (hCAT-2B) tarafından taşınırlar ve bu hücrelere alınımları esnasında yarışmaya neden olur. Kronik böbrek

yetersizliğinde plazma ADMA düzeyleri artmaktadır. KBY'de intrasellüler arginin konsantrasyonunda azalma meydana gelir ve arginin/ADMA oranında azalma oluşur^[45]. Parsiyel nefrektomi yapılan hayvan deneylerinde ADMA 'nın renal klirensi artmasına rağmen DDAH enzim aktivitesinin azalmasına bağlı olarak serum ADMA seviyeleri artmaktadır^[50]. ADMA'nın hemodiyaliz ile eliminasyonu kısıtlıdır^[46]. Böylelikle hemodiyaliz hastalarında diyaliz ile endotel disfonksiyonu progresyonu engellenememektedir.

Antioksidanlar, ADMA yıkılımını hızlandırmaktadır^[49]. Medikal tedavide ADMA'yı azaltan ajanlar olarak; L-Arginin, folik asit, vitamin B6 ve B12 kullanılmaktadır. Ayrıca oksidan stresi azaltan egzersiz gibi diğer durumların da ADMA'yı azalttığı düşünülmektedir. Hiperhomosisteinemide DDAH aktivitesinin azalmasına bağlı olarak ADMA yükselmektedir^[51]. Bunun yanı sıra hiperhomosisteinemi tedavisi için verilen folik asidin ADMA'nın da plazma düzeylerinin azalmasını sağladığı rapor edilmiştir^[52].

ADMA'nın yükseldiği durumlar

1. Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları (esansiyel hipertansiyon, hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi , akut koroner olaylar, konjestif kalp yetmezliği),
2. Diyabetes mellitus,
3. Multiple organ yetmezlikleri,
4. Hipertiroidizm,
5. Kronik böbrek yetersizliği,
6. İnsülin rezistansı ve metabolik sendrom,
7. Düşük serum folik asit ve yüksek serum homosistein düzeyi,
8. 75-100 yaş arasında akut koroner olayların olduğu yaşlı bireyler,
9. Preeklampsi,
10. Erektile Disfonksiyon

Endotelyal progenitör hücreler nitrik oksit yardımıyla matüre olurlar. ADMA NO oluşumunu azaltarak endotel disfonksiyonuna ve anjiyogenez inhibisyonuna neden olur.^[53] ADMA düzeyinde artış ile kardiyovasküler olay ve mortalite arasında kolerasyon vardır^[69].

Böbrek yetersizliği ve ADMA:

Kronik böbrek yetersizliğinde ADMA düzeyleri DDAH aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak artmakta ve ADMA düzeyleri kardiyovasküler olaylarla korelasyon göstermektedir^[45]. DDAH aktivitesinin azalması renal yetersizlik halinde artan oksidatif stres nedeniyle^[58]. GFR'deki azalmaya paralel olarak artan ADMA düzeyi arasındaki bu ilişki böbrek yetersizliğinin erken safhalarından itibaren izlenebilmektedir^[54]. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarının incelendiği bir çalışmada ,GFR düzeyleri normal olmasına rağmen, ADMA düzeylerinde , lipid peroksidasyon ürünlerinde artış ve NO düzeylerinde azalma olduğu tespit edilmiştir^[55,56]. Bu bulgular endotelial disfonksiyonun böbrek yetersizliğinin erken aşamalarında ortaya çıktığını göstermektedir^[57]. Nefrektomize hayvan deneylerinde artan oksidatif strese bağlı olarak azalan DDAH aktivitesi sonrasında artan ADMA düzeylerinin, kalan böbrekte peritubuler kapillerlerin kaybı, proteinüri, meduller kan akımında azalma ve interstisyel fibrosizin artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Artan ADMA düzeyleri ile bu süreç arasındaki ilişki TGF- β ' nin artan ekspresyonuna bağlı ortaya çıkmaktadır^[59]. Bu düşünceyle DDAH aktivitesinin artırılmasının hedeflenmesi, kalan böbrek fonksiyonlarının korunması açısından iyi bir yöntem olabilir.

C.3.1.1.b ICAM-VCAM (soluble intercellular –vascular adhesion molecules):

Adezyon molekülleri hücrelerin birbirlerine ya da ekstrasellüler matrikse bağlanmasını sağlayan ligand/reseptör molekülleridir. Hücre adezyonu, dokuların organizasyonunda, hücre farklılaşmasında, hücrelerin resirkülasyonunda, lökosit migrasyonunda, lökositlerin haberleşmesinde ve aktivasyonunda, büyüme ve tümör hücrelerinin yayılımında önemli fonksiyona sahiptir. Adezyon molekülleri moleküler, yapısal ve işlevsel olarak 3 temel gruba ayrılmaktadırlar.

- a) ICAM(İntersellüler adezyon molekülü), VCAM(Vasküler hücre adezyon molekülü)
- b) İntegrinler
- c) Selektinler(P-selektin, L-selektin-E-selektin)

Adezyon molekülleri hücrelerden(vasküler hücreler, trombositler ve lökositler) ekprese olarak sirkülasyonda solubl olarak tespit edilirler. Bu serbest moleküller biyolojik olarak

aktiftir. Bazı durumlarda solubl moleküllerin düzeyleri artmış olarak bulunur; septik şok, diabetes mellitus, ateroskleroz, bazı kanserler, hipertansiyon, vaskülitler ve azalmış böbrek fonksiyonu bunlardan bazılarıdır^[70,71]. Renal fonksiyonlarda azalmaya paralel olarak ICAM ve VCAM düzeylerinde artış olmaktadır.

ICAM ve VCAM endotel aktivasyon ve inflamasyonunda belirgin artış gösteren, klinik aterosklerozdan önce başlayan ve ateroskleroz süresince devam eden endotelial inflamasyonun belirteçleridir. ICAM, VCAM ve sitokinler özellikle TNF alfa kronik böbrek yetersizliğinde, böbrek trasplantasyonlu hastalarda akut ve kronik rejeksiyon durumunda artış göstermektedir^[70,71]. Renal disfonksiyonda artış sebebi üretim artışına ve GFR'de azalmaya bağlanmışsa da çoğu hastada ICAM, VCAM düzeyleri GFR ile kolere seyretmemiştir^[67]. Bu da renal fonksiyon kaybının erken dönemlerinde başlayan endotelial inflamasyonun bir diğer işaretidir. Prediyaliz hastalarında adezyon molekülleri ve CRP' nin korele olduğunun gösterilmesi inflamasyonun derecesi ile endotelial hasarın birebir sürdüğü fikrine uymaktadır^[74]. Bu moleküller özellikle monositler üzerinde bulunan integrinler ile etkileşime girerek monositlerin migrasyonuna ve köpük hücrelere dönüşümüne aracılık etmektedirler^[72,73]. Bu etkileşim ile klinik olaylar arasındaki ilişki oldukça güçlüdür^[68]. ICAM ileride gelişecek KVH(Kardiyovasküler hastalık) için prognostik risk faktörü oluşturmaktadır. KVH'a bağlı ölüm riski, non fatal MI ve anginada prediktör değer haline gelmişlerdir^[68].

C.3.1.1.c Akım aracılı vazodilatasyon(flow mediated vasodilatation)

Endokrin otokrin ve parakrin bir organ olarak endotel ; vazodilatasyon – vazokonstriksiyon, düz kas hücre proliferasyonu, trombosit adhezyonu, platelet agregasyonu, oksijen radikalleri üretimi, hemostaz ve immun yanıtın oluşmasının düzenlenmesi gibi olaylarda başrolü oynamaktadır. Vazodilatasyonu başlıca NO olmak üzere, prostasiklin, bradikinin ve hiperpolarizan faktörün salgılanması yolu ile , vazokonstriksiyonu ise endotelin, tromboksan A₂ ve anjiyotensin II'nin aktivasyonu yolu ile sağlamaktadır. Endotel fonksiyonları endotel üzerine etki eden asetilkolin gibi ajanların sistemik dolaşıma verilmesi veya kan akımı artışına verilen vazodilatasyon cevabının incelenmesi yolu ile tespit edilebilmektedir. Bu amaçla 1990 yılından bu yana kullanılan flow-mediated vasodilation noninvaziv bir ölçüm yöntemidir ^[75,76,77,78,79,80,81]. Brakial arterin transvers çapının ölçülmesinin ardından antekübital fossadan 5 cm distalde manometre ile sistemik arteriyel tansiyonun üzerinde bir değerle 5 dakika kompresyon

uygulanır. Manometrenin açılması sonrası 1.dakikada brakiyal arterin çapı tekrar ölçülür. Brakiyal arterin çapındaki artış bazal değere oranlanır. Normal sağlıklı bireylerde bu değer %10 'un üzerindedir. Arteryel akımın artışına paralel olarak meydana gelen vazodilatasyonun %70 kadarından nitrik oksit, kalanından da ön planda prostasiklin sorumludur. K⁺ kanallarının açılması yolu ile NO salgılanmaktadır. Geç dönemde devam eden vazodilatasyondan ise başlıca prostasiklin sorumludur.

Akım aracılı vasodilatasyonda erkeklerde >40 yaş, kadınlarda >50 yaş'da azalma meydana gelir. Sigara kullanımı ya da pasif içicilik, diyabetes mellitus, sistolik kan basıncında artış, dislipidemi dilatasyon oranında azalmaya sebep olur. Antioksidan ajanlar, egzersiz, post menopozal kadınlarda hormon replasman tedavisi, anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri dilatasyon oranını artırır.

C.3.1.1.d hsCRP(yüksek duyarlı C-reaktif protein)

Erken yaşlardan itibaren aterosklerotik risk faktörlerine ekspozite olan endotel hücrelerinden adhezyon molekülleri (VCAM-1, ICAM), büyüme faktörleri (PDGF, β FGF, TGF- β , IL-1, TNF α) ve sitokinler (M-CSF, GM-CSF) salınmaya başlar. Proenflamatuar sitokin adı verilen interlökin-1 ve TNF- α aktive olduklarında IL-6'yı artırarak karaciğerden CRP salınımında artışa neden olurlar^[82]. Aterosklerotik sürece bağlı arttığı bilinen ve enflamasyonun bir göstergesi kabul edilen akut faz reaktanları şunlardır: CRP, fibrinojen, faktör 7, PAI-1, tPA, lipoprotein (a). Fakat en önemlisi yüksek duyarlı CRP'dir. CRP 'nin kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümler açısından, en güçlü prediktif değere sahip bağımsız risk faktörü olduğunda dair kanıtlar giderek artmaktadır^[83,84]. CRP, eNOS enzim aktivitesini önemli oranda azaltmakta ve eNOS mRNA'sını destabilize etmektedir. Bu da bazal ve stimüle NO sentezinde azalmaya neden olmaktadır^[85]. Bununla birlikte CRP'nin ET-1(Endotelin-1) ve IL-6 sentezini stimüle ettiği, adhezyon moleküllerini ve MCP-1(Monosit kemoatraktant protein) düzeylerini artırarak makrofajların LDL uptake'ini hızlandırdığı gösterilmiştir^[86]. Endotelial progenitör hücre survey'ini ve diferansiasyonunu inhibe etmek yolu ile iskemik hadiselerde neovaskülarizasyonu da negatif etkilemektedir^[87]. CRP, vasküler düz kas hücrelerinde Anjiyotensin II reseptörünü uyarmakta ve neointimal proliferasyonu artırmaktadır^[88]. Prediyaliz hastalarında inflamatuvar sitokinlerin arttığı iyi bilinmekte ve CRP'nin mortalitenin belirleyicilerinden olduğu kabul edilmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerde olduğu gibi CRP ile GFR arasındaki ilişkide lineer değildir ve nefron kitlesindeki azalmanın bu düşük dereceli inflamasyona muhtemel katkısı netleştirilebilmiş değildir.

C.3.1.1.e IL-6(interlökin-6)

IL-6, beta lenfosit diferansiyasyonu, timosit farklılaşmasının uyarılması^[89], NK hücre aktivasyonu^[90], hepatositlerin akut faz reaktanları üretimi için uyarılması gibi farklı biyolojik aktiviteleri olan bir sitokindir. Bu etkileri sebebiyle inflamatuvar etkileri ile birlikte antiinflamatuvar aktiviteyi de etkisi altına alabilen bir moleküldür^[91,92,93,94]. Sadece makrofajlar, beta lenfosit gibi immun rolü olan hücreler tarafından üretilmemekte, vasküler düz kas hücresi, endotelial hücreler ve kardiyak miyositler tarafından da üretilmektedir ^[95,96,97,98]. CRP, IL-6 sentezini uyarmakta ve IL-6 antagonistleri CRP bağımlı adhezyon moleküllerinin, monosit kemoatraktant protein-1'i ve makrofajlar tarafından yapılan LDL uptake'ini azaltmaktadırlar^[82]. IL-6'nun kardiyovasküler hastalıkların, aterosklerozdan, konjestif kalp yetersizliğine kadar giden bütün süreçleri boyunca artış gösterdiği iyi bilinmektedir. IL-6 gp130 ^[100] yolu ile kardiyak hipertrofiyi uyarmaktadır^[101]. IL-6'nun hücreler üzerinde bulunan ve kanda serbest haldeki solubl IL-6 reseptörü yolu ile etkileri ortaya çıkmaktadır ^[102,103] . IL-6 ve solubl IL-6R kompleksi lökosit migrasyonunu ve endotel hücrelerinde inflamatuvar yanıtı uyarmaktadırlar. IL-6 ve CRP düzeylerinin yüksek bulunduğu unstabil angina hastalarında hastane içi mortalitenin yüksek olduğu gösterilmiştir ^[104] . Proinflamatuvar sitokinler plak stabilizasyonunu önlemekte ve plak rüptürünü uyarmaktadırlar ^[105] . Kalp yetersizliğinin dekompanse mekanizmaları net olarak bilinmemektedir. Dekompanse olan ve sol ventrikül destek cihazı ile tedavi edilen hastalarda, diğer konjestif kalp yetersizlikli hastalara göre IL-6 kan düzeyleri daha yüksek bulunmuştur ^[106] . Bu bulgu ileri evre kalp yetersizliği olan hastalarda artan kardiyomyosit apoptozuna işaret eder ve sol ventrikül destek cihazı için hasta seçiminde IL-6'nun bir parametre olarak seçilebileceğine işaret eder. Kardiyak hipertrofi tüm kardiyovasküler olayların seyrinde kötü prognostik faktör olarak kabul edilmekte ve başlıca IL-6'nun miyokardiyal etkisini yansıtmaktadır ^[107,108] . Renal fonksiyon kaybı ile birlikte açığa çıkan oksidatif stres, IL-6 düzeylerinde artışa sebep olmaktadır. IL-6 ile ilgili araştırmaların çoğunluğu son dönem böbrek yetersizliği olan hasta grubu oluşturduğundan nefron kitlesindeki subklinik azalmanın IL-6 düzeylerine etkisi net değildir.

C.3.2 Sistatin C

Sistatin-C, düşük molekül ağırlıklı bir sistein proteaz inhibitörüdür. İnsan sistatin ailesi 12 proteinden oluşur.

- Hücre içi sistatinler: Sistatin A, Sistatin B
- Hücre dışı ve/veya transselüler sistatinler: Sistatin C, Sistatin D, Sistatin E, Sistatin F, Sistatin G, Sistatin S, Sistatin SA, Sistatin SN
- İntravasküler sistatinler: LMW-kininojen, HMW-kininojen

Sistatinler arasında Sistatin-C tüm insan çekirdekli hücrelerinde üretilmesi ile tektir. Birçok hücre türü tarafından değişmeyen oranda üretilir. Glomerüler filtrasyon oranını (GFR) etkileyen fizyopatolojik durumlar dışında serumdaki seviyeleri değişmez [112,113].

İdrarda filtre edilen Sistatin-C'nin en az %99'u tübüler hücrelerde indirgenir. Bu nedenle Sistatin-C ideal bir GFR belirtecidir. Sistatin C, kreatinine göre hesaplanan GFR değerinden daha sağlıklıdır. Çünkü yaşa, cinsiyete, ırka ve kas kitlesine bağlı olarak değişim göstermez. Kronik böbrek yetersiliğinde GFR düzeyi ile kolere olarak düzeyi artmaktadır. Özellikle çocuk, yaşlı ve böbrek nakil alıcılarında önemli hale gelmektedir. Son çalışmalar Sistatin C'nin kardiyovasküler olaylar için, kreatinin ve kreatinin bazı hesaplanan diğer renal fonksiyon parametrelerinden daha güçlü bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur [114,115,116,117].

C.3.3 Mikroalbuminüri

Renal disfonksiyon düşük GFR yanında idrarda tespit edilen albumin miktarı ile de tespit edilmekte ve sınıflanmaktadır. Albuminüri çoğunlukla fonksiyonel bozulmayı GFR'de azalma ortaya çıkmadan önce göstermektedir. Albuminüri diyabetik ve diyabetik olmayan bireylerde kardiyovasküler olaylar açısından bağımsız, güçlü bir belirteçtir. Albuminüri ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki ilk olarak 300mg/gün üzerindeki değerlere sahip bireylerde fark edilmiştir. [109] Daha yakın zamanlarda ise 30 mg/ gün üzerindeki albuminürinin(mikroalbuminüri) kardiyovasküler olaylarla ilişkisi ortaya konmuş ve sınır değer olarak benimsenmiştir. Mikroalbuminüri'nin koroner kalp hastalığı bulunan kişilerde sigara, diyastolik kan basıncı ve serum kolesterol değerinden daha güçlü bir kardiyovasküler olay belirteci olduğu gösterilmiştir. [110]

C.3.4 Hipertansiyon

Hipertansiyon renal disfonksiyona hemen her zaman eşlik etmektedir. Birlikte hipertansiyon bulunması durumunda kardiyovasküler olay sıklığı da artmaktadır [118]. Bu durumdan başlıca aktivitesi artan RAS(Renin anjiotensin sistem) sistemi sodyum retansiyonu sorumludur. Böbrek tarafından üretilen ve plazma katekolamin metabolizmasını düzenleyen Renalaz enzimidaki azalma sempatik sistemin aşırı aktivitesine neden olmaktadır [119]. Birlikte gelişen endotel disfonksiyonu da vazodilatasyonun azalması ve sistemik kan basıncındaki artışa katkıda bulunmaktadır.

C3.5 Dislipidemi

Renal disfonksiyon durumunda plazma komponentlerinde birtakım değişiklikler meydana gelmektedir. Karaciğerde Apolipoprotein AI sentezi azalır. HDL oranı azalır. Lipoprotein lipazı inhibe eden Apolipoprotein C III düzeyleri artar. Buna paralel olarak serum trigliserit , orta yoğunlukla lipoprotein ve şilomikron kalıntılarının düzeyleri artar. Vasküler endoteli hedefleyen bu değişimler kardiyovasküler sistemin yanı sıra renal fonksiyonları da etkiler. Statin tedavisi ile düzelen proteinüri bu duruma kanıt oluşturmaktadır [120].

D. YÖNTEM VE ARAÇLAR

Çalışmaya 2009 yılında donör amaçlı nefrektomi yapılan toplam 45 hasta alındı.

D.1 Donörlerde yapılan bazal ölçümler:

- Kan grup, HLA doku tiplemesi, crossmatch
- Tam idrar tahlili ve idrar kültürü
- 24 saatlik idrarda protein, mikroalbumin ve kreatinin klirensi (>80 ml/dk)
- Tam kan sayımı, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı
- Tam metabolik panel; karaciğer fonksiyon testleri, albümin, kalsiyum, fosfor
- Viral seroloji; HIV, hepatit B ve C, EBV, CMV, HSV, RPR
- Erkeklerde yaş > 50 ise PSA ölçümü
- Elektrokardiyografi, PA akciğer grafisi

- 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü
- Obez hastalarda açlık-tokluk glikoz, insülin düzeyleri ve HBA1C düzeyleri
- Böbrek görüntülemesi; BT, BT anjiyografi

Nefrektomi öncesi ve sonrası 3. ayda serum kreatinin, sistatin-C, ADMA, IL-6, ICAM, VCAM, GFR, mikroalbuminüri, 24 saatlik ambulatuar kan basıncı, akım aracılı vazodilatasyon (FMD), hsCRP, LDL, HDL, total kolesterol, trigliserit (TG), ürik asit, hemoglobin düzeylerine bakıldı. Nefrektomi öncesi ve sonrası 3. ay ölçülen değerler arasındaki farklar değerlendirildi.

Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla kreatinin, sistatin C, mikroalbuminüri ve GFR değerleri incelendi. GFR ve mikroalbuminüri 24 saatlik idrar toplanarak değerlendirildi.

Endotelial disfonksiyon değerlendirilmesi amacıyla ADMA, IL-6, ICAM, VCAM düzeylerine bakıldı. Nefrektomi öncesi ve sonrasında hasta serumları -80°C ' de saklandı. ELISA yöntemi ile ölçüm yapıldı. (ICAM, VCAM kit: Ray Bio Tek firması, ADMA kit: Immun Diagnostic Ürün kodu: K7828, IL-6 kit: Assay Pro Ürün kodu: EI 1006-1). Ayrıca nefrektomi sonrasında CRP, ürik asit ve kolestrol düzeylerinde değişim olup olmadığı değerlendirildi. CRP değerlendirilirken aktif infeksiyon dışlandı ve infeksiyonu düşündüren yüksek CRP değerleri çalışmaya dahil edilmedi. Değerler arasındaki kolerasyon incelendi.

Kan basıncındaki değişim 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü ile yapıldı. Gece, gündüz ve tüm gün kan basıncı ortalamaları kaydedildi. Kan basıncı ölçümleri arasındaki farklar analiz edildi.

Akım aracılı dilatasyon için antekubital fossanın 5 cm altına tansiyon manşonu bağlandı. Antekubital fossanın beş cm yukarısında brakial arter görüntülendi. Endotel sınırından üç farklı noktada çap ölçüldü (GE vingmed US Vivid 7 12L 10 Mhz prob). Daha sonra beş dakika süre ile sistolik tansiyon arteryelin üstünde bir değerle tansiyon manşonu şişirildi. Beş dakika sonunda manşon indirildi. Bir dakika sonra aynı noktalardan çaplar tekrar ölçüldü. Dilatasyon esnasında ölçülen üç değerlerin ortalaması ile

başlangıç üç değerin ortalamasının farkı alınarak başlangıç esnasındaki çap ortalamasına bölündü. Bu işlem nefrektomi öncesi ve sonrası 3. ayda tekrar edildi. Dilatasyon oranındaki değişimler analiz edildi.

D.2 Verilerin istatistiksel analizi:

Çalışmadan elde edilen tüm veriler SPSS for Windows Version 17.0 ile analiz edildi. Nefrektomi öncesi ve sonrası değerler hipotez (t) testi ile değerlendirildi. p değeri <0.05 olan ve % 95 güven aralığı 0' ı içermeyen değişimler anlamlı kabul edildi. Akım aracılı dilatasyonun 0. ve 3. ayında meydana gelen değişimler değerlendirildi. Dilatasyonu azalan bireyler ve değişmeyenlerin analizi için Wilcoxon analizi kullanıldı. hsCRP için de aynı test uygulandı. Artan değerlerin birbiri ile korelasyon gösterip göstermediği Pearson korelasyon testi ile araştırıldı.

E. BULGULAR

Çalışmaya 17 erkek, 28 kadın, toplam 45 donör alındı. Donörlerin ortalama yaşı 45 ± 10 , BKİ (kg/m^2) $27,9 \pm 4,8$ idi. 18 yaşından küçük 65 yaşından büyük donörler alınmadı.

Tablo.1 Donörlerin demografik verileri

Donör sayısı	N=45
Erkek/Kadın(n)	17/28
Yaş (yıl) (maks-min)	$45 \pm 10(24-65)$
BKİ (kg/m^2)	$27,9 \pm 4,8$

Değer	Ortalama	Sd
YAS	45,4667	9,86868
BKİ(kg/m ²)	27,9380	4,78120
Kreatinin(mg/dL)	0,8198	0,16651
GFR(ml/dk)	132,37	37,5403
Mikroalbuminüri(mg/gün)	9,9570	6,78092
Ortalama Sistolik KB(mmHg)	118,00	9,68598
Ortalama Diyastolik KB(mmHg)	74,4222	7,23152
Gündüz ortalama SKB(mmHg)	120,1333	10,26379
Gündüz ortalama DKB(mmHg)	75,800	7,21929
Gece ortalama SKB(mmHg)	109,2558	12,53014
Gece ortalama DKB(mmHg)	68,4651	10,40913
Maksimum Sistolik KB(mmHg)	148,4889	21,35908
Maksimum Diyastolik KB(mmHg)	92,8889	14,64306
hsCRP(mg/L)	3,8018	5,35962
Sistatin-C(mg/L)	0,7521	0,28961
LDL(mg/dL)	127,5152	28,88352
Total kolesterol(mg/dL)	197,3250	38,14103
HDL(mg/dL)	45,2727	12,05268
Trigliserit(mg/dL)	125,0000	64,20800
Urik asit (mg/dL)	4,0525	1,13476
Kalsiyum (mg/dL)	9,4594	0,38088
Fosfor(mg/dL)	3,4806	0,45565
Hgb(g/dL)	13,4907	1,52983
Sodyum(mmol/L)	141,7143	1,97888
Potasyum (mmol/L)	4,3814	0,45246
Total beyaz küre (µL)	7786,7442	2152,58949

Tablo 2 . Nefrektomi öncesi hastaların bazal ölçümleri

GFR >80 ml/dk olan donörler çalışmaya alındı. Nefrektomi öncesi donörlerde mikroalbuminüri yoktu. Kreatinin 1 donörde 1,2 mg/dl idi. LDL düzeyi 160 mg/dl üzerinde ve HDL 35 mg/dl altında 4'er donör vardı. Bazal değerlerin ortalaması kardiyovasküler risk parametreleri açısından normal değerlerdeydi. Nefrektomi öncesinde hastalarda akım aracılı vazodiltasyon ile endotel disfonksiyonu araştırıldı. Bazal FMD

değerleri 13 donörün %10'un altında idi. Ancak grubun ortalamasında FMD normal dilatasyon oranındaydı.

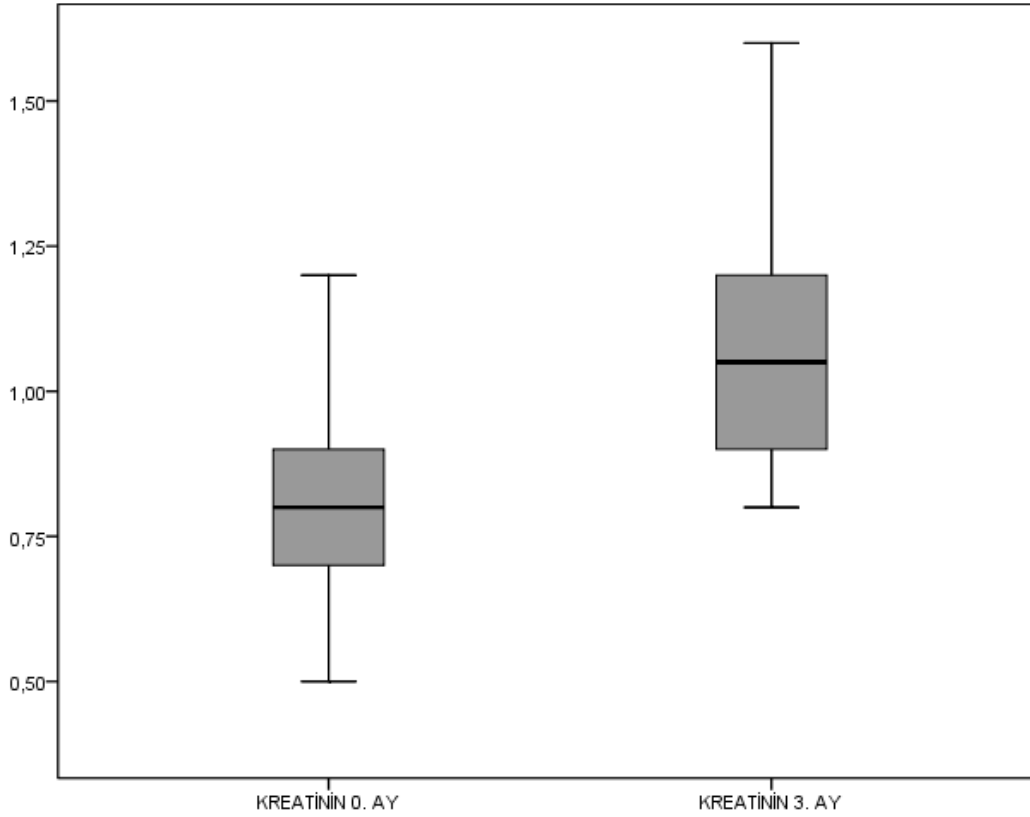
Donörlerde bazal değerler, nefrektomi sonrası 3. ayda tekrar edildi. Donörlerden 0. ve 3. ayda alınan serumlardan ADMA , ICAM, VCAM, IL-6 düzeyleri incelendi ve arasındaki farklar ölçüldü. 24 saatlik tansiyon holter monitorizasyonu ve FMD 3. ayda tekrarlandı. Tüm sonuçlar Tablo-3'de özetlenmiştir.

Veriler	0.ay	3.ay	P
Kreatinin(mg/dl)	0,81±0,17	1,12±0,25	<0,0001
ADMA(μmol/dl)	0,77±0,36	1,37±0,66	<0,0001
İnterlökin-6(pg/ml)	50,11±16,6	50,2±12,7	0,962
ICAM(pg/ml)	869,3±811,2	1906±869	<0,0001
VCAM(ng/ml)	7,66±7,81	16,23±5,32	<0,0001
GFR(ml/dk)	132,30±37	82,88±19,48	<0,0001
Mikroalbuminüri(mg/gün)	9,58±6,3	8,16±5,52	0,219
Ortalama SKB(mmHg)	118,2±9,7	122±12,6	0,081
Ortalama DKB(mmHg)	74,5±7,1	76,3±8,6	0,158
Gündüz ortalama SKB(mmHg)	120,4±10,2	124,6±12,2	0,06
Gündüz ortalama DKB(mmHg)	75,9±6,9	78,2±8,3	0,091
Gece ortalama SKB(mmHg)	108,9±12,6	112,7±16,5	0,181
Gece ortalama DKB(mmHg)	68,3±10,7	69,9±11	0,316
Maksimum SKB(mmHg)	148,4±21,2	151;3±22,9	0,385
Maksimum DKB(mmHg)	92,8±14,5	96,4±18	0,177
FMD(%)	0,139±0,059	0,14±0,058	0,900
hsCRP(Wilcoxon analiz)(mg/L)	3,77±5,41	4,04±4,07	0,02
Sistatin C(mg/L)	0,75±0,29	0,91±0,26	0,011
LDL(mg/dL)	127±30	126±32	0,705
T.kolesterol(mg/dl)	197,6±40	202±42	0,170
HDL(mg/dl)	43,5±11	43,9±11	0,788
Trigliserit(mg/dl)	132±65	151±57	0,060
Ürikasit(mg/dl)	3,9±1,1	4,7±1,4	<0,0001
Kalsiyum(mg/dl)	9,5±0,4	9,4±0,4	0,205

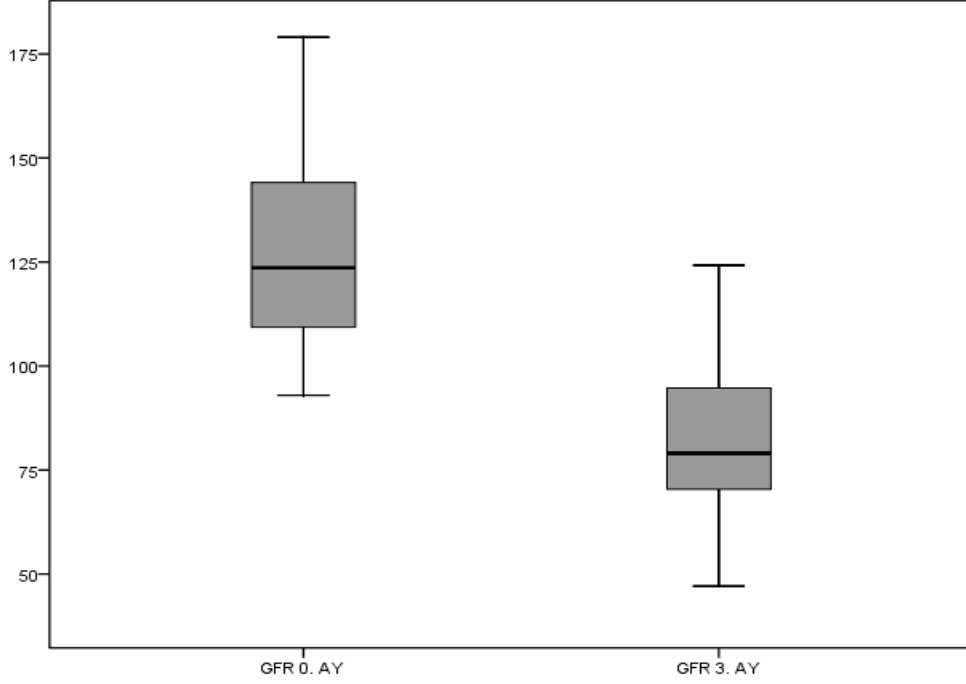
Fosfor(mg/dl)	3,5±0,4	3,3±0,6	0,226
Hgb(gr/dl)	13,5±1,5	13,0±1,3	0,002

Tablo.3 Nefrektomi öncesi ve sonrası 3. Ay değerlerin karşılaştırılması.

Nefrektomi sonrasında böbrek fonksiyonlarında genel olarak azalma tespit edildi. Kreatinin($p<0,0001$) ve sistatin C ($p=0,011$) düzeyleri arttı, GFR ($p<0,0001$) azaldı. Mikroalbuminürde değişim olmadı, aynı zamanda hiçbir donörde nefrektomi sonrasında mikroalbuminüri gelişmedi($p=0,219$). 3. ay kreatinindeki artış yaş ile ilişkili bulundu($p=0,021$). Ürik asit düzeyleri kreatinindeki artış ve GFR'deki düşmeyle korele olarak anlamlı artış gösterdi. 0 ve 3. aydaki ürik asit değişimi anlamlı düzeyde oldu($p<0,0001$).



Şekil.2) 0 ve 3. ayda kreatinin değişim grafiği

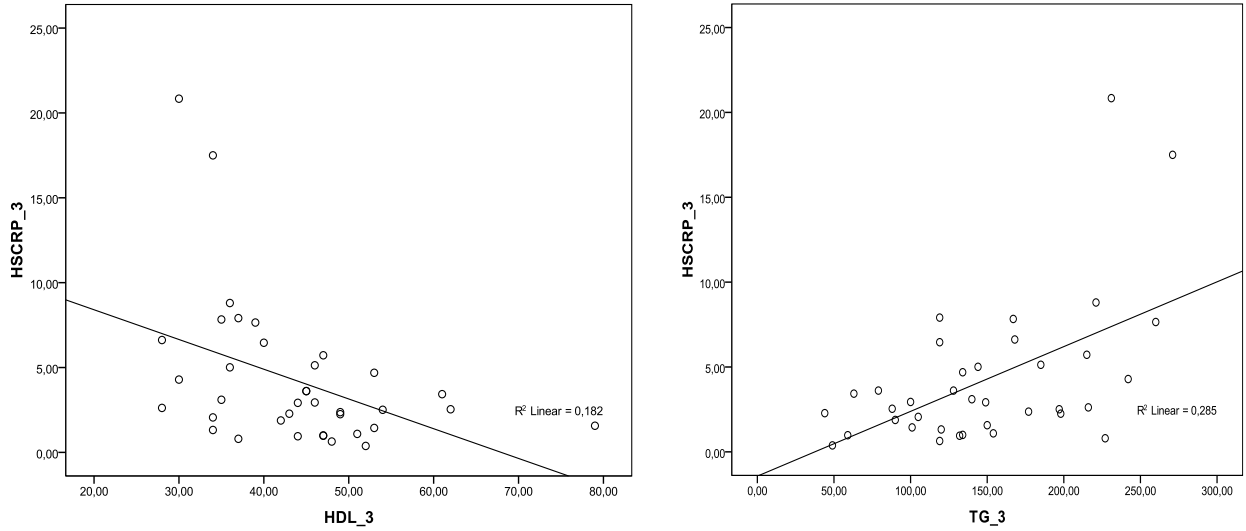


Şekil.3) 0 ve 3. ayda GFR değişim grafiği (p<0.001)

Endotel disfonksiyon göstergelerindeki artışlar anlamlı düzeyde bulundu. ADMA, ICAM ve VCAM düzeyleri nefrektomi öncesine oranla arttı. ADMA; $0,77 \pm 0,36$ $\mu\text{mol/dl}$ düzeyinden, $1,37 \pm 0,66$ $\mu\text{mol/dl}$ düzeyine yükseldi ($p < 0,0001$), ICAM; $869,3 \pm 811,2$ pg/ml 'den, 1906 ± 869 pg/ml 'ye yükseldi ($p < 0,0001$), VCAM; $7,66 \pm 7,81$ ng/ml 'den, $16,23 \pm 5,32$ ng/ml 'ye artış gösterdi ($p < 0,0001$).

FMD ölçümlerinde 0 ve 3. aylar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,900$). 12 donörün FMD değeri 3. ayda %10 altına düştü. 3. aydaki FMD değerindeki azalma ile 3. ay CRP değeri arasında kolerasyon vardı ($p = 0,050$).

Kardiyovasküler risk faktörü olan CRP değeri 3. ayda anlamlı düzeyde arttı ($p = 0,02$). Diğer bir kardiyovasküler risk faktörü olan IL-6 düzeylerinde anlamlı artış görülmedi ($p = 0,962$). 3. ayda CRP ve HDL arasında negatif kolerasyon ($p = 0,008$), trigliserid değerinde ise pozitif kolerasyon vardı ($p = 0,001$). CRP artışı ile 3. ay ürik asit düzeyi arasında anlamlı ilişki tespit edildi ($p = 0,042$).



Şekil.4) CRP ile diğer kardiyak risk faktörleri arasındaki ilişki

24 saatlik ambulator tansiyon ölçümlerinde tüm gün ortalama sistolik kan basıncı $118,2 \pm 9,7$ mmHg'dan, $122 \pm 12,6$ mmHg'ya yükseldi ($p=0,081$). Gündüz ortalama sistolik kan basıncı $120,4 \pm 10,2$ mmHg'dan, $124,6 \pm 12,2$ mmHg'ya artış gösterdi ($p=0,061$). Gündüz ortalama diyastolik kan basıncında hafif yükselme oldu ($p=0,091$). Tüm gün ortalama diyastolik kan basıncı, gece ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçları ve maksimum sistolik-diyastolik kan basınçları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,158$, $p=0,181$, $p=0,316$, $p=0,385$, $p=0,177$). 9 donörde ortalama sistolik kan basıncı 130 mmHg üzerine yükseldi. 13 donörde ortalama diyastolik kan basıncı 80 mmHg düzeyine artış gösterdi. Bir donörde 3. ay tansiyon ortalaması 167/113 mmHg saptandı. Başlangıçta BKI yüksek olanlarda 3. ayda tansiyon değerlerinde artış görülme olasılığı yüksek bulundu ($p=0,001$). 3 ayda sistolik kan basıncı ile mikroalbuminüri arasında pozitif kolerasyon tespit edildi ($p=0,03$).

F. TARTIŞMA

Nefrektomi sonrası adaptif süreçteki glomerüllerde gelişen hiperfiltrasyon renal fibrozis uyaranlarından biridir. Donör amaçlı nefrektomi sonrası gelişen glomerular hiperfiltrasyonun, diyabetik ve hipertansif bireylerde gelişen glomerüler hiperfiltrasyondan bazı farkları bulunmaktadır. Hipertansif bireylerde nefrektomize donörlere benzer şekilde nefron sayısında azalma olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır [124]. Hipertansif bireylerde azalmış nefron sayısı nedeniyle artan

glomerular filtrasyon ile birlikte, sessiz tubulointerstisyel hasarın devam ettiği düşünölmektedir. Bunun sempatik aşırı aktivite, düşük diyet potasyumu ve hiperürisemin tetiklediği renal vazokonstriksiyon nedeniyle olduğu düşünölmektedir. Nefron sayısı daha az olan bireyler bu değişikliklere daha duyarlı olmaktadır [125]. Nefron sayısının azalması donörleri bu açıdan sistemik arteryel basınç ve diğer vazokonstriktör olaylara karşı daha hassas kılmaktadır. Glomerüler hiperfiltrasyon birlikte zarar gören renal vasküler endotel ve tubulointerstisyum, sonuçta protenüriye neden olmaktadır. Bu hassas durum obezite, hipertansiyon ve ateroskleroza yatkınlık parametrelerini nefrektomi sonrasındaki süreçte daha önemli hale getirmektedir

Nefron kitlesinin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi iyi bilinmektedir. Bu konudaki araştırmaların çoğunluğu klinik hadiseleri hedef almış ve risk sınırı olarak böbrek fonksiyon testlerindeki değerleri kabul etmiştir. Çalışmamızda GFR değerinin 20 hastada 80 ml/dk altına düşmesi, ek risk faktörlerinin değerlendirilmesini önemli hale getirmektedir. Risk faktörlerinin öngörölmesi ve risk faktörü taşımayan bireylerin donör olarak seçilmesi, ayrıca nefrektomi sonrası ek risk faktörlerinin önlenmesi SDBY gelişimi açısından çok önemlidir.

KBY hastalarında endotelyel disfonksiyonu gösteren ADMA, ICAM, VCAM düzeyleri artmaktadır[70,71,72]. Nefron kaybı ile başlayan kronik böbrek yetersizliğine gidiş süresince endotelyal fonksiyon etkilenmektedir. İncelediğimiz tüm endotelyal inflamasyon parametreleri CRP ' de dahil olmak üzere artış göstermesi nefrektomi sonrası adaptif yanıtın risklerine işaret etmektedir. Ürik asit düzeyindeki artış ile serum nitrik oksit düzeylerinde azalma tespit edilmiştir ve hiperüriseminin endotelyal disfonksiyona sebep olduğu gösterilmiştir [122,123]. Allopürinol ile endotelyal disfonksiyonun gerilediği gösterilmiştir. Nefrektomi sonrası CRP değerleri ile serum ürik asit değerleri arasında izlenen pozitif ilişki endotelyal inflamasyonun bir diğer yönünü yansıtmaktadır. Bu bulguların tamamı, nefrektomi sonrasında çoğu endotelyal inflamasyon ve disfonksiyon markerlarının arttığını ve donörlerin ateroskleroza yatkın olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda istatistiki anlamlı tansiyon artışı gözlenmedi fakat ortalama sistolik kan basıncında artışlar saptandı. Nefrektomi sonrası tansiyon ortalaması 130/80 mmHg üzeri olan 10 hasta vardı. Erken evre hipertansiyon olsa bile tek böbrekli hasta için glomeruloskleroza katkıda bulunacağı aşıkardır.

G. SONUÇ

Çalışmamızda, nefrektominin GFR'de düşme ve kreatininde artışa sebep olma dışında, düşük dereceli inflamasyon gibi aterosklerotik erken süreci ağırlaştırdığı bulgusu elde edilmiştir. Endotelyal inflamasyon için risk yaratan durumlar ortaya konmuş, nefrektomi öncesinde sınırdaki GFR değerine sahip bireylerde inflamasyon belirteçlerinin daha fazla artma eğiliminde olduğu izlenmiştir. Bu bilgiye dayanarak nefron rezervinin endotelyal sistem ve dolayısıyla kardiyovasküler sistemin sağlığının sürdürülmesinde önemli olabileceğini, bu hastalarda uzun dönemde kardiyovasküler riskte bir artış bulunabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Merrill JP. The artificial kidney. *N Engl J Med* 1952;246:17-27.
2. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *JAMA* 1956;160:277-82.
3. The Organ Procurement and Transplantation Network. United Network for Organ Sharing (UNOS). (<http://www.optn.org>.)
4. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Friedman EA, Dealy JB Jr, Dammin GJ. Successful homotransplantation of the kidney between nonidentical twins. *N Engl J Med* 1960;262:1251-60.
5. Hamburger J, Vaysse J, Crosnier J, Auvert J, Lalanne CM, Hopper J Jr. Renal homotransplantation in man after radiation of the recipient: experience with six patients since 1959. *Am J Med* 1962;32:854-71
6. Najarian JS, Chavers BM, McHugh LE, Matas AJ. 20 years or more of follow-up of living kidney donors. *Lancet* 1992; 340: 807–810
7. Ter Wee PM, Tegzess AM, Donker AJ. Renal reserve filtration capacity before and after kidney donation *J Intern Med.* 1990 Oct;228(4):393-9.
8. Rodrigue JR, Guenther R, Kaplan B, Mandelbrot DA, Pavlakis M, Howard RJ. Measuring the expectations of kidney donors: initial psychometric properties of the Living Donation Expectancies Questionnaire. *Transplantation.* 2008 May 15;85(9):1230-
9. Hassan N. Ibrahim, M.D., Robert Foley, M.B., B.S., LiPing Tan, M.D., Tyson Rogers, M.S., Robert F. Bailey, L.P.N., Hongfei Guo, Ph.D., Cynthia R. Gross, Ph.D., and Arthur J. Matas, M.D. Long-Term Consequences of Kidney Donation *n engl j med* 360;5 , nejm.org january 29, 2009
10. Boudville N, Prasad GV, Knoll G, Muirhead N, Thiessen-Philbrook H, Yang RC, Rosas-Arellano MP, Housawi A, Garg AX; Donor Nephrectomy Outcomes Research (DONOR) Network Meta-analysis: risk for hypertension in living kidney donors *Ann Intern Med.* 2006 Aug 1;145(3):185-96.
11. M. Bieniasz, P. Domagala, A. Kwiatkowski, J. Gozdowska, O. Krzysztof, R.A. Kieszek, J. Trzebicki, M. Durlik, W. Rowinski, and A. Chmura; The Assessment of Residual Kidney Function After Living Donor Nephrectomy; *Transplantation Proceedings*, 41, 91–92 (2009)
12. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999;56:2214-9.
13. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1-12.

14. Kidney Transplantation: Principles and Practice Sixth edition. Edited by Peter J. Morris and Stuart J. Knechtle. 761 pp., illustrated. Philadelphia, Saunders, 2008. ISBN 978-1-4160-3343-1.
15. D. Wright, T. A. Will, D. R. Holt, T. M. Turk, and K. T. Perry, "Laparoscopic living donor nephrectomy: a look at current trends and practice patterns at major transplant centers across the United States, *Journal of Urology*, vol. 179, no. 4, pp. 1488–1492, 2008.
16. Leventhal JR, Paunescu S, Baker TB, Caciedo JC, Kocak B, Gallon L, Friedewald J, Luo X, Kaufman DB, Fryer JP, Abecassis MM; A decade of minimally invasive donation: experience with more than 1200 laparoscopic donor nephrectomies at a single institution ; *Clin Transplant*. 2010 Jan 11.
17. Bia MJ, Ramos EL, Danovitch GM, et al: Evaluation of living renal donors the current practice of US transplant center. *Transplantation* 27:60, 1995
18. Gossmann J, Wilhelm A, Kachel HG, et al: Long-term consequences of live donation follow-up in 93% of living kidney donors in a single center. *Am J Transplant* 5:2417, 2005
19. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 1998 Dec;9(12 Suppl):S16-23.
20. Mielniczuk LM, Pfeffer MA, Lewis EF, Blazing MA, de Lemos JA, Shui A, Mohanavelu S, Califf RM, Braunwald E. Estimated glomerular filtration rate, inflammation, and cardiovascular events after an acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2008 Apr;155(4):725-31. Epub 2008 Feb
21. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation*. 2002;105:546–549.
22. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol*. 1999;31:23–37.
23. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol*. 2002;90(suppl):40L–48L.
24. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340:115–126.
25. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135–1143.
26. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868–874.
27. Gauthier TW, Scalia R, Murohara T, et al. Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15:1652–1659.

- 28 Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111–1115.
- 29 Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Thomas O, Deanfield JE. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995;74:247–253.
- 30 Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, Luscher TF. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995;91:1314–1319.
- 31 Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery endothelium-dependent vasodilatation using high frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995;268:H-1397–H-1404.
- 32 Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A, Selwyn AP, Ganz P, Yeung AC, Creager MA. Flow-induced vasodilation of the human brachial artery is impaired in patients ,40 years of age with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996;78:1210–1214.
- 33 Mannion TC, Vita JA, Keaney JF Jr, Benjamin EJ, Hunter L, Polak JF. Non-invasive assessment of brachial artery endothelial vasomotor function: the effect of cuff position on level of discomfort and vasomotor responses. *Vasc Med* 1998;3:263–267.
- 34 Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD. A comparison of brachial artery flow -mediated vasodilation using upper and lower arm arterial occlusion in subjects with and without coronary risk factors. *Clin Cardiol* 2000;23:571–575.
- 35 Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, et al. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res.* 2002;91:281–291.
- 36 Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992;339:572–5.
- 37 1. Wheeler DC, Bernard DB. Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome: causes, consequences, and treatment. *Am J Kidney Dis.* 1994;23:331–346.
- 38 Appel G. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int.* 1991;39: 169–183.
- 39 Griendling KK, Ushio-Fukai M, Lassegue B, et al. Angiotensin II signaling in vascular smooth muscle cells: new concepts. *Hypertension.* 1997;29:366–373.
- 40 Kranzhofer R, Schmidt J, Pfeiffer CA, et al. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:1623–1629.
- 41 J. Sáenz, M.S. Asuero, J. Villafruela, C. Correa, J. Galindo, B. Cuevas, J. Galindo, A. Páez, A. Linares, J. Pascual, R. Marcén, and F.J. Burgos, Immunohumoral Response During Laparoscopic and Open Living Donor Nephrectomy: An Experimental Model.

- 42 Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med*. 1993;329:2002–2012.
- 43 Fredrik Palm, Maristela L. Onozato, Zaiming Luo and Christopher S. Wilcox (*Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293:3227-3245, 2007. First published Oct 12, 2007;)
- 44 Achan V, Broadhead M, Malaki M, Whitley G, Leiper J, MacAllister, R, Vallance P. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:1455–1459, 2003.
- 45 Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 339: 572–575, 1992.
- 46 Rainer H. Böger and Carmine Zoccali; ADMA: a novel risk factor that explains excess cardiovascular event rate in patients with end-stage renal disease; Clinical Pharmacology Unit, Institute of Experimental and Clinical Pharmacology, Center of Experimental Medicine, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 2, D-20246, Hamburg, Germany, Division of Nephrology, Dialysis and Transplantation and CNR Center of Clinical Physiology, Reggio Calabria, Italy. Available online 6 November 2003.
- 47 Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. Occurrence of a new enzyme catalyzing the direct conversion of NG,NG-dimethyl-L-arginine to L-citrulline in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 148: 671–677, 1987.
- 48 Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. Purification and properties of a new enzyme, NG,NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase, from rat kidney. *J Biol Chem* 264: 10205–10209, 1989.
- 49 Mittermayer F, Pleiner J, Francesconi M, Wolzt M; Treatment with alpha-lipoic acid reduces asymmetric dimethylarginine in patients with type 2 diabetes mellitus; *Transl Res*. 2010 Jan;155(1):6-9.
- 50 Matsuguma K, Ueda S, Yamagishi S, Matsumoto Y, Kaneyuki U, Shibata R, Fujimura T, Matsuoka H, Kimoto M, Kato S, Imaizumi T, Okuda S. Molecular mechanism for elevation of asymmetric dimethylarginine and its role for hypertension in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 17: 2176–2183, 2006.
- 51 Stuhlinger MC, Tsao PS, Her JH, Kimoto M, Balint RF, Cooke JP. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: Role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 104: 2569–2575, 2001.
- 52 Sydow K, Schwedhelm E, Arakawa N, Bode-Boger SM, Tsikas D, Hornig B, Frolich JC, Boger RH. ADMA and oxidative stress are responsible for endothelial dysfunction in hyperhomocyst(e)inemia: effects of L-arginine and B vitamins. *Cardiovasc Res* 57: 244–252, 2003.

- 53 Thomas Thum, MD, Dimitrios Tsikas, PHD, Sylvia Stein, Maximilian Schultheiss, Martin Eigenthaler, MD, Stefan D. Anker, MD, PHD, Philip A. Poole-Wilson, MD, FRCP, Georg Ertl, MD, Johann Bauersachs, MD; Suppression of Endothelial Progenitor Cells in Human Coronary Artery Disease by the Endogenous Nitric Oxide Synthase Inhibitor Asymmetric Dimethylarginine; *Journal of the American College of Cardiology*; Vol. 46, No. 9, 2005
- 54 Wang J, Sim AS, Wang XL, Salonikas C, Naidoo D, Wilcken DE. Relations between plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) and risk factors for coronary disease. *Atherosclerosis* 184: 383–388, 2006
- 55 Wang D, Iversen J, Wilcox CS, Strandgaard S. Endothelial dysfunction and reduced nitric oxide in resistance arteries in autosomal polycystic kidney disease. *Kidney Int* 64: 1381–1388, 2003.
- 56 Wang D, Strandgaard S, Raggio J, Leone A, Wilcox CS. Plasma asymmetric dimethylarginine in patients with ADPKD relationship to cNOS activity and endothelial function (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 16: 360A, 2005.
- 57 Tatematsu S, Wakino S, Kanda T, Homma K, Yoshioka K, Hasegawa K, Sugano N, Kimoto M, Saruta T, Hayashi K. Role of nitric oxide-producing and -degrading pathways in coronary endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 18: 741–749, 2007
- 58 Baylis C. Arginine, arginine analogs and nitric oxide production in chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2: 209–220, 2006.
- 59 Kelly FJ, Anderson S, Thompson MM, Oyama TT, Kennefick TM, Corless CL, Roman RJ, Kurtzberg L, Pratt BM, Ledbetter SR. Acute and chronic renal effects of recombinant human TGF-beta2 in the rat. *J Am Soc Nephrol* 10: 1264–1273, 1999
- 60 Onozato ML, Tojo A, Leiper J, Fujita T, Palm F, Wilcox CS. Expression of DDAH and PRMT isoforms in the diabetic rat kidney; effects of angiotensin II receptor blocker. *Diabetes*.
- 61 Tyagi N, Sedoris KC, Steed M, Ovechkin AV, Moshal KS, Tyagi SC. Mechanisms of homocysteine-induced oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289: H2649–H2656, 2005
- 62 Baylis C, Mitruka B, Deng A. Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produces systemic hypertension and glomerular damage. *J Clin Invest* 90: 278–281, 1992
- 63 Deng X, Welch WJ, Wilcox CS. Renal vasoconstriction during inhibition of NO synthase: effects of dietary salt. *Kidney Int* 46: 639–646, 1994.
- 64 Deng X, Welch WJ, Wilcox CS. Role of nitric oxide in short-term and prolonged effects of angiotensin II on renal hemodynamics. *Hypertension* 27: 1173–1179, 1996.

- 65 Stoos BA, Garcia NH, Garvin JL. Nitric oxide inhibits sodium reabsorption in the isolated perfused cortical collecting duct. *J Am Soc Nephrol* 6: 89–94, 1995
- 66 Salazar FJ, Alberola A, Pinilla JM, Romero JC, Quesada T. Salt-induced increase in arterial pressure during nitric oxide synthesis inhibition. *Hypertension* 22: 49–55, 1993.
- 67 Francesco Vaccaro, Giuseppe Mule, Santina Cottone, Maurizio Soresi, Lydia Giannitrapani, Anna Vadala, Vito Sparacino, Sergio Calabrese, Francesco P. Picone, Giuseppe Montalto and Giovanni Cerasola; Circulating Levels of Adhesion Molecules in Chronic Kidney Disease Correlate with the Stage of Renal Disease and with C-Reactive Protein *Archives of Medical Research* 38 (2007)
- 68 Ge'rald Luc, Dominique Arveiler, Alun Evans, Philippe Amouyel, Jean Ferrieres, Jean-Marie Bard, Latifa Elkhailil, Jean-Charles Fruchart, Pierre Ducimetiere, on behalf of the PRIME Study Group 2; Circulating soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 and incident coronary heart disease: The PRIME Study. *Atherosclerosis* 170 (2003)
- 69 Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, Lackner KJ, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, Jachmann N, Post F, Peetz D, Bickel C, Cambien F, Tiret L, Munzel T. Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. *Circ Res* 97: e53–e59, 2005.
- 70 Pertosa G, Grandaliano G, Gesualdo L, Schena FP. Clinical relevance of cytokine production in hemodialysis. *Kidney Int* 2000;76(suppl): S104eS111.
- 71 Kurkijarvi R, Jalkanen S, Isoniemi H, Salmi M. Vascular adhesion protein-1 (VAP-1) mediates lymphocyte-endothelial interactions in chronic kidney rejection. *Eur J Immunol* 2001;31:2876e2884.
- 72 Libby P, Sukhova G, Lee RT, Galis ZS. Cytokines regulate vascular functions related to stability of the atherosclerotic plaque. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25(Suppl 2):S9_ S12.
- 73 Alon R, Kassner PD, Carr MW, Finger EB, Hemler ME, Springer TA. The integrin VLA-4 supports tethering and Rolling in flow on VCAM-1. *J Cell Biol* 1995;128:1243_ 53.
- 74 Pertosa G, Grandaliano G, Gesualdo L, Schena FP. Clinical relevance of cytokine production in hemodialysis. *Kidney Int* 2000;76(suppl): S104eS111.
- 75 Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111–1115.
- 76 Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Thomas O, Deanfield JE. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995;74:247–253.

- 77 Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, Luscher TF. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995;91:1314–1319.
- 78 Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery endothelium-dependent vasodilatation using high frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995;268:H-1397–H-1404.
- 79 Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A, Selwyn AP, Ganz P, Yeung AC, Creager MA. Flow-induced vasodilation of the human brachial artery is impaired in patients ,40 years of age with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 78:1210–1214.
- 80 Mannion TC, Vita JA, Keaney JF Jr, Benjamin EJ, Hunter L, Polak JF. Non-invasive assessment of brachial artery endothelial vasomotor function: the effect of cuff position on level of discomfort and vasomotor responses. *Vasc Med* 1998;3:263–267.
- 81 Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD. A comparison of brachial artery flow-mediated vasodilation using upper and lower arm arterial occlusion in subjects with and without coronary risk factors. *Clin Cardiol* 2000;23:571–575.
- 82 Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation*. 2002;105:1890–1896.
- 83 Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342:836–843.
- 84 Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA*. 2001;285:2481–2485.
- 85 Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. 2002;106:913–919.
- 86 Verma S, Kuliszewski MA, Li SH, Szmitko PE, Zucco L, Wang CH, Badiwala MV, Mickle DA, Weisel RD, Fedak PW, Stewart DJ, Kutryk MJ. Epub 2004 Apr 12. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. *Circulation*. 2004 May 4;109(17):2058-67.
- 87 Verma S, Kuliszewski MA, Mickle DAG, et al. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival and differentiation. *Can J Cardiol*. 18(suppl B):325, 2002.
- 88 Wang CH, Li SH, Weisel RD, et al. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation*. 2003;107:1783–1790.

- 89 Hirano T, Yasukawa K, Harada H, et al. Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature* 1986; 324: 73-7.
- 90 Lots M, Jirik F, Kabouridis R, et al. BSF-2/IL-6 is costimulant for human thymocytes and T-lymphocytes. *J Exp Med* 1988; 140: 508-13.
- 91 Mule JJ, McIntosh JK, Joblons DM, Rosenberg SA. Antitumor activity of recombinant interleukin-6 in mice. *J Exp Med* 1990; 171: 629-35.
- 92 Gauldie JC, Richards C, Harnich D, Lansdrop P, Baumann H. Interferon s2/BSF-2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte stimulating factor (HSF) and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 7251-6.
- 93 Luger TA, Krutmann J, Kirnbaner R, et al. IFN-s2/IL-6 augments the activity of human natural killer cells. *J Immunol* 1989; 143: 1206-10.
- 94 Kox WJ, Volk T, Kox SN, Volk HD. Immunomodulatory therapies in sepsis. *Intensive Care Med* 2000;26(Suppl 1): S124-8.
- 95 Mesri M, Altieri DC. Endothelial cell activation by leukocyte microparticles. *J Immunol* 1998; 161: 4382-7.
- 96 Loppnow H, Libby P. Proliferating or interleukin 1-activated human vascular smooth muscle cells secrete copious interleukin 6. *J Clin Invest* 1990; 85: 731-8.
- 97 Gwechenberger M, Mendoza LH, Youker KA, et al. Cardiac myocytes produce interleukin-6 in culture and in viable border zone of reperfused infarctions. *Circulation* 1999; 99: 546-51.
- 98 Kaneko K, Kanda T, Yokoyama T, et al. Expression of interleukin-6 in the ventricles and coronary arteries of patients with myocardial infarction. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1997; 97: 3-12
- 99 Kaneko K, Kanda T, Yokoyama T, et al. Expression of interleukin-6 in the ventricles and coronary arteries of patients with myocardial infarction. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1997; 97: 3-12.
- 100 Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, et al. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin- 6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148: 209-14.
- 101 Hirota H, Yoshida K, Kishimoto T, Taga T. Continuous activation of gp130, a signal-transducing receptor component for interleukin 6-related cytokines, causes myocardial hypertrophy in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 4862-6.
- 102 Modur V, Li Y, Zimmerman GA, et al. Retrograde inflammatory signaling from neutrophils to endothelial cells by soluble interleukin-6 receptor. *J Clin Invest* 1997; 100: 2752-6.

- 103 Romano M, Sironi M, Toniatti C, et al. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. *Immunity* 1997; 6: 315-25
- 104 Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation* 1999; 99: 2079-84.
- 105 van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, et al. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89: 36-44.
- 106 Birks EJ, Latif N, Owen V, et al. Quantitative myocardial cytokine expression and activation of the apoptotic pathway in patients who require left ventricular assist devices. *Circulation* 2001; 104(Suppl 1): I233-40.
- 107 Wollert KC, Taga T, Saito M, et al. Cardiotrophin-1 activates a distinct form of cardiac muscle cell hypertrophy: assembly of sarcomeric units in series via gp130/leukemia inhibitory factor receptor-dependent pathways. *J Biol Chem* 1996; 271: 9535-45.
- 108 Sheng Z, Knowlton K, Chen J, Hoshijima M, Brown JH, Chien KR. Cardiotrophin 1 (CT-1) inhibition of cardiac myocyte apoptosis via a mitogen-activated protein kinase-dependent pathway: divergence from downstream CT-1 signals for myocardial cell hypertrophy. *J Biol Chem* 1997; 272: 5783-91.
- 109 Keane WF, Eknoyan G, NKF PC. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 1999;33:1004–1010.
- 110 Mattock MB, Barnes DJ, Viberti G, Keen H; Burt D, Hughes JM; Fitzgerald AP, Sandhu B, Jackson PG. Microalbuminuria and coronary heart disease in NIDDM: an incidence study. *Diabetes.* 1998;47: 1786–1792.
- 111 Grubb A, Nyman U, Bjork J, et al. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the Modification of Diet in Renal Disease Prediction Equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt Prediction Equations for children. *Clin Chem* 2005;51:1420–1431. [PubMed: 15961546]
- 112 Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, Bergert J, Larson TS. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int* 2006;69:399–405. [PubMed: 16408133]
- 113 Filler G, Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatr Nephrol* 2003;18:981–985. [PubMed: 12920638]
- 114 Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Seliger SL, Newman AB, Siscovick DS, Stehman-Breen C. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med.* 2005;352:2049–2060.

- 115 Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, Fried LF, Jenny NS, Psaty BM, Newman AB, Siscovick D, Shlipak MG. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med.* 2005;142:497–505.
- 116 Fried LF, Katz R, Sarnak MJ, Shlipak MG, Chaves PH, Jenny NS, Stehman-Breen C, Gillen D, Bleyer AJ, Hirsch C, Siscovick D, Newman AB. Kidney function as a predictor of noncardiovascular mortality. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3728–3735.
- 117 . Shlipak MG, Wassel Fyr CL, Chertow GM, Harris TB, Kritchevsky SB, Tylavsky FA, Satterfield S, Cummings SR, Newman AB, Fried LF. Cystatin C and mortality risk in the elderly: the health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:254–261
- 118 Guyton AC, Coleman TG, Wilcox CS. Quantitative analysis of the pathophysiology of hypertension. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10: 2248–2249.
- 119 Xu J, Li G, Wang P, Velazquez H, Yao X, Li Y, Wu Y, Peixoto A, Crowley S, Desir GV. Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure. *J Clin Invest.* 2005; 115:1275–1280.
- 120 Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2006–2016.
- 121 Anders Hartmann, Per Fauchald, Lars Westlie, Inge B. Brekke and Hallvard Holdaas; Medical Department and Surgical Department, Rikshospitalet University Hospital, Oslo, Norway; The risk of living kidney donation; *Nephrol Dial Transplant* (2003) 18
- 122 Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, Krotova K, Block ER, Prabhakar S, Johnson RJ. Baylor College of Medicine, Department of Medicine, Division of Nephrology, Houston, Texas 77030, USA. *Kidney Int.* 2005 May;67(5):1739–42. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction.
- 123 Kanellis J, Kang DH. *Semin Nephrol.* 2005 Jan;25(1):39–42. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease.
- 124 Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:101–8.
- 125 Kang D-H, Nakagawa T, Feng L, Johnson RJ. Nitric oxide modulates vascular disease in the remnant kidney model. *Am J Pathol* 2002;161:239–48.
- 126 M. Bieniasz, P. Domagala, A. Kwiatkowski, J. Gozdowska, O. Krzysztof, R.A. Kieszek, J. Trzebicki, M. Durluk, W. Rowinski, and A. Chmura The Assessment of Residual Kidney Function After Living Donor Nephrectomy; *Transplantation Proceedings* 2009.