

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA SERUM YKL-40 VE
ENDOTEL DİSFONKSİYONU İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Gül Sema YILDIRAN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ülver BOZTEPE DERİCİ

ANKARA
EYLÜL 2013

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Gül Sema Yıldırım
Baba Adı	Mehmet
Doğum Yeri/Tarihi	Şarkışla-SİVAS/ 24.06.1984
Diploma Tarihi / Diploma No	30.06.2008/ 2008090026
Mezun Olduğu Fakülte	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları ABD
İhtisas Süresi	Yıl: 4 yıl Ay:9 ay
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

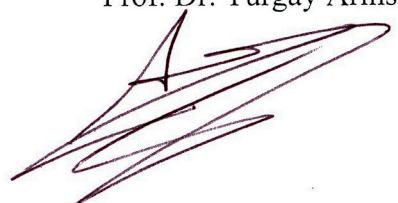
UZMANLIK TEZİNİN ADI: Kronik Böbrek Hastalığında Serum YKL-40 Ve Endotel Disfonksiyonu İlişkisi

JÜRİ KARARI: Arş. Gör. Dr. Gül Sema Yıldırım'ın 'Kronik Böbrek Hastalığında Serum YKL-40 Ve Endotel Disfonksiyonu İlişkisi' konulu tezi başarılı bulunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ


ÜYE
Prof. Dr. Sükrü Sindel


BAŞKAN
Prof. Dr. Ülver BOZTEPE DERİCİ


ÜYE
Prof. Dr. Turgay Arınoy

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları bölümündeki tüm değerli hocalarıma, tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ülver BOZTEPE DERİCİ' ye;

Tezimin hazırlanması sırasında desteklerini esirgemeyen, asistanlığımın zorlu sürecinde birlikte çalıştığım başta Dr. Hülya YILMAZ ve Dr. Rana TUNA olmak üzere tüm mesai arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim süresi boyunca koşulsuz desteği ve sonsuz sabrı için sevgili eşim Dr. Çağlar KESKİN'e,

Son olarak da tüm hayatımda sevgi ve desteklerini hep hissettiğim, emeklerinin karşılığını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim sevgili annem, babam ve ablama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gül Sema YILDIRAN KESKİN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı.....	4
2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi.....	4
2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri	5
2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığı Patofizyolojisi.....	7
2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığı Progresyonunda Etkili Faktörler.....	8
2.1.4.1. Değiştirilemez risk faktörleri:	8
2.1.4.1.1. Yaş	8
2.1.4.1.2. Cinsiyet	8
2.1.4.1.3. Irk.....	9
2.1.4.1.4. Genetik.....	9
2.1.4.2. Değiştirilebilir risk faktörleri.....	10
2.1.4.2.1. Diyabetes mellitus	10
2.1.4.2.2. Proteinüri	10
2.1.4.2.3. Hipertansiyon.....	11
2.1.4.2.4. Obezite	11
2.1.4.2.5. Dislipidemi	12
2.1.4.2.6. Ters Epidemiyoloji	12

2.1.4.2.7. Sigara	12
2.1.4.2.8. Hiperürisemi	13
2.2. Kronik Böbrek Hastalığında Kardiyovasküler Risk Faktörleri	13
2.3. Endotel Disfonksiyonu	14
2.3.1. Kronik Böbrek Hastalığında Endotel Disfonksiyonu	16
2.3.2. Kronik Böbrek Hastalığında İnflamasyon	19
2.3.3. Endotel Disfonksiyonu Ve İnflamasyon	20
2.4. YKL-40	22
2.4.1. Ykl-40 Ve Endotel Disfonksiyonu	23
2.4.2. YKL-40 Ve İnflamasyon	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM	26
3.1. Hastalar	26
3.2. Laboratuvar İncelemeleri	27
3.2.1. Laboratuvar YKL-40 Düzeylerinin Belirlenmesi	28
3.3. FMD Ölçümü	28
3.4. İstatiksel Yöntemler	29
4. BULGULAR	30
4.1. Korelasyon Analizleri	36
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	41
6. KAYNAKLAR	50
7. ÖZET	71
8. SUMMARY	73
9. ÖZGEÇMİŞ	75

KISALTMALAR

ACEi	: Angiotensin converting enzyme inhibitor
ADMA	: Asimetrik dimetil arginin
ARB	: Anjiotensin reseptör blokörü
CREDIT	: Chronic Renal Disease in Turkey
CRP	: C-reaktif protein
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DM	: Diabetes Mellitus
eNOS	: Endotelyal nitrik oksit sentetaz
EPC	: Endothelial progenitor cell
EPO	: Eritropoetin
FMD	: Flow Mediated Dilatation (Akım aracılı dilatasyon)
FSGS	: Fokal segmental glomeruloskleroz
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
HD	: Hemodiyaliz
HDL	: High density lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
ICAM-1	: Intracelluler adhesion molecule -1
IL- 1	: Interleukin-1
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KOAH	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL	: Low density lipoprotein
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease
NICE	: National Institute of Health and Clinical Excellence

NKF K/DOQI	: National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
NKF	: National Kidney Foundation
NO	: Nitrik oksit
OAB	: Ortalama arter basıncı
PD	: Periton diyalizi
PKBH	: Polikistik böbrek hastalığı
RAS	: Renin anjiotensin sistemi
RRT	: Renal replasman tedavisi
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
SKB	: Sistolik kan basıncı
TG	: Trigliserit
TGF-β	: Transforming growth factor - beta
TNF-α	: Tumor necrosis factor alfa
USRDS	: United States Renal Data System
VCAM-1	: Vascular cell adhesion molecule -1
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VUR	: Vezikoüreteral reflü
vWF	: Von Willebrand factor

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri	7
Tablo 2. Kronik Böbrek Hastalığında Kardiyovasküler Risk Faktörleri	14
Tablo 3. Grupların demografik özellikleri	31
Tablo 4. Hasta gruplarının primer etyolojiye göre dağılımları	32
Tablo 5. Hasta gruplarının antihipertansif ve antilipidemik ilaç kullanımları	32
Tablo 6. Grupların laboratuvar analizleri	35
Tablo 7. Korelasyon Analizleri	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. YKL-40 GFH korelasyon grafiği	37
Şekil 2. HD hastaları dışlandıktan sonra YKL-40 GFH korelasyon grafiği	38
Şekil 3. YKL-40 FMD korelasyon grafiği	38
Şekil 4. YKL-40 CRP korelasyon grafiği	39
Şekil 5. YKL-40 hemoglobin korelasyon grafiği	39
Şekil 6. YKL-40 albumin korelasyon grafiği	40
Şekil 7. Hasta gruplarına göre YKL-40 düzeyleri Box-plot grafiği.....	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı, tüm dünyada epidemi halini alan ve batı toplumunun %13'ünü etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). Çok sayıda gözlemsel çalışma, kronik böbrek hastalığı ile ilişkili olarak kardiyovasküler riskin arttığını göstermiştir (2). Renal replasman tedavisi gerektiren kronik böbrek hastalarının yaklaşık yarısının ölüm nedeni, kardiyovasküler hastalıklardır. Bununla birlikte, kronik böbrek hastalarında yaşa göre ayarlanmış kardiyovasküler mortalite, normal popülasyona göre en az 15-30 kat daha fazladır (3). Kronik böbrek hastalığında geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri, tek başına bu yüksek prevalans ve insidansı açıklayamaz. Bu nedenle endotel disfonksiyonu, oksidatif stres ve insülin direnci gibi geleneksel olmayan risk faktörleri incelenmeye başlanmıştır. Hipertansiyon, inflamasyon, ileri glikozillenmiş son ürünler gibi faktörler ve üremik toksinler kronik böbrek hastalığında endotel disfonksiyonu ile ilişkili yaygın risk faktörlerinden bazılarıdır. Böbrek yetmezliğinde endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz en yaygın kardiyovasküler komplikasyonlardır. Endotel hasarı, kronik böbrek yetmezlikli hastalarda ateroskleroz gelişiminden sorumlu olabilir (4).

Damar endoteli, vasküler tonusun düzenlenmesi, tromboz, hemostaz, damar permeabilitesi ve hücre adezyonu gibi birçok fonksiyona sahiptir. Nitrik oksit, prostasiklin, C-tip natriüretik peptit gibi vasodilatör maddelerin dışında, endotelin-1, anjiyotensin-2 ve tromboksan A2 gibi vazokonstriktör maddeler salgılar (5). Endotel disfonksiyonunun veya daha doğrusu endotel

aktivasyonunun, aterogenez için başlangıç basamağı olduğu ve aynı zamanda ateroskleroza katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Kronik inflamasyon ve oksidatif strese bağlı olarak endotel disfonksiyonunun, kronik böbrek hastalığının erken ve önemli bir bulgusu olduğu düşünülmektedir (3).

Birçok inflamatuvar sitokin, vasküler inflamasyona ve bunun sonucu olarak kardiyovasküler hastalıklara yol açan aterosklerotik sürecin en erken basamağı olan endotel disfonksiyonuna neden olur. YKL-40, akut ve kronik inflamasyonda ve endotel disfonksiyonunda rol alan bir glikoproteindir (6). Damar düz kas hücrelerinden, sinoviyal hücrelerden ve eklem kondrositlerinden, aktive makrofaj ve nörofillerden, kanser hücrelerinden sentezlendiği gösterilmiştir (7-9). Diferansiasyonun geç aşamasındaki makrofajlar, YKL-40 için ana kaynaktır (10). Aktive makrofajlar, aterosklerotik lezyon gelişiminin erken safhasında YKL-40 salgırlar (11). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, yüksek YKL-40 düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (12). Ayrıca serum YKL-40 düzeyi, kardiyovasküler hastalık gelişimi için büyük risk teşkil eden tip 1 ve tip 2 diyabette ve hipertansiyonda diğer faktörlerden bağımsız olarak yüksek bulunmuştur (13, 14). Diyabette ve hipertansiyonda, albuminüri derecesi ile YKL-40 düzeyleri arasında korelasyon olduğu saptanmış, inflamasyonun ve endotel disfonksiyonunun bir göstergesi olduğu kabul edilmiştir (15).

Kronik böbrek hastaları, serebrovasküler olay, iskemik kalp hastalığı ve diğer kardiyovasküler hastalıklar için yüksek risk altındadır. İnflamasyon ve endotel disfonksiyonunun bu riske katkısı yüksektir. Bu çalışmada amaç, kronik

böbrek hastalığı olan bireylerdeki kardiyovasküler olayların patogeneğinde, önemli bir role sahip olan endotel disfonksiyonu ve yeni bir proinflatuar belirteç olan YKL-40 düzeyi ile arasındaki ilişkiyi göstermektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbreğin yapısını ve fonksiyonunu etkileyen heterojen hastalıklar için kullanılan genel bir terimdir (16). Kronik böbrek hastalığı, National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF K/DOQI) kılavuzuna göre glomeruler filtrasyon hızı (GFH) gözönüne alınmaksızın, en az 3 aydır olan böbrek hasarının, patolojik, biyokimyasal veya radyolojik olarak gösterilmesi veya böbrek hasarı gözönüne alınmaksızın, GFH'nın 3 aydan daha uzun süreli olarak 60 mL/dk/1.73m^2 'den az olması olarak tanımlanır (17). Üç aydan daha uzun süre GFH 60 mL/dk/1.73m^2 'nin altında olan kişiler, böbrek hasarı gösterilmese bile, KBH olarak kabul edilir; çünkü, bu düzeyde bir azalma, böbrek fonksiyonunun en az %50'sinin kaybı anlamına gelmektedir (17). Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ise böbrek fonksiyonlarının ilerleyici ve geri dönüşümsüz olarak kaybı ile giden ve hayatı devam ettirmek için renal replasman tedavilerinin (RRT) gerekli olduğu klinik durumdur (17).

2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi

Kronik böbrek hastalığının erken evresi genellikle asemptomatik olduğu için, toplumdaki gerçek insidans ve prevalansını tahmin etmek güçtür. Prevalans tahminleri, GFH hesaplamasında veya böbrek hasarı tanımında kullanılan yöntemlerdeki kısıtlılıklar nedeni ile ön yargılı olabilir (16). Amerika'da 1999-

2006 yılları arasında, tahmini GFH ve albuminüri temel alınarak yapılan prevalans çalışmasında, KBH sıklığının %11,5 olduğu, bunun %4,8' inin evre 1-2 ve %6,7' sinin evre 3-5 KBH olduğu gösterilmiştir. Hastaların %47'sinin 70 yaşından büyük olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, yaşla beraber glomeruler filtrasyon hızındaki düşme ve diyabet, hipertansiyon gibi hastalıkların prevalansındaki artış ile ilişkilendirilmiştir (18).

Kronik böbrek hastalığı (KBH) bir halk sağlığı problemi olup, tüm dünyada hem insidansı, hem de prevalansı giderek artmaktadır. Ülkemizde yapılmış olan CREDIT çalışmasına göre, toplumumuzdaki KBH prevalansı %15,7, GFH < 60 ml/dk/1.73m² olanların oranı %5,1 saptanmıştır. (Evrelere göre bakıldığında evre 1; %5,43, evre 2; %5,15, evre 3; %4,6, evre 4; %0,27 ve evre 5; %0,15 saptanmıştır). Diğer bir deyişle yetişkin her 6 kişiden birinde KBH saptanırken, yetişkin her 20 kişiden birinde kritik düzeyde KBH vardır (19). Bu orana paralel olarak RRT (hemodiyaliz, periton diyaliz veya transplantasyon) gören hasta sayısı da giderek artmaktadır.

2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri

KBH'da evreleme konusunda net kriterler ilk defa 2002 yılında, NKF K/DOQI çalışma grubu tarafından oluşturulmuştur. KBH'da hastalığın evresi, böbrek fonksiyon kaybının düzeyine göre belirlenmektedir. Tek başına serum kreatinin düzeyi, azalmış böbrek fonksiyonunun belirlenmesinde yetersiz kalmaktadır. National Kidney Foundation (NKF) tarafından önerilen ve Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) çalışma grubunun geliştirdiği

formül, renal fonksiyon bozukluğunun düzeyini sadece serum kreatinine göre hesaplayan Cockcroft ve Gault formüllerine göre daha doğru olarak göstermektedir (20). K/DOQI sınıflamasında, GFH'na göre hastalar 5 evreye ayrılmaktadır (17). Normal veya artmış GFH olup ($GFH > 90 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$) renal hasar bulguları olanlar, evre-1; böbrek fonksiyonunda hafif azalma ve renal hasar bulguları olanlar ($GFH 60 - 89 \text{ mL/dk/1.73m}^2$) evre-2; orta derecede azalma ($GFH 30-59 \text{ mL/dk/1.73m}^2$) evre-3; ciddi azalma ($GFH 15-29 \text{ mL/dk/1.73m}^2$) evre-4 olarak tanımlanır. Evre-5, $GFH 15 \text{ mL/dk/1.73m}^2$ 'den az olan hastaları kapsamaktadır. Her ne kadar, bu grup tarafından belirlenen eşik değerler, pratikte sık kullanılıp, hastalarda tedavinin düzenlenmesi ve kılavuzların uygulanması açısından kolaylık sağlasa da; izole mikroalbuminüri olan ve yaşa bağlı bozulmuş böbrek fonksiyonu olan hastaların sınıflandırılmasında sınırlılıkları vardır (21). 2008 yılında, National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE), KDOQI sınıflamasında evre 3 KBH'yı 3 A ve 3 B şeklinde ikiye bölerek modifiye etmiştir. Evre 3 A; tahmini $GFH 45-59 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ arasında olanlar, evre 3 B; tahmini $GFH 30-44 \text{ mL/dk/ 1.73 m}^2$ arasında olanlar kabul edilmiştir. Aynı zamanda proteinüri olan hastalar için son ek olarak *P* eklenmesi önerilmiştir (22). NICE tarafından yapılan bu sınıflamada, $GFH 60-45 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ arasında olması veya $45 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ 'in altında olması arasında prognostik açıdan fark olduğu gösterilmiş, aynı zamanda, anlamlı derecede proteinüri olup olmamasının da prognoz açısından önemli olduğu vurgulanmıştır (22).

Tablo 1. Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri

KBH evresi	Tanım
Evre 1	Normal veya artmış GFH>90 ml/dk/1.73m ² ; böbrek hasar bulgularıyla (mikroalbuminüri, proteinüri, hematüri gibi idrar anormallikleri ve/veya radyolojik ya da histolojik hasar bulguları) birlikte
Evre 2	Böbrek hasar bulguları ile hafif derecede GFH azalması GFH 89-60 ml/dk/1.73 m ²
Evre 3	GFH 59-30 ml/dk/1.73m ²
3A	GFH 59-45 ml/dk/1.73m ²
3B	GFH 44-30 ml/dk/1.73m ²
Evre 4	GFH 29-15 ml/dk/1.73m ²
Evre 5	GFH<15 ml/dk/1.73m ² ,

2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığı Patofizyolojisi

Kronik böbrek hastalığının patofizyolojisinde iki hasar mekanizması rol alır. Birincisi, altta yatan nedene yönelik renal hasarın başlangıç mekanizmalarıdır (böbreğin genetik anormallikleri, bazı glomerulonefrit türlerindeki immün kompleks depolanması ve inflamasyon, renal tübül ve intertisyuma zarar veren bazı toksinlere maruziyet). İkincisi, altta yatan başlangıç renal hasar mekanizmasından bağımsız olarak, kalan canlı nefronlarda hipertrofi ve hiperfiltrasyon ile gelişen ilerleyici renal hasardır. Nefron sayısındaki azalmaya vazoaktif hormonlar, sitokinler ve büyüme faktörleri aracılık etmektedir. Sonuç olarak kompensatuar hipertrofi ve hiperfiltrasyon gibi kısa vadeli adaptasyon mekanizmaları, endotel hasarı ve glomerullerde skleroz ile ilişkilidir. Renin- anjiotensin aksının intrarenal artan aktivitesinin, transforming growth factor β (TGF- β) uyarısı ile başlangıçta hiperfiltrasyona, sonrasında da hipertrofiye ve skleroza katkıda bulunduğu görülmektedir. Bu süreç renal kütledeki azalmanın, neden yıllar içinde renal fonksiyonlarda progresif azalmaya yol açtığını açıklamaktadır (23).

2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığı Progresyonunda Etkili Faktörler

Kronik böbrek hastalığının progresyonunda bazı değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri rol oynamaktadır (24).

2.1.4.1. Değiştirilemez risk faktörleri:

2.1.4.1.1. Yaş

Kronik böbrek hastalığının prognozunda yaş önemli bir risk faktördür. Yaşlı hastalarda renal hasarla beraber, GFH düşüşü daha hızlı olmaktadır. Kronik böbrek hastalığı olmayan bireyler ile yapılan uzun süreli çalışmalarda, yaşla birlikte GFH’da düşüş gözlemlenirken, nefron kaybının normal yaşlanmanın bir parçası olduğu düşünülmüştür (25). Bununla birlikte başka bir çalışmada ise, bireylerin üçte birinden fazlasında yaşlanmayla birlikte GFH’da düşüş saptanmamıştır. Yaşa bağlı olarak renal hasardaki ilerlemenin altta yatan ateroskleroz veya kardiyovasküler hastalığa bağlı olduğu düşünülebilir (26).

2.1.4.1.2. Cinsiyet

Cinsiyet kronik böbrek hastalığı gelişmesi ve ilerlemesinde bir diğer önemli risk faktörüdür. United States Renal Data System (USRDS)’nin yıllık veri raporuna göre, tüm nedenlere bağlı SDBY’ nin kadınlara oranla erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Kronik böbrek hastalığı ile ilgili yapılan birçok çalışma ve metaanalizde, KBH progresyonunun kadınlarda erkeklere kıyasla daha yavaş olduğu gösterilmiştir (27).

2.1.4.1.3. Irk

Amerika Birleşik Devletleri'nde, KBH progresyonunun Afrikan Amerikalılarda beyaz ırka göre daha hızlı olduğu; diyabetik ve hipertansif KBH prevalansının da, Afrika ve hispanik kökenli Amerikalılarda daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bunun ırk ve genetik faktörlerin yanı sıra, yaşam tarzı, tuz tüketimi, hipertansiyona artmış duyarlılık, çevresel ve sosyoekonomik farklılıklara da bağlı olduğu düşünülmektedir (28).

2.1.4.1.4. Genetik

Yapılan birçok çalışmada, KBH ve SDBY'de genetik faktörlerin önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Teknolojik gelişmelerle beraber, KBH'dan sorumlu yeni genlerin ortaya çıkarılması muhtemeldir. Bazı major histocompatibility complex (MHC) genleri ve KBH progresyonu arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir. PKD1 genotipine sahip polistik böbrek hastalarında, prognozun diğer hastalara oranla daha kötü olduğu tespit edilmiştir. Renal skar gelişiminde sorumlu tutulan bazı genlere (RAAS kodlayan genler gibi) ait polimorfizmler, KBH progresyonunda sorumlu görülmektedir. Afrikan Amerikalılarda, diyabete bağlı olmayan SDBY, 10. kromozom uzun kolu üzerindeki 21 polimorfik gen bölgesini kapsayan alanın varlığıyla ilişkilendirilmiştir. Yine Afrikan Amerikalılarında, MYH9 lokusundaki genetik varyasyonlar veya APOL1 genindeki sekans varyasyonları fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) ve hipertansif nefropatiye bağlı SDBY sıklığında artışı açıklamaktadır (29).

2.1.4.2. Değiştirilebilir risk faktörleri

2.1.4.2.1. Diyabetes mellitus

Son 25 yılda yapılan pek çok gözlemsel ve randomize kontrollü çalışmada tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda, sıkı kan şekeri kontrolünün diyabetik nefropati gibi diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının ilerlemesini yavaşlattığına dair kanıtlar ortaya konmuştur (30, 31).

2.1.4.2.2. Proteinüri

Birçok çalışmada, diyabetik ve nondiyabetik glomeruler hastalıkta veya nonglomeruler böbrek hastalığında, ağır proteinürinin progresyonu hızlandırdığı gösterilmiştir (32). Bunun yanı sıra, proteinürinin diyet ve renin anjiotensin sistem (RAS) blokajı ile azaltılması, progresyon açısından daha iyi sonuçların alınmasını sağlamaktadır (33).

Genel popülasyonda üriner albümin atılım hızı ile kardiovasküler hastalık varlığı ve ciddiyeti arasında diğer faktörlerden bağımsız olarak anlamlı bir ilişki vardır (34). Albuminüri birçok çalışma ile altta yatan ateroskleroz, yaygın damar sertliği ve uygunsuz damar yenilenmesi ile ilişkili bulunmuştur (35, 36).

Böbrek hastalığında mikroalbuminürinin çeşitli ve karmaşık patofizyolojik mekanizmalar ile olduğu düşünölmektedir (37). Ayrıca mikroalbuminüri endotel geçirgenliğinde artış ve endotel disfonksiyonu ile de ilişkilendirilmektedir (38). Mikroalbuminüri ve GFH düşüşü bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık (KVH) ile ilişkili bulunmuştur (39). RAS blokajı ile mikroalbuminürinin azaltılmasının, kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı bilinmektedir (40).

Kronik böbrek hastalığı, KVH eşdeğeri olarak kabul edilmektedir. Kardiyovasküler hastalık gelişme riski, orta ve ciddi kronik böbrek hastalığı olan grupta en yüksektir (41). Buna ek olarak KVH, kalp yetmezliği ve renal arter aterosklerozuna neden olarak böbrek perfüzyonunu azaltır. Bu hemodinamik değişikliklere bağlı gelişen iskemik nefropati, kronik böbrek hastalığı başlangıcında ve progresyonunda önemli bir faktördür (26).

Sistemik hipertansiyon, albuminüri ve kardiyovasküler hastalık arasındaki bağlantılar, kronik böbrek hastalığında renin anjiyotensin sisteminden etkilenebilir (42). Sonuç olarak, RAS inhibisyonunu hedefleyen müdahalelerin kronik böbrek hastalığı progresyonunu yavaşlatmada son derece etkili olduğu kanıtlanmıştır.

2.1.4.2.3. Hipertansiyon

Sistemik hipertansiyon, kronik böbrek hastalığının önemli bir nedeni ve sonucudur. Amerika Birleşik Devletleri'nde ve ülkemizde SDBY'nin diyabetten sonra ikinci en sık nedenidir. Bazı deneysel ve epidemiyolojik çalışmalarda, kontrolsüz hipertansiyonun KBH progresyonuna önemli katkı sağladığı gösterilmiştir. Sistemik hipertansiyonun glomerüler kapiller yatağa iletiminin, glomeruler hipertansiyona ve glomerulosklerozun progresyonuna neden olduğuna inanılmaktadır (29).

2.1.4.2.4. Obezite

Obezite ve metabolik sendromda, KBH riskinin ve progresyon hızının artmış olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Genel popülasyon

alışmalarından elde edilen verilere gore, vucut ağırlığındaki azalma ile albuminuride gerileme olduğu gösterilmiştir (43).

2.1.4.2.5. Dislipidemi

Dislipidemi glomeruloskleroza ve tubulointerstisyel fibrozise katkıda bulunabilir. Birçok çalışmada, diyabetik ve nondiyabetik nefropatilerde dislipideminin KBH progresyonunu hızlandıran bir risk faktörü olduğu doğrulanmıştır (17).

2.1.4.2.6. Ters Epidemiyoloji

Son dönem böbrek yetmezlikli (SDBY) hastalarda, kardiyovasküler mortalite riski son derece yüksektir (44). Son yıllardaki epidemiyolojik çalışmalar, diyaliz hastalarında, bazı geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin, mortalite ile ters dönmüş bir ilişkide bulunduğunu ve özellikle düşük vücut kitle indeksi (VKİ), düşük tansiyon veya düşük kolesterol düzeylerinin yüksek mortaliteyi de beraberinde getirdiğini göstermiştir (45). Ters epidemiyoloji (reverse epidemiology) terimi bu durumu tanımlamak için kullanılmıştır (46).

2.1.4.2.7. Sigara

Sigara kullanımının, albuminüri düzeyleri ve KBH progresyonunda artışa neden olduğu bildirilmektedir. Sigaranın böbrek hasarına yol açmasının muhtemel mekanizmaları; hipertansiyon, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, endotel hasarı ve potansiyel olarak direkt tübüler toksisitesidir (47).

2.1.4.2.8. Hiperürisemi

Hiperürisemi de sistemik hipertansiyon, KBH ve KVH ile ilişkili bulunmuştur (48). Hiperürisemi, hipertansiyona yol açabilir ve özellikle RAAS stimülasyonuna bağlı olarak renal hasara yol açabilir.

KBH progresyonu ile ilişkili diğer risk faktörleri:

- Alkol
- Ağrı kesiciler ve nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİDs)
- Kurşun ve diğer ağır metal maruziyeti

2.2. Kronik Böbrek Hastalığında Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Kronik böbrek hastalığı, özellikle SDBY olanların yaşam süreleri kısaltmıştır. Bu hastaların büyük çoğunluğunda erken ölümlerden, inme, miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıklar sorumlu tutulmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2006 yılında diyaliz hastalarında, tüm nedenlere bağlı mortalite 1000 hasta yılında 221 ölüm olarak bulunmuştur. Bunların %41'i kardiyak nedenlere atfedilmiştir (49). Düşük GFH ve proteinüri, tüm nedenlere ve kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite ve morbidite için güçlü ve bağımsız bir belirleyicidir (2, 50, 51). Kronik böbrek hastalarında, kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltmak için en etkili yol, ciddi KBH gelişmeden önce kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik önlem alınarak tedaviye başlanmasıdır. KBH'da KVH risk faktörleri, geleneksel ve geleneksel olmayan (üremi ile ilişkili yeni risk faktörleri) olarak iki ana grupta toplanır. Bunlar tablo 2 de belirtilmiştir.

Tablo 2. Kronik Böbrek Hastalığında Kardiyovasküler Risk Faktörleri
(Comprehensive Clinical Nephrology'den modifiye edilerek alınmıştır)

Geleneksel risk faktörleri	Üremi ilişkili risk faktörleri	Yeni risk faktörleri
Sol ventrikül hipertrofisi	Anemi	Endotel disfonksiyonu
Yaş, cins, sigara	Fosfor retansiyonu	Sempatik aktivasyon
Dislipidemi	Hiperparatiroidi	İnflamasyon
Hipertansiyon	Vasküler kalsifikasyon	Malnütrisyon
Diabetes mellitus	Üremik toksinler	Oksidatif stres
Sedanter yaşam	Hiperhomosisteinemi	AGEs üretimi
İnsülin direnci	Volüm yükü	

2.3. Endotel Disfonksiyonu

Endotel, damar duvarı ve kan akışı arasında bulunan fiziksel bir bariyerdir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, endotelin sadece basit bir yarı geçirgen yapı olmadığı, aynı zamanda; birçok otokrin, parakrin ve endokrin fonksiyonları olduğu gösterilmiştir. Endotel, vasküler tonusu, trombosit aktivitesini ve lökosit adezyonunu düzenler. Nitrik oksit (NO) ve diğer düzenleyici faktörleri üreterek anjiogeneze rol alır (52). Endotel stabil durumdayken antikoagulan, anti-adheziv ve vazodilatör özelliklere sahiptir. Aktive durumda ise, prokoagulan, pro-adheziv ve vazokonstriktördür (53). Risk faktörleri, NO biyoyararlılığını azaltır ve ateroskleroza öncü olan proinflamatuvar mekanizmalara neden olur (54). Endotel disfonksiyonu; kardiyovasküler risk faktörleri ve hastalık progresyonu ile ilişkilidir (55-58).

Endotel disfonksiyonu terimi ilk olarak, asetilkolin, bradikinin gibi belli uyarıcılara karşı yetersiz endotel bağımlı vazodilatasyon şeklinde tanımlanmıştır (5). Vazodilatatör ajanlara, özellikle de nitrik okside karşı duyarlılığın azalması

ve/veya endotel aracılı kontraktıl faktörlere karşı duyarlılığın artması ile karakterizedir (59). Günümüzde proinflatuar ve protrombotik durumları da kapsayan daha geniş bir endotel disfonksiyonu tanımını kullanılmaktadır (60).

Endotel fonksiyonu üç farklı yöntem ile değeriendirilebilir:

1. Damar duvarının morfolojik ve mekanik özelliklerinin ölçümü, (*örneğin*; karotis intima media kalınlığı ölçümü)
2. Endotel belirteçlerinin ölçümü, (*örneğin*; von Willebrand faktör (vWF), plasminojen aktivatör inhibitör kompleks, trombomodulin adezyon molekülleri, nitrik oksit)
3. Dolaşımın belirli bölgelerinden, endotel bağımlı vasküler tonusun ölçümü (*örneğin*; Akım aracılı dilatasyon (flow mediated dilatation, FMD)), (61).

İnvaziv vazomotor teknikler, endotel bağımlı damar genişlemesinin değeriendirilmesi için altın standart olarak kabul edilir. Uygulamada yaşanan zorluklar nedeni ile pratikte kullanımı sınırlıdır. Günümüzde endotel fonksiyonu incelenmesi için, yüksek çözünürlüklü ultrasonografi ile brakial arter akım aracılı dilatasyon (FMD) ölçümü uygulanabilir bir yöntem olarak öne çıkmaktadır (62-65).

Anderson ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bir çalışmada, koroner arterlerde asetil kolin enjeksiyonuna endotel bağımlı vazomotor cevapla, brakial arterden yapılan FMD ölçümleri ilişkili bulunmuştur (66).

Akım aracılı dilatasyon, artmış akım ve gerilme stresine maruz kalındığında damardaki genişlemeyi yansıtan endotel bağımlı bir işlemdir. Bu

fizyolojik yanıt ilk kez Schretzenmayer tarafından tanımlanmıştır. Azalmış veya yetersiz akım ilişkili dilatasyon endotel disfonksiyonunu yansıtmaktadır.

Periferal arterde artmış kan akımına bağlı geçici olarak artan gerilme stresi damarda reaktif hiperemiye neden olmaktadır. Reaktif hiperemi, üst ekstremitelerde kan akımı, kan basıncı manşeti yardımı ile engellenip, sonrasında manşet basıncı düşürülerek kan akımı tekrar sağlanmasıyla oluşturulabilir. Reaktif hiperemi, damar duvarında stresi artırarak vazoaaktif mediatörlerin salınımına ve akım ilişkili vazodilatasyona neden olmaktadır.

2.3.1. Kronik Böbrek Hastalığında Endotel Disfonksiyonu

Endotel hücre tabakası, kan ve çevresindeki doku arasında moleküler trafiğin düzenlenmesinde görevlidir. Endotel bütünlüğü, vasomotor tonusun sağlanması ve geçirgenliğin sağlanması gibi birçok vasküler fonksiyon açısından önemli role sahiptir. Hipertansiyon gibi kardiyovasküler risk faktörleri, endotel disfonksiyonuna hatta, endotelin parçalanması ile küçük damarların kaybolmasına yol açar ve doku hipoksisine neden olur. Kronik böbrek hastalarında, renal medulladaki kapiller sistemi etkileyen endotel hasarının ilerleyici böbrek hastalığına giden süreçte temel rol aldığı düşünülmektedir (67).

Endotel hücre hasarı; tromboz, böbrek yetmezliği ve aterosklerozla değişmez bir şekilde ilişkilidir. Kronik böbrek hastalarında, hızlanmış aterosklerozdan endotel hasarı sorumlu tutulmaktadır. Geleneksel risk faktörleri, KBH'daki yüksek KVB prevalans ve insidansını açıklamak için yeterli değildir. Bu nedenle endotel disfonksiyonu, oksidatif stress, insulin direnci gibi diğer

geleneksel olmayan risk faktörleri giderek daha fazla üzerinde tartışılan konular olmuştur (68).

Bir yandan kronik böbrek hastalığı, yaygın aterotrombozun bir parçasıyken, diğer yandan böbrek fonksiyonlarındaki bozukluk, aterojenik ortamın yaratılmasından sorumludur. Vazotoksik maddeler ve/veya metabolik değişiklikler, artmış oksidatif strese veya subklinik (düşük dereceli) inflamatuvar duruma yol açabilir. Renal klirenste azalmanın dolaylı yada dolaysız olarak inflamasyona katılması nedeni ile tüm inflamatuvar yanıtlar artmaktadır. Örnek olarak, renal fonksiyonu olmayan hayvanlarda, renal fonksiyonu normal olanlara göre, proinflamatuvar sitokinlerin, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α)'nın ve interlökin-1 (IL-1)'in yarı ömürleri uzamıştır (68-70). İnsanlarda da serum C-reaktif protein (CRP), IL-6 gibi proinflamatuvar parametrelerin kreatinin klirensi ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (71, 72). Bu tür proinflamatuvar değişikliklerin, endotel disfonksiyonu ile sonuçlandığı düşünülmektedir. IL-1 ve TNF- α düzeylerinde artışın yanı sıra, üremik toksin retansiyonu, hiperlipidemi ve hipertansiyon da endotel hasarına yol açmaktadır (73-75).

Endotel hasarı, NO biyoyararlanımının azaldığı, platelet ve lökositlerin adezyonunun arttığı, endotel bağımlı vazodilatasyonun yetersiz olduğu bir klinik durumdur. Bu durum, aterogenez oluşumu için varsayılan ilk adımdır. Ayrıca endotel hücrelerinin, okside düşük dansiteli lipoprotein (ox-LDL) ile in vitro ortamda maruziyetinin, endotel hücre hasar belirtici olan, vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), interselüler adezyon molekülü- 1 (ICAM-1), selektinler ve vWF salınmasına yol açtığı gösterilmiştir (76). Oksidatif stres, oksidan

bileşikleri aşırı üretimi ve yetersiz savunma mekanizmaları arasındaki dengesizlikten kaynaklanan doku hasarı olarak tanımlanır (77). Bir çok çalışma, oksidatif stresin belirteçleri ve renal fonksiyon arasındaki ters korelasyonu ortaya koymuştur (78, 79). Oksidatif stress ve endojen NO sentez inhibitörü olan asimetrik dimetilarginin (ADMA) düzeylerinde artışın, endotel disfonksiyonu için yeni risk faktörleri olduğu saptanmıştır (80). ADMA düzeylerindeki artış KBH' da intima-media kalınlığında artma ve kardiyovasküler olaylarda artış ile ilişkili bulunmuştur (81). Ayrıca, Ravani ve arkadaşları yüksek ADMA düzeyinin, KBH ilerlemesi için güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (82). Bu nedenle ADMA kan düzeylerinin azaltılmasının KBH'lı hastalarda hastalık progresyonunu azaltacağı düşünülmektedir (83, 84)

Kardiyovasküler tıpta odak haline gelen diğer bir molekül de eritropoetindir (EPO). Son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalar, EPO'nun hematopoetik sistem üzerine etkisinin yanı sıra endotel bütünlüğünü ve fonksiyonunu koruduğunu ve damar koruyucu etkilerinin olduğunu göstermiştir. EPO, vasküler seyrelmeye ve hipoksiye bağlı böbrek doku hasarını ve KBH progresyonunu da önleyebilmektedir. Rekombinant human EPO (rHuEPO) ve darbopoetin alfa, eritropoeze yol açmadığı dozlarda bile endotelial progenitor hücrelerin sayısına ve fonksiyonelliği üzerine etkilere sahiptirler (85, 86).

Kemik iliğinden kaynaklanan endotel progenitor hücreler (EPC), ateroskleroza karşı endojen vasküler onarım sistemi oluşturmaktadırlar. 1997'de Asahara ve arkadaşları, ilk kez dolaşımda endotel hücrelerine farklılaşabilen hücrelerin varlığını göstermiştir (87). Bu hücreler endotel hücre yüzey belirteci,

vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) reseptörü, endotelial nitrik oksit sentetaz mRNA ifade eder ve stimülasyona bağlı NO üretirler. Kardiyovasküler hastalık öyküsü ve endotel disfonksiyonu belirteçleri, diyabetik ve hipertansif hastalarda düşük EPC seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (88-90).

2.3.2. Kronik Böbrek Hastalığında İnflamasyon

Diyalize giren ve girmeyen kronik böbrek hastalarında, CRP, IL-6, TNF- α gibi proinflamatuar sitokinlerin dolaşımdaki düzeyleri artmıştır (91). KBH'da inflamasyon düzeyi, rezidü renal fonksiyon, coğrafi ve genetik farklılıklar, diyaliz tedavisi, komorbiditeler gibi birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir (91). SDBY hastalarında, düşük dereceli inflamasyonun artan sıklığının nedeni olarak üremi ve diyaliz ile ilişkili nedenler sorumlu tutulmaktadır. Üremi ile ilişkili nedenler; sitokinlerin klirensinde azalma, oksidatif stres, ileri glikozillenmiş son ürünlerin birikimi, enfeksiyöz komplikasyonlar olarak sıralanabilir. Diyaliz ilişkili nedenler ise; membran biyouyumsuzluğu, kateter enfeksiyonları, endotoksin maruziyeti gibi faktörlerdir. SDBY'de tüm bu faktörler inflamasyon sıklığını etkilemekte ve makrofajlardan IL-1, IL-6, TNF-alfa, interferon gama sentezini aktive ederek inflammatuar yanıtı stimule etmektedir (92). Bozulmuş immün yanıt ve sürekli immün stimülasyonla beraber sitokin dengesindeki değişim, SDBY'de gelişen düşük dereceli inflamasyonda önemli role sahiptir (92).

2.3.3. Endotel Disfonksiyonu Ve İnflamasyon

Vasküler homeostazis, endotelden salınan gevşeme ve kasılma etkisi bulunan faktörler arasındaki denge ile devam ettirilmektedir. İnflamasyon ve kardiovasküler risk faktörleri ile bu dengenin bozulması, damarları aterom oluşumuna duyarlı hale getirmektedir. Aterom oluşumunun tüm aşamalarında, endotel ve inflamatuvar mediatörler temel bir rol almaktadır (93-96).

Endotelyal disfonksiyon, nitrik oksit üretiminde bozulma ve endotel-kaynaklı, gevşeme ve kasılma faktörlerinde dengesizliği ifade etmektedir. Nitrik oksit, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi ile arjininin, NO ve L-citruline dönüştürülmesi ile elde edilmektedir (97). Nitrik oksit, vasküler tonusun ve vazodilatasyonun ayarlanmasında en önemli rolü oynamaktadır. Ateroskleroz gelişimi ile koroner arterlerde endotel-bağımlı vazodilatasyon bozulmakta, paradoksal vazokonstriksiyon ve myokardial perfüzyonun azalması ile beraber myokardial iskemi gelişmektedir. Endotel disfonksiyonu, aterosklerozisin yapısal değişikliklerinden oldukça önce oluşur ve gelecekteki kardiovasküler olayları öngörmeye yardım eden bağımsız bir faktördür (98, 99). Nitrik oksit aynı zamanda; vasküler hasar, inflamasyon ve trombozise karşı da koruyucu etkiler göstermektedir. Nitrik oksit, bu etkilerini, lökositlerin endotele adezyonunu inhibe ederek, vasküler düz kas hücrelerini nonproliferatif konumda tutarak ve platelet agregasyonunu sınırlayarak gerçekleştirmektedir (100, 101). Diyabet, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi kardiovasküler risk faktörleri, endotelin koruyucu fonksiyonunu bozmaktadır. Hiperkolesterolemi ile gelişen endotel hasarı nedeni ile, lökositlerin adezyonuna dirençli olan endotel tabakasına

lökositler bağlanabilmektedir (94). Okside düşük dansite lipoprotein (ox-LDL), NO'nun hücre içi konsantrasyonunu ve etkilerini azaltmaktadır (102). Angiotensin II, reaktif oksijen radikallerinin (ROS) üretimine, proinflatuar sitokinler olan IL-6 ve monosit kemeotaktan protein-1 (MCP-1) ekspresyonlarının artmasına ve endotel hücrelerinde VCAM-1'in artmasına neden olmaktadır (103-105). C-reaktif protein (CRP) düzeyindeki artış; NO üretimini baskılayarak ve biyoaktivitesini azaltarak endotelial disfonksiyona neden olabilmektedir (106). İnflatuar mekanizmalara bağlı oluşan bu endotelial değişiklikler, aterosklerotik lezyonların başlangıcında ve ilerlemesinde ilk basamağı oluşturmaktadır.

Endotelial hücrelerde, inflammatuar değişikliklere bağlı olarak VCAM-1, ICAM-1 ve selektinler gibi moleküllerin düzeylerinde artış olması, monositlerin endotel adezyonunu artırmaktadır. Endotel hücrelere tutunan monositler, arteria intimaya girdiklerinde makrofajlara dönüşmektedirler. Makrofajlarda bulunan çöpçü reseptörler, modifiye edilmiş lipoproteinlerin içeri alınmasında rol oynamaktadır (107). Lipoprotein partiküllerinin içe alınması ile, lipid yüklü makrofajlar veya köpük hücreleri olarak adlandırılan erken aterosklerotik lezyonlar oluşmaktadır. Köpük hücreleri, çöpçü reseptör sayılarında artışa, lökosit adezyonu için kemotaktik uyarının devamına ve proinflatuar sitokinlerde artışa neden olur. Makrofajların yanı sıra ateroskleroz oluşumunda T hücreleri, dendritik hücreler ve mast hücreleri de rol oynamaktadır. T hücreleri VCAM-1 gibi adezyon moleküllerine bağlanarak arteryal intima içine girmekte ve ox-LDL ile karşılaşarak aktive olmaktadır. Aktive T hücreleri ile makrofajlar arasındaki CD40/CD40L bağlanması ile, doku faktörünün, matriks metalloproteinazların ve

proinflatuar sitokinlerin düzeylerinde artış olmakta ve bu da inflamatuvar cevabın devamına neden olmaktadır (107, 108).

2.4. YKL-40

YKL-40, akut ve kronik inflamasyonla ilişkili olduğu düşünölen yeni bir inflamatuvar belirteçtir. İsmi, N- terminal aminoasitleri, tirozin (Y), lizin (K), lösin (L), ve moleküler ağırlığı 40kDa'dan alan, kitin bağlayıcı bir proteindir (8, 109). Aynı zamanda human cartilage glycoprotein 39 (HCgp39) ya da chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1) isimleri ile de bilinmektedir (110, 111). İnsan YKL-40 için CHI3L1 geni kromozom 1q31-q32'de bulunmaktadır (112). Damar düz kas hücrelerinden (VSMCs) (8) bol miktarda salgılanmakta olup, sinoviyal hücrelerden, artiküler kondrositlerden, aktive nötrofillerden (113), kanser hücrelerinden (9) de salındığı gösterilmiştir. Diferansiasyonun son aşamasındaki makrofajlar, YKL-40 için majör kaynaktır(10). Aterosklerotik lezyon oluşumunun erken safhasındaki aktive makrofajlardan yüksek oranlarda YKL-40 ekspresyonu yapıldığı gösterilmiştir (11).

Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında, koroner arter hastalığı olanlarda, sağlıklı kontrollere göre YKL-40 düzeyleri yüksek bulunmuştur (114-117). Hemodiyaliz (HD) ve periton diyalizi (PD) hastalarında yapılan bir diğer çalışmada da sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek serum YKL-40 düzeyleri tespit edilmiştir (118).

YKL-40'ın fizyolojik etkileri ve etki mekanizmaları konusundaki bilgiler hala yetersizdir. İmmunhistokimyasal çalışmalar, özellikle, yüksek derecede

hücresel aktivitesi olan çeşitli normal insan dokularının, fazla miktarda YKL-40 ekspresyonuna sahip olduğunu göstermiştir (119, 120).

2.4.1.Ykl-40 Ve Endotel Disfonksiyonu

Yapılan invitro çalışmalarda vasküler sürece ve inflamatuvar durumlara katılımı nedeni ile, YKL-40'ın endotel disfonksiyonunda ve aterosklerozda da rol oynayabileceği gösterilmiştir. Endotel disfonksiyonunda, artan YKL-40 düzeyleri, endotel hasarına bir cevap olarak hücre göçü, yeniden yapılanma ve doku remodelling süreçleri ile yakın ilişki içerisinde (109, 121, 122).

İnvitro çalışmalar, YKL-40'ın kemotaksis, hücre bağlanması, yayılması ve vasküler endotelyal hücre göçünü ve ekzojen sinyallere yanıt olarak, düz kas hücrelerinin intima tabakasına doğru göçünü sağladığını göstermektedir. Bu da YKL-40'ın aterosklerotik plak oluşumundaki rolünü desteklemektedir (122). YKL-40, aynı zamanda, hücre içi tübüler dallanma oluşumunu sağlayarak, vasküler endotelyal hücre morfolojisini modüle eder. Bu durum, YKL-40'ın vasküler düz kas hücrelerinde göçü ve reorganizasyonu stimule ederek anjiogeneze rol aldığını göstermektedir (122). Bu in vitro çalışmalar, aterosklerotik plaklardaki, insan düz kas hücrelerinde YKL-40'ın in vivo protein ekspresyonunu gösteren immunhistokimyasal çalışmalar ile desteklenmiştir (123).

Aterosklerotik plaklarda, makrofajların farklı alt birimlerinde YKL-40 mRNA ekspresyonunda artış olmaktadır. Özellikle aterosklerotik plağı daha derin infiltre eden makrofajlarda YKL-40 mRNA ekspresyonu daha fazla olmaktadır. Makrofajlarda en yüksek YKL-40 mRNA ekspresyonu, aterosklerozun erken

safhasında görülmektedir (11). Aterosklerotik plak oluşumunda, monositlerin lipit yüklü makrofajlara dönüşümünde YKL-40'ın rolü olduğu düşünülmektedir (124).

2.4.2. YKL-40 Ve İnflamasyon

YKL-40, aktive makrofaj ve nötrofillerden, damar düz kas hücrelerinden, kanser hücrelerinden, eklem kondrositlerinden sekrete edilir ve hsCRP gibi tek bir hastalığa özgü inflamatuvar belirteç değildir (111, 121, 125-129). Klinikte, inflamatuvar süreçle karakterize hastalıklarda, YKL-40 düzeylerindeki artış, ekstraselüler remodelling ve fibrozis gelişimine neden olmaktadır (125). YKL-40'ın kesin işlevi bilinmemekle birlikte, hücre çoğalması, farklılaşması ve inflamasyonda rolü bulunmaktadır. Aynı zamanda apoptozise karşı koruyucu rolü de bulunmaktadır (130, 131).

YKL-40 bağ doku hücreleri (fibroblast, kondrosit ve sinoviyal hücre) için büyüme faktörüdür ve bağ doku hücrelerinde artan hücre proliferasyonuna neden olan bir sinyal akışı başlatır. Bu durum YKL-40'ın doku fibrozisine yol açan patolojik koşullarda önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (130).

YKL-40 aynı zamanda diferansiye vasküler düz kas hücrelerinden(VSMCs) salınır ve vasküler hücreler için adezyon ve göç faktörüdür (121-123). YKL-40 ve VSMCs arasındaki yakın ilişkiye ek olarak, bazı çalışmalarda hücre dışı matrikste olan değişimlerin YKL-40 sentezi ile ilişki içinde olduğu gösterilmiştir (125). YKL-40, vasküler endotelyal hücre morfolojisini hücre içindeki dallanan tübül formasyonunu etkileyerek değiştirir.

Bu durum, YKL-40'ın vasküler endotelyal hücre göçünü ve reorganizasyonunu sağlayarak anjiyogenezde rol aldığını düşündürmektedir (122).

YKL-40, doku yenilenmesi sırasında hücre dışı matriksi koruyarak, potansiyel bir antikatabolik protein görevi de yapabilmektedir (123, 131).

Bu çalışmada amaç, kronik böbrek hastalığı olan bireylerdeki kardiyovasküler olayların patogenezinde önemli bir role sahip olan endotel disfonksiyonu ve yeni bir proinflamatuvar belirteç olan YKL-40 düzeyi ile arasındaki ilişkiyi göstermektir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma kesitsel olarak planlanmıştır. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (No: B.30.2.GÜN.0.20/5847- 14/9/2012). Çalışma için finansal destek Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği tarafından sağlanmıştır.

3.1. Hastalar

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bölümü Hemodiyaliz Ünitesi'nde diyaliz programında olan 29 hemodiyaliz hastası, Eylül 2012-Nisan 2013 tarihleri arasında Nefroloji polikliniğine başvurmuş 101 kronik böbrek hastası ve İç Hastalıkları polikliniklerine başvurmuş 38 adet sağlıklı kontrol grubu dahil edildi.

Hastaların MDRD formülüne göre tahmini GFH hesaplanarak evreleri belirlendi. GFH 60-89 ml/dk/1.73m² arasında ve renal hasar bulgusu olanlar evre 2, 30-59 ml/dk/1.73m² arasında olanlar evre 3, 15-29 ml/dk/1.73m² arasında olanlar evre 4 KBH olarak belirlendi. HD grubu hastalarının tahmini GFH< 15 ml/dk/1.73m² olup, hepsini en az 3 aydır, haftada 3 kez, 4' er saat sistemik bikarbonatlı hemodiyaliz uygulanan son dönem böbrek yetmezliği hastaları oluşturmaktaydı.

Kontrol grubu diyabeti, hipertansiyonu, geçirilmiş kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan ve böbrek fonksiyonları normal olan 38 sağlıklı gönüllüden oluşmaktaydı. Hastalar ve kontroller araştırmayla ilgili olarak

bilgilendirildi ve yazılı imzalı onam formu alındı. Hastalar gönüllülük esasına uygun olarak çalışmaya dahil edildi. 18 yaşından küçük ve 75 yaşından büyük olanlar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya geçirilmiş bypass cerrahisi, aktif enfeksiyonu, gebelik durumu ya da malignite tanısı olan hastalar kabul edilmedi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Bunun yanı sıra, eşlik eden hastalıklar açısından diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar ile sigara kullanımları sorgulandı.

Çalışmaya katılan hastaların en az 10 dakika istirahat sonrası oturur pozisyonda kan basınçları ölçüldü ve kan basıncı 140/90 mmHg üzerindeki hastalar ve/veya antihipertansif kullanan hastalar hipertansif olarak kabul edildi. Serum total kolestrolü >200mg/dl ve/veya trigliseridi >150mg/dl ve/veya lipid düşürücü ilaç kullanan hastalar hiperlipidemik olarak kabul edildi.

Hastaların boy ve kilo ölçümleri yapıldı. Kilo(Kg) /Boy(m) ² formülü ile vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Tüm hastaların ayrıntılı fizik muayenesi yapıldı.

3.2. Laboratuvar İncelemeleri

Çalışmaya alınan hastaların rutin tam kan parametreleri, açlık kan şekeri, BUN, kreatinin, ürik asit, albümin, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, total kolesterol, hemoglobin, CRP düzeyleri hastane dosya ve bilgisayar sisteminden temin edildi. Çalışılan serum örneklerinden artan numunelerle YKL-40 düzeyleri çalışıldı.

3.2.1. Laboratuarda YKL-40 Düzeylerinin Belirlenmesi

Hasta ve kontrollerden kan örnekleri en az 8 saat açlığı takiben alındı. Hemodiyaliz hastalarından, hemodiyaliz seansı öncesinde kan alındı. YKL- 40 için antikoagülan içermeyen tüpe alınan kan, 15 dakika 1000 Gy’ de çevrilerek serumlarına ayrıştırıldıktan sonra, tümü birlikte çalıştırılmak üzere -80°C’ de saklandı. YKL-40 ELİSA kiti, CUSABIO firmasından temin edildi ve üretici firmanın ön gördüğü prosedüre uygun bir şekilde ölçümler gerçekleştirildi. YKL-40 düzeyi kantitatif sandviç enzim immüno analiz prensibine dayalı olarak ölçüldü. Öngörülen inkübasyon süresi sonunda reaksiyon durduruldu ve 450nm dalga boyunda okuma gerçekleştirildi. Sonuçlar ng/ml olarak rapor edildi.

3.3. FMD Ölçümü

Endotel disfonksiyonu ölçümleri sağ kolda veya fistül olmayan kolda brakial arterdeki akım aracılı dilatasyonun değerlendirmesi ile yapıldı. Brakial arter ultrasonografi incelemeleri, VIVID 7 (Vingmed-General Electric, Horten, Norway) ultrasonografi cihazı kullanılarak 5-13 MHz ‘lineer transducer’ ile yapıldı. İşlem sessiz ve 22-25°C sıcaklığındaki bir odada en az 6 saatlik bir açlığı takiben yapıldı. İşlemden 12 saat önce alkollü veya kafeinli içeceklerin alımı yasaklandı. Hastalar sırt üstü rahat bir pozisyonda yatırıldı. Transducer dirseğin 4-5 cm üzerinde sağ brakial arter trasesi üzerine konularak, arter seyri boyunca en iyi görüntünün alındığı bölgede görüntülendi. Brakial arterden yapılan bu ölçümler EKG monitörizasyonuna göre diyastol sonunda 3 ardışık ölçüm şeklinde alındı. Ortalamaları alınarak çap olarak kaydedildi. Bazal brakial arter çapı ve

akım hızı kaydedildikten sonra tansiyon aletinin manşeti kola bağlandı. Manşet sistolik kan basıncının 50 mmHg üzeri basınçta şişirilerek 5 dakika boyunca bu basınçta tutuldu. Sonra manşet aniden indirildi ve 45 saniye sonra ölçümler tekrarlandı (hiperemik cevap). Reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan akım aracılı dilatasyon (FMD) aşağıdaki formül ile hesaplandı.

$$\text{FMD (\%)} = [(\text{hiperemik akım sonrası brakial arter çapı} - \text{bazal brakial arter çapı}) \times 100] / \text{Bazal brakial arter çapı}$$

3.4. İstatiksel Yöntemler

Çalışmamızda istatistiksel analizler ‘SPSS for Windows Version 17’ programı kullanılarak gerçekleştirildi. Kategorize veri tipindeki değişkenler (kalitatif) için sıklıklar ve sayısal veri tipindeki (kantitatif) değişkenler için normal dağılıma uygun ise ortalamalar $\pm$ standart sapma, normal dağılıma uygun değil ise ortanca (min-max) değerleri belirtildi. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Değişkenler normal dağılıma uymadığı için non parametrik testler kullanıldı. Alt grup analizlerinin değerlendirilmesinde değişkenler kategorik ise ki-kare testi, numerik ise bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya kronik hemodiyaliz programında, yaş ortalamaları $48,14 \pm 14,52$ olan 29 hasta, evre 2-3-4 kronik böbrek hastalığı bulunan yaş ortalamaları $53,10 \pm 11,50$ olan 101 hasta ve yaş ortalaması $49,39 \pm 11,76$ olan 38 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Hasta grubunda 57 kadın (%43,8), 73 erkek (%56,2), kontrol grubunda ise 19 kadın (%50), 19 erkek (%50) çalışmaya alınmıştır. Aktif sigara içenler kontrol grubunda 4 (%10,5), KBH grubunda 16 (%16,2), HD grubunda 8 (%27,6) hasta olarak saptanmıştır. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). KBH olanlarda 29 hasta evre-2 (%28,7), 49 hasta evre-3 (%48,5), 23 hasta evre-4 (%22,8) grubundaydı. KBH ve HD hasta gruplarında eşlik eden hastalıklar (DM, HT, KVH) açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). Tüm gruplar arasında hiperlipidemi, VKİ, sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) ve ortalama arter basıncı (OAB) parametreleri açısından anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0,05$). VKİ değerleri, kontrol grubunda $26,69 \pm 3,67$ kg/m², KBH grubunda $28,90 \pm 4,75$ kg/m², HD grubunda $24,57 \pm 4,50$ kg/m² olarak saptanmış olup; kontrol grubunda KBH grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p = 0,008$). HD grubu VKİ değeri ise, hem KBH hem de kontrol gruplarına göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0,001$, $p = 0,009$). Hastaların demografik özellikleri Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Grupların demografik özellikleri

Değişkenler		Kontrol (n,%) (n=38)	KBH (n,%) (n=101)	HD (n,%) (n=29)	P
Yaş (yıl)		49,39±11,76	53,10±11,50	48,14±14,52	0,053
Cins	Kadın	19 (%50)	47 (%46,5)	10 (%34,5)	0,413
	Erkek	19 (%50)	54 (%53,5)	19 (%65,5)	
VKİ (kg/m ²)		26,69±3,67	28,90±4,75	24,57±4,50	<0,001
KVH	Var	-	18 (%17,8)	3 (%10,3)	0,406*
	Yok		83 (%82,2)	26 (%89,7)	
DM	Var	-	42 (%41,6)	7 (%24,1)	0,136**
	Yok		59 (%58,4)	22 (%75,9)	
HT	Var	-	88 (%87,1)	21 (%72,4)	0,083*
	Yok		13 (%12,9)	8 (%27,6)	
HPL	Var	14 (%38,9)	73 (%72,3)	18 (%62,1)	0,002
	Yok	22 (%61,1)	28 (%27,7)	11 (%37,9)	
Sigara	Var	4 (%10,5)	16 (%16,2)***	8 (%27,6)	0,174
	Yok	34 (%89,5)	83 (%83,8)	21 (%72,4)	
HD süresi (ay)				66±49,03	

*Fisher'in kesin ki-kare testi uygulanmıştır

**Yate's düzeltilmeli ki-kare testi uygulanmıştır.

*** n=99

KBH grubunda primer hastalık etyolojisi açısından ilk sırayı diyabetes mellitus (DM) alırken (%28,7), HD grubunda primer etyolojide en sık neden hipertansiyon (HT) olarak saptanmıştır (%27,6). Hastaların primer etyolojilerine göre dağılımları Tablo 4'te belirtilmiştir.

Tablo 4. Hasta gruplarının primer etyolojiye göre dağılımları

Primer Etyoloji (n=130)	KBH (n,%) (n=101)	HD (n,%) (n=29)
HT	25 (%24,8)	8 (%27,6)
DM	29 (%28,7)	5 (%17,2)
Glomerülonefrit	12 (%11,9)	7 (%24,1)
Kr. Piyelonefrit	7 (%6,9)	3 (%10,3)
Diğer (Taş, VUR, PKBH, vs...)	18 (%17,8)	4 (%13,8)
Bilinmeyen	10 (%9,9)	2 (%6,9)

KBH grubunda anjiotensin converting enzim inhibitörü/ anjiotensin reseptör blokörü (ACEi/ARB), diüretik ve antihiperlipidemik ilaç kullanımı, HD hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla bulunmuştur. ($p<0,05$) Hastaların antihipertansif ve antihiperlipidemik kullanım oranları tablo 5’te belirtilmiştir.

Tablo 5. Hasta gruplarının antihipertansif ve antilipidemik ilaç kullanımları

İlaç kullanımı		KBH(n,%) (n=101)	HD(n,%) (n=29)	p
ACEi/ARB	Var	60 (%59,4)	4 (%13,8)	<0,001**
	Yok	41 (%40,6)	25 (%86,2)	
Beta blk	Var	35 (%34,7)	4 (%13,8)	0,053**
	Yok	66 (%65,3)	25 (%86,2)	
Ca Kanal blk	Var	36 (%35,6)	5 (%17,2)	0,098**
	Yok	65 (%64,4)	24 (%82,8)	
Alfa blk	Var	8 (%7,9)	1 (%3,4)	0,68*
	Yok	93 (%92,1)	28 (%96,6)	
Diüretik	Var	37 (%36,6)	4 (%13,8)	0,035**
	Yok	64 (%63,4)	25 (%86,2)	
Antilipidemik	Var	32 (%31,7)	2 (%6,9)	0,015**
	Yok	69 (%68,3)	27 (%93,1)	

*Fisher’in kesin ki-kare testi uygulanmıştır.

**Yate’s düzeltilmeli ki-kare testi uygulanmıştır.

Hasta gruplarının laboratuvar analizleri incelendiğinde; hemoglobin değerleri üç grup birlikte değerlendirildiğinde anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,001$). Yapılan ikili grup analizlerinde KBH ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık görülmezken, HD grubunda, hemoglobin değerleri her iki gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,001$, $p<0,001$). Ürik asit değerleri, kontrol grubunda, KBH ve HD gruplarına göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,001$, $p<0,001$). Lipit parametreleri değerlendirildiğinde; total kolesterol dışında diğer parametreler (LDL, HDL, Trigliserit) açısından üç grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. HDL değerleri HD grubunda, KBH ve kontrol gruplarına göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,002$, $p<0,001$). Trigliserit (TG) düzeyleri kontrol grubunda, KBH ve HD gruplarına göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p=0,001$, $p=0,002$). KBH ve HD grubu arasında TG düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,966$). CRP değerleri kontrol grubunda $3,18\pm2,39$ mg/dl KBH grubunda $7,13\pm8,74$ mg/dl HD grubunda $10,25\pm16,60$ mg/dl olarak saptanmıştır ($p=0,002$). Alt grup analizlerinde kontrol grubunda, KBH ve HD grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p<0,001$, $p=0,023$).

Hastaların albümin düzeyleri açısından da 3 grup arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. İkili alt grup analizlerinde kontrol-KBH grupları arasında albümin düzeyi açısından anlamlı farklılık olmadığı ($p=0,244$), HD grubunda kontrol ve KBH grubuna kıyasla albümin düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,001$, $p<0,001$). Kontrol, KBH ve HD grupları için ortalama BUN düzeyleri sırasıyla $12,60\pm3,09$ mg/dl, $27,55\pm13,02$ mg/dl, $68,82\pm16,61$

mg/dl, ortalama kreatinin düzeyleri sırasıyla $0,71 \pm 0,14$ mg/dl, $1,58 \pm 0,69$ mg/dl, $8,7 \pm 2,27$ mg/dl olarak saptanmıştır ($p < 0,001$). Ortalama GFH kontrol grubunda $110,23 \pm 20,84$ ml/dk/ $1,73$ m², KBH grubunda $48,34 \pm 17,77$ ml/dk/ $1,73$ m², HD grubunda $7,16 \pm 2,15$ ml/dk/ $1,73$ m² saptanmıştır ($p < 0,001$).

YKL-40 düzeyi kontrol grubunda $31,73 \pm 21,12$ ng/ml, KBH grubunda $55,98 \pm 22,96$ ng/ml, HD grubunda $83,91 \pm 16,88$ ng/ml olarak saptanmış olup gruplar arasında ve alt grup analizlerinde anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0,001$).

Endotel disfonksiyonu belirteci olarak bakılan akım aracılı vasodilatasyon (FMD) yüzdeleri kontrol grubunda $\%13,24 \pm 6,34$, KBH grubunda $\%4,82 \pm 3,79$, HD grubunda $\%2,97 \pm 2,73$ olarak bulunmuştur. KBH ve HD grubunda FMD yüzdesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmış bulunmuştur ($p < 0,001, p < 0,001$). KBH ve HD grubu arasında yapılan alt grup analizinde de HD grubunda FMD ölçümü anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p = 0,015$). Tüm grupların karşılaştırmalı laboratuvar analizleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Grupların laboratuvar analizleri

Değişkenler	Kontrol		KBH		HD		P
	Ort±ss	Median (min-max)	Ort±ss	Median (min-max)	Ort±ss	Median (min-max)	
Yaş (yıl)	49,39 ±11,76	49,50 (30-75)	53,10 ±11,50	56 (20-70)	48,14 ±14,52	52 (21-67)	0,053
BMI (kg/m ²)	26,69 ±3,67	26,02 (20-34,4)	28,90 ±4,75	28,69 (18,19-44,6)	24,57 ±4,50	23,4 (18,3-38)	<0,001 ^a
SKB (mmHg)	118,94 ±10,6	120 (100-140)	130,94 ±17,92	130 (80-180)	123,96 ±24,03	120 (70-160)	<0,001 ^b
DKB (mmHg)	72,76 ±7,50	70 (60-85)	79,50 ±12,07	80 (50-100)	70,89 ±12,82	70 (40-90)	0,001 ^c
OAB (mmHg)	88,15 ±7,67	90 (73,3-100)	96,65 ±13,10	96,66 (66-126)	88,62 ±15,72	90 (50-113)	<0,001 ^b
Hb (g/dl)	14,00 ±1,24	13,55 (12-16,60)	13,33 ±1,96	13,2 (9-18)	11,05 ±1,35	11,2 (8,1-13,9)	<0,001 ^d
Alb (g/dl)	4,30 ±0,22	4,30 (3,90-4,80)	4,17 ±0,51	4,2 (1,7-4,9)	3,83 ±0,42	92 (67-241)	<0,001 ^d
Cre (mg/dl)	0,71 ±0,14	0,72 (0,46-0,98)	1,58 ±0,69	1,49 (0,75-4,50)	8,7 ±2,27	8,3 (3-14)	<0,001 ^a
BUN(mg/dl)	12,60 ±3,09	13 (6,80-20)	27,55 ±13,02	23 (13-73)	68,82 ±16,61	64 (42-104)	<0,001 ^a
Total Kolesterol (mg/dl)	199,00 ±27,95	199 (139-259)	195,73 ±51,88	197 (99-449)	174,76 ±39,10	182 (104-265)	0,053
LDL-Kolesterol (mg/dl)	121,17 ±21,25	115 (77-168)	119,80 ±44,33	116,5 (21-331)	103,31 ±38,77	97 (39-189)	0,031 ^c
HDL-Kolesterol (mg/dl)	48,54 ±9,42	48 (29-76)	42,89 ±11,10	41 (26-75)	36,29 ±9,26	36 (22-72)	<0,001 ^a
Trigliserit (mg/dl)	119,58 ±52,21	113 (40-223)	190,10 ±111,63	150 (52-569)	184,38 ±108,54	162 (70-559)	0,001 ^f
GFH (ml/dk/1,73m ²)	110,23 ±20,84	103,5 (70-169)	48,34 ±17,77	48 (15-88)	7,16 ±2,15	6,5 (4,3-14)	<0,001 ^a
CRP (mg/L)	3,18 ±2,39	2,5 (1-13)	7,13 ±8,74	4,85 (1-56)	10,25 ±16,60	3,65 (1-75)	0,002 ^b
FMD (%)	13,24 ±6,34	13,4 (3,0-26,7)	4,82 ±3,79	4 (-2-20)	2,97 ±2,73	2,29 (-1,7-8,6)	<0,001 ^a
YKL-40 (ng/ml)	31,73 ±21,12	27,2 (5,9-95,6)	55,98 ±22,96	53,7 (15,5-107,6)	83,91 ±16,88	83,6 (36,2-110,1)	<0,001 ^a

^a Her grup arasında farklı, ^b Kontrol ve KBH grubu arasında farklı, ^c Kontrol grubu ile KBH ve KBH ile HD grupları arasında farklı, ^d Kontrol HD ve KBH HD grupları arasında farklı, ^e Kontrol HD grubu arasında farklı, ^f Kontrol KBH ve kontrol HD grupları arasında farklı.

4.1. Korelasyon Analizleri

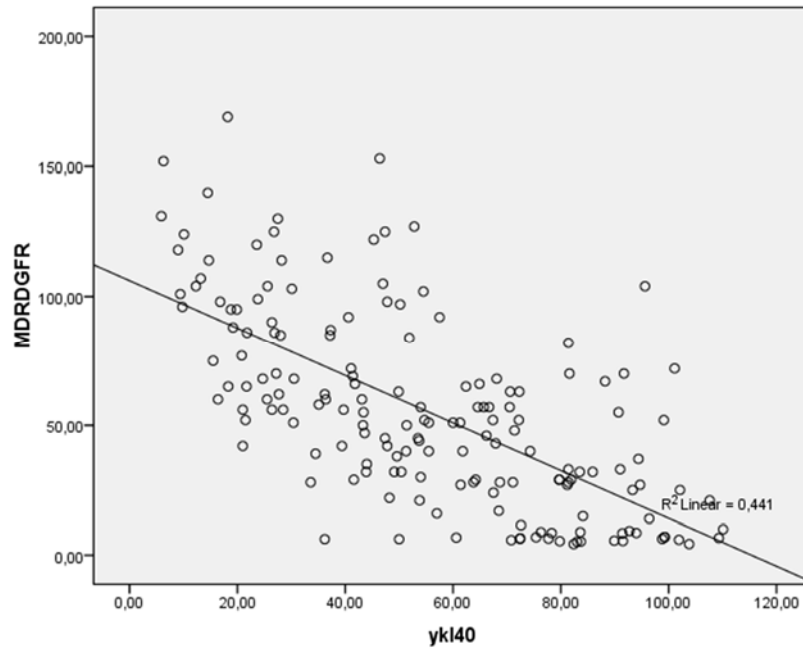
YKL-40 düzeyleri KBH ve HD grubunda kontrol grubuna göre, HD grubunda da KBH grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Yapılan korelasyon analizinde GFH ile istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde, güçlü korelasyonunun olduğu gösterilmiştir ($r=-0,674$, $p<0,001$). YKL-40 düzeyi ile, hemoglobin ($r=-0,478$, $p<0,001$), albümin ($r=-0,429$, $p<0,001$), HDL ($r=-0,366$, $p<0,001$) ve FMD ($r=-0,471$, $p<0,001$) düzeyleri arasında negatif yönlü normal güçte istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu dikkati çekmiştir. YKL-40 ile yaş ve ürik asit arasında zayıf pozitif korelasyon saptanırken (sırasıyla $r=0,174$, $p=0,024$ ve $r=0,214$ $p=0,006$), CRP ve TG düzeyleri normal pozitif, kreatinin ve BUN düzeyleri ile güçlü pozitif korelasyonun olduğu saptanmıştır (sırasıyla $r=0,358$ $p<0,001$, $r=0,320$ $p<0,001$, $r=0,610$ $p<0,001$, $r=0,661$ $p<0,001$).

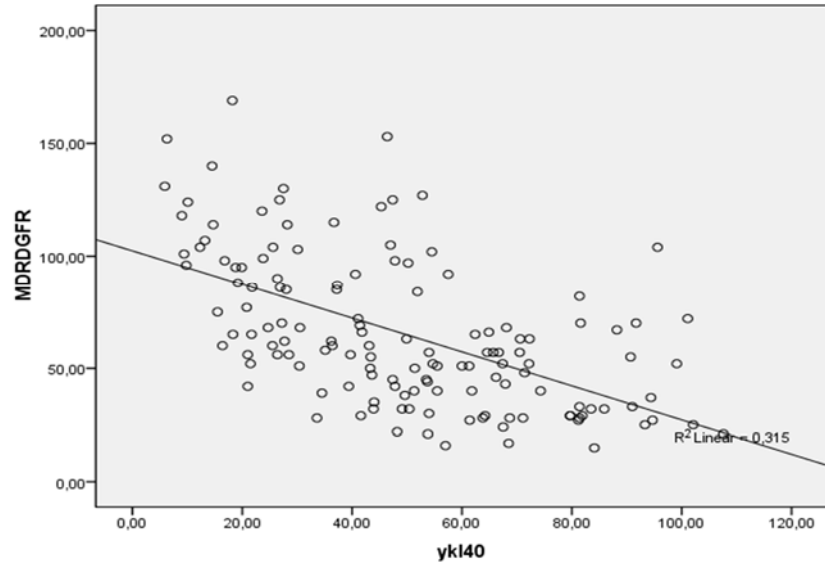
FMD ile GFH arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon saptanmıştır. ($r=0,597$ $p<0,001$). FMD ile CRP arasında ise zayıf ama istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ($r=-0,170$ $p=0,038$).

YKL-40 ve FMD ile VKİ arasındaki korelasyon anlamlı düzeyde değilken; CRP ile hemoglobin, albümin, HDL, FMD ve GFR arasında negatif yönlü korelasyon; CRP ile VKİ arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. CRP ile BUN, kreatinin, trigliserid, YKL-40, ürik asit arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü korelasyon bulunmuştur. Tüm grupların korelasyon analizi Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Korelasyon Analizleri

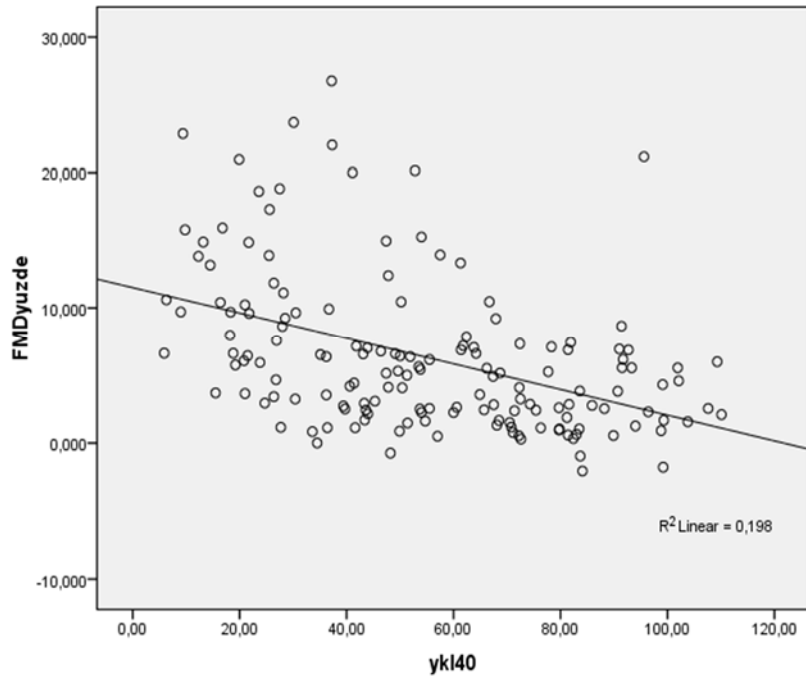
Değişkenler	YKL-40		FMD		CRP	
	r	p	r	p	r	p
Yaş	0,174	0,024	-0,045	0,575	0,150	0,059
VKİ	-0,038	0,623	-0,023	0,771	0,319	<0,001
Hb	-0,478	<0,001	0,291	<0,001	-0,197	0,013
Alb	-0,429	<0,001	0,266	0,001	-0,260	0,001
Cre	0,610	<0,001	-0,592	<0,001	0,173	0,028
TG	0,320	<0,001	-0,208	0,010	0,218	0,006
HDL	-0,366	<0,001	0,180	0,027	-0,204	0,011
GFH	-0,674	<0,001	0,597	<0,001	-0,212	0,007
YKL-40			-0,471	<0,001	0,358	<0,001
FMD	-0,471	<0,001			-0,170	0,038
CRP	0,358	<0,001	-0,170	0,038		
Ürik Asit	0,214	0,006	-0,258	0,001	0,226	0,004
BUN	0,661	<0,001	-0,609	<0,001	0,181	0,022

**Şekil 1.** YKL-40 GFH korelasyon grafiği ($p<0,001$, $r=-0,674$)

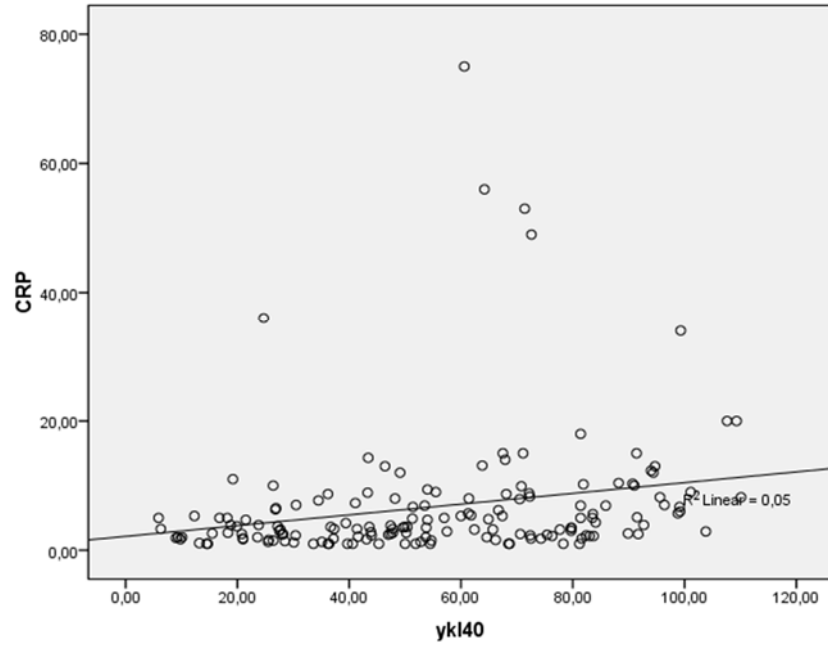


Şekil 2. HD hastaları dışlandıktan sonra YKL-40 GFH korelasyon grafiği ($p<0,001$, $r=-0,581$)

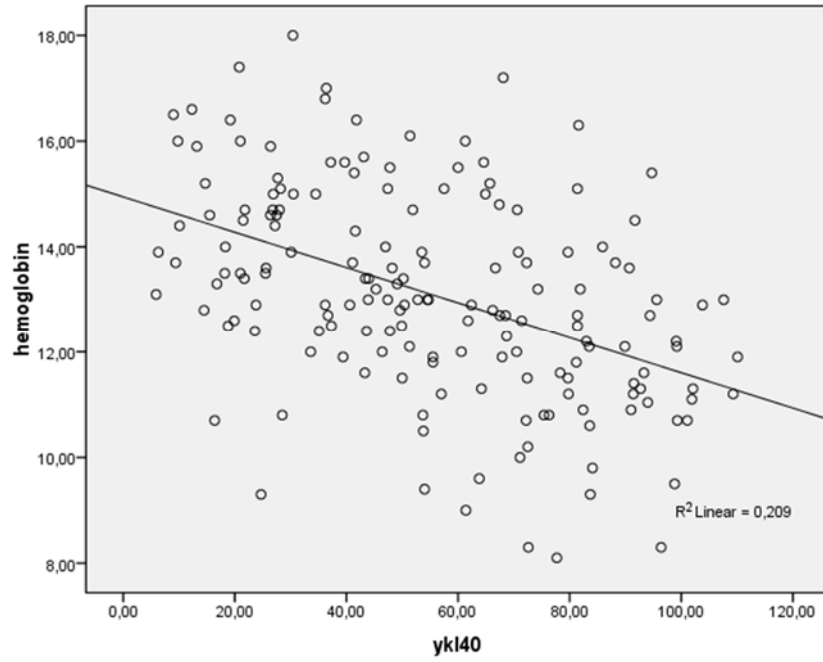
YKL-40 düzeyleri kronik böbrek hastalığı olanlarda GFH azamasıyla doğrusal bir ilişki içindeydi. GFH azaldıkça hastaların YKL-40 düzeyleri anlamlı artmaktaydı.



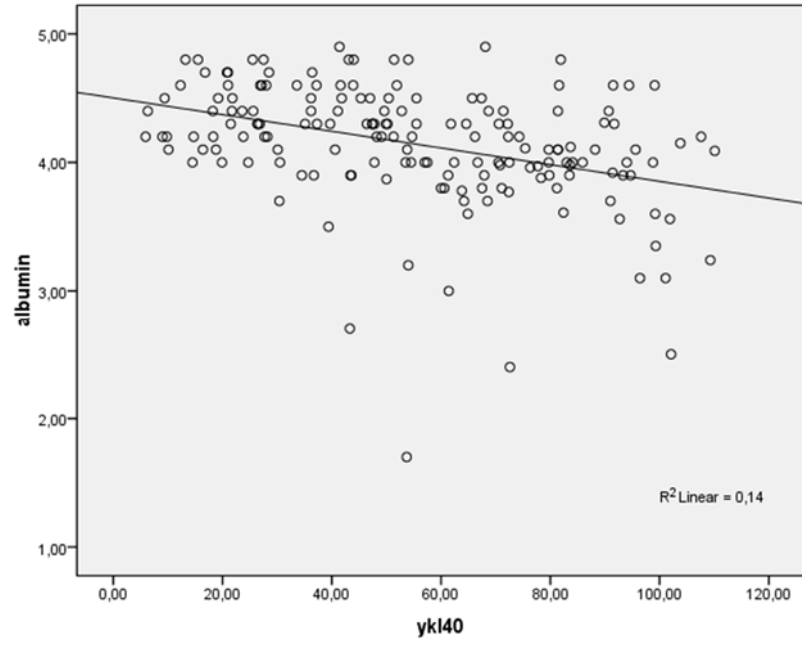
Şekil 3. YKL-40 FMD korelasyon grafiği ($p<0,001$, $r=-0,471$)



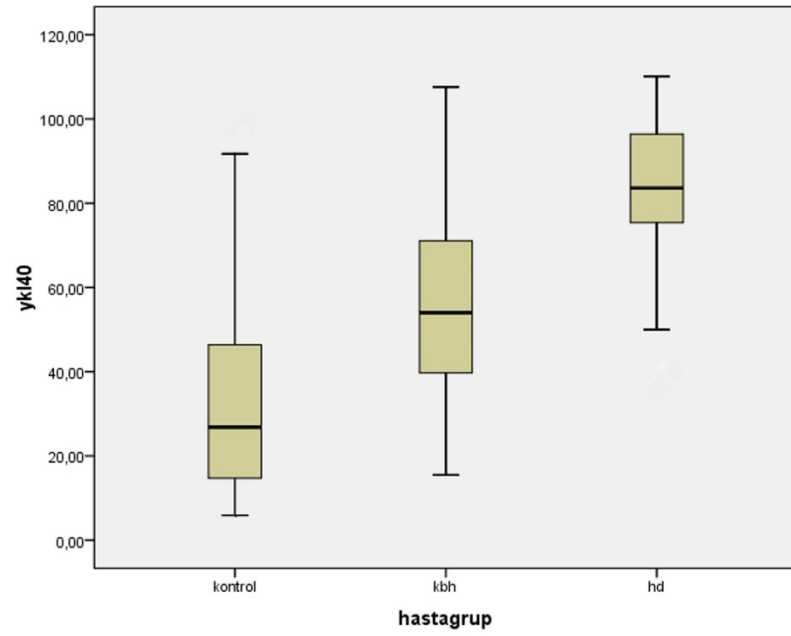
Şekil 4. YKL-40 CRP korelasyon grafiği ($p<0,001$, $r=0,358$)



Şekil 5. YKL-40 hemoglobin korelasyon grafiği ($p<0,001$, $r=-0,478$)



Şekil 6. YKL-40 albumin korelasyon grafiği ($p < 0,001$, $r = -0,429$)



Şekil 7. Hasta gruplarına göre YKL-40 düzeyleri Box-plot grafiği

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kronik böbrek hastalarında, kardiyovasküler hastalıklar mortalitenin en sık nedenidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kronik düşük dereceli inflamasyon ve endotel disfonksiyonunun KBH progresyonunu hızlandığı ve KVH riskini artırdığı gösterilmiştir (132). Bu çalışmanın amacı, endotel disfonksiyonunun göstergesi olan brakial arter akım aracılı dilatasyon ölçümleri ve yeni bir proinflamatuvar belirteç olan YKL-40 arasındaki ilişkiyi göstermektir.

Literatürde, kronik böbrek hastalarında serum YKL-40 düzeylerini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda, çalışmanın temel parametreleri olan akım aracılı dilatasyon ve serum YKL-40 ölçümleri açısından hemodiyaliz, KBH ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır.

Çalışmamızda YKL-40 düzeyleri, KBH ve HD grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda KBH evresi arttıkça ve GFH azaldıkça, YKL-40 düzeyinde de anlamlı artış olduğu görülmüştür. Rathcke ve arkadaşları, 149 tip 1 DM hastası üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında, YKL-40 düzeylerini GFR ile ilişkisiz bulmuşlardır. Aynı çalışmada, GFR'den bağımsız olarak albuminüri derecesi ile YKL-40 düzeyindeki artışı korele saptamışlardır. Bu durumu, YKL-40'ın, renal fonksiyon kaybı gelişmeden endotel disfonksiyonunun ve kronik düşük derece inflamasyonun erken bir belirteci olabileceği şeklinde yorumlamışlardır (14). Mygind ve arkadaşlarının YKL-40 düzeyinin mortalite üzerine prognostik önemini araştırdıkları bir diğer çalışmada,

artan YKL-40 düzeylerini GFR'deki azalma ile ilişkili bulmuşlardır (133). Okyay ve arkadaşları 43 hemodiyaliz, 38 periton diyalizi hastası ile yaptıkları çalışmada, kronik böbrek yetmezliği hastalarında, sağlıklı kontrollere göre YKL-40 düzeylerinin anlamlı olarak arttığını göstermişler ve bu durumu renal klerensteki azalma ile ilişkilendirmişlerdir (118). Tatar ve arkadaşları, 110 renal transplant alıcısında proteinüri düzeyleri ve YKL-40 düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. YKL-40 düzeylerini, proteinüri düzeyi ve CRP değerleri ile pozitif yönde korele bulurken, GFR ve serum albumini ile ters korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (134).

YKL-40, enfeksiyöz süreçlerde rol alan ve kronik inflamasyona katılan birçok hücre tarafından sekrete edilmesi nedeni ile, bir akut faz proteini olarak kabul edilmiştir (8, 135-137). Bizim çalışmamızda, YKL-40 düzeyi ile CRP arasında pozitif yönlü korelasyon, önemli bir negatif akut faz reaktanı olan albumin ile ters yönlü korelasyon saptanmıştır. YKL-40 düzeyleri çalışmamızda incelenen inflamatuvar belirteçlerle ilişkili bulunmuştur. Bu durum YKL-40'ın KBH olanlarda yükselen diğer proinflamatuvar belirteçler ile de ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Önceki çalışmalarda YKL-40 düzeylerinin diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olduğu gösterilmiştir (14, 137, 138). Çalışmamızda YKL-40 düzeyleri diyabetik hasta grubunda, non-diyabetik hasta grubuna göre daha yüksek saptanmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

($58,7 \pm 21,4$ ve $53,9 \pm 29$, $p=0,28$) Bu durum çalışmamızdaki hasta sayısının az olmasına bağlanabilir.

J.H.Lee ve arkadaşları, GFH açısından fark bulunmayan, 75 diyabetik hasta ve 22 non-diyabetik kontrol grubu üzerinde yapmış oldukları çalışmada, plazma ve idrar YKL-40 düzeyleri ve diyabetik nefropati ilişkisini araştırmışlardır. Çalışmalarında, plazma YKL-40 düzeylerinin albuminüri ile orantılı bir şekilde arttığını göstermişlerdir. Aynı zamanda, YKL-40 düzeyini, tip-2 DM hastalarında erken evre diyabetik nefropatide ($GFR > 60 \text{ ml/dk/1,73m}^2$) albuminüri için bağımsız bir risk faktörü olarak bulmuşlardır. İdrar YKL-40 düzeyinin, sadece makroalbuminürik hastalarda anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir. Bu durumu açıklayabilecek iki mekanizma üzerinde durmuşlardır. İlki, tübüler hasara bağlı YKL-40 reabsorbsiyonunda azalma ile YKL-40'ın idrar atılımının artması, diğeri ise makroalbuminürik hastalarda gelişen lokal inflamatuvar duruma bağlı renal YKL-40 üretiminin artmasıdır (139). Persson ve arkadaşları, 290 Tip-2 DM hastasında yapmış oldukları çalışmada, serum YKL-40 düzeylerinin albuminüri düzeyleri ile korele olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda bu hastaların 17 yıllık takiplerinde bazal YKL-40 düzeyi yüksek olan grupta tüm nedenlere bağlı ve KVH ilişkili mortalitenin daha fazla olduğunu saptamışlardır (13).

Çalışmamızda serum YKL-40 düzeylerinin GFH ile olan negatif korelasyonu, YKL-40'ın renal klerensindeki azalma ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Son dönem renal yetmezliği olan hastalar dışlandıktan sonra da, YKL-40 ve GFR arasındaki güçlü negatif yönlü korelasyonun devam ettiği

görülmüştür. Bu durum, renal replasman tedavisi almayan hasta grubunda da kronik böbrek hasarına bağlı kronik düşük dereceli inflamasyonun mevcut olması ile ilişkilendirilebilir. YKL-40 düzeylerinin CRP ile pozitif korelasyon, serum albumin değerleri ile negatif korelasyon göstermesi ve KBH olanlarda, YKL-40 düzeylerinin artmış olması, KBH'daki proinflamatuvar sürecin bir sonucu olarak değerlendirilebilir.

Literatürde yaş ve YKL-40 düzeyi ilişkisi ile ilgili farklı veriler mevcuttur. Bojensen ve arkadaşlarının 3130 sağlıklı katılımcı üzerinde yapmış oldukları çalışmada yaş ve YKL-40 düzeylerinin pozitif yönde korele olduğunu göstermişlerdir (140). Ayrıca cinsiyetler arasında YKL-40 düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulmamışlardır. Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile uyumlu olarak, YKL-40 düzeyi ile yaş arasında pozitif yönlü zayıf korelasyon izlenmiştir ayrıca YKL-40 düzeyleri ile cinsiyet arasında anlamlı bir bağ gösterilememiştir. Yaşla YKL-40 arasındaki pozitif yönlü korelasyon, GFH'ndaki her on yılda 10ml/dk/1,73m² azalma ile ilişkilendirilebilir. Ancak yaşlanmanın kronik düşük dereceli bir inflamatuvar süreç olduğu ve yaşlanma ile beraber, proinflamatuvar sitokinlerde belirgin bir artış olduğu da önceki çalışmalarda gösterilmiştir (141, 142). Hatta bu durumu ifade etmek için literatürde 'inflammaging' terimi kullanılmaktadır (142). YKL-40'ın da proinflamatuvar bir belirteç olduğu düşünülürse, yaşla birlikte YKL-40 düzeylerindeki artışın bu durumla ilişkilendirilebileceği düşünülebilir.

YKL-40 düzeyleri sigara içen ve içmeyen gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu durum literatürdeki kısıtlı çalışmadan farklı bir

sonuçtur. Sakazaki ve arkadaşlarının, 28 aktif sigara içicisi, 45 kronik obstruktif akciğer hastası (KOA) ve 30 sigara içmeyen hasta grupları arasında YKL-40 düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmalarında; sigara içen ve KOA gruplarında serum YKL-40 düzeylerini, sigara içmeyen gruba göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (143). Matsuura ve arkadaşları tarafından yapılan bir hayvan çalışmasında, aktif sigara dumanı maruziyeti bulunan farelerin, oda havasına maruz kalan farelere göre, bronkoalveolar lavaj örneklerinde YKL-40 düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (144). Sigaranın, çeşitli kimyasal ve oksidatif uyarılarla kronik inflamasyona neden olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (145). Sigara içenlerde, sigara sayısı arttıkça CRP düzeylerinin de arttığı gösterilmiştir (146). Buradan yola çıkarak bizim çalışmamızda da, sigara içiciliği ve proinflatuar bir belirteç olan YKL-40 düzeyleri arasında bir ilişki olabileceği düşünülebilir. Ancak çalışmamızda, YKL-40 düzeyleri sigara içen ve içmeyen gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu durum, çalışmamıza dahil edilen hastaların daha öncesine ait sigara içicilik durumlarının değerlendirme dışı tutulması ve hasta sayısının azlığı ile açıklanabilir.

Çalışmamızda YKL-40 düzeyi, BUN, kreatin, TG, ürik asit düzeyleri ile pozitif yönde korele; hemoglobin ve HDL düzeyleri ile negatif yönde korele olarak bulunmuştur. Bir inflammatuar parametre olarak YKL-40, kronik hastalık anemisinin de tetikleyicisi olabilir. Çalışmamızda YKL-40 düzeyleri ve hemoglobin değerleri arasında görülen negatif yönlü korelasyon bu durumla ilişkilendirilebilir.

Erken evre kronik böbrek hastalığında, kardiyovasküler risk artışına neden olan mekanizmalar klasik Framingham risk faktörlerine ek olarak; sistemik inflamasyon, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonunu içermektedir (147). Diyaliz hastalarında inflamasyon ve vasküler hasarın mortalite ve morbidite üzerine etkisini araştıran birçok çalışma olmasına rağmen (148-150); erken dönem kronik böbrek hastalarında bu konuda yapılmış olan çalışmalar sınırlıdır. Akım aracılı dilatasyon yöntemi (FMD) ile değerlendirilen endotel disfonksiyonu progresif böbrek hasarı, kardiyovasküler hastalık, anemi, inflamasyon ve oksidatif stresle ilişkili bulunmuştur (151-153).

Bizim çalışmamızda, FMD ölçümleri KBH ve HD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. GFR ile FMD ölçümleri arasında pozitif yönde güçlü korelasyon tespit edilmiştir. Bu da literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur. Kronik böbrek hastalığında kronik düşük derece inflamasyona bağlı olarak gelişen endotel disfonksiyonu, FMD ölçümlerinde azalmaya neden olmuş olabilir. FMD ölçümleri erkek kadın hasta grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Yaşla FMD arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamızda FMD ölçümleri CRP ve YKL-40 düzeyleri ile negatif korelasyon göstermiştir. Bu da bize, bu hastalarda var olan kronik inflamasyonun endotel disfonksiyonu ile ilişkisini; endotel disfonksiyonuna inflamasyonun katkısını gösterir niteliktedir.

Kronik böbrek hastalarında kardiyovasküler mortalite ve morbidite belirgin olarak artmıştır. Ayrıca aterosklerotik hastalık riski genel popülasyona göre 10-20 kat artış göstermektedir (154, 155). Endotel hasarı, ateroskleroz

başlangıcında önemli bir role sahiptir ve daha önce yapılmış çalışmalar KBH'nda endotel disfonksiyonu olduğunu göstermektedir (156). Endotel hasarına bağlı nitrik oksit sentezinde azalma ve buna bağlı endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulması, aterogeneizde kilit rol oynamaktadır (64, 157). Yılmaz ve arkadaşları, diyalize girmeyen 305 KBH hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada, GFR'de azalmaya paralel olarak FMD ölçümlerinde azalma, CRP ve karotis intima media kalınlığında anlamlı bir artış olduğunu göstermişlerdir. Bu gözlemsel kohort çalışmada, hastalar ortalama 41 ay takip süresi ile izlenmiş olup; FMD ve CRP değerlerinin kardiyovasküler hastalıklar açısından bağımsız birer risk faktörü olduklarını göstermişlerdir (158).

Ürik asit, intraselüler oksidatif stres ve inflamasyona yol açarak, endotel hücrelerindeki NO düzeylerini azaltmaktadır (159-161). Diyabet, kalp yetmezliği, uyku apne sendromu gibi değişik hasta grupları ile yapılmış çalışmalarda, ürik asit düzeylerinin ksantin oksidaz inhibitörleri ile azaltılması endotel fonksiyonunda iyileşme ile sonuçlanmıştır (162-164). Bizim çalışmamızda da, serum ürik asit düzeylerindeki artış, hem endotel disfonksiyonu hem de YKL-40 ve CRP ile güçlü bir ilişki içinde bulunmuştur. Bu durum ürik asitin, kardiyovasküler olayların gelişiminde endotel disfonksiyonu ve inflamatuvar belirteçler ile birlikte hareket ettiğinin bir göstergesi kabul edilebilir. Kanbay ve arkadaşlarının, diyabeti ve kardiyovasküler komplikasyonu olmayan, yeni tanı almış 263 kronik böbrek hastası ile yapmış oldukları çalışmada, serum ürik asit düzeyleri ile FMD ölçümleri arasında anlamlı ters korelasyon saptamışlardır. Yapılan regresyon

analizinde serum ürik asit düzeyinin, kronik böbrek hastalarında endotel disfonksiyonu için bağımsız bir belirleyici olduğunu göstermişlerdir (165).

YKL-40, aterogenezin erken safhalarında yükselen proinflamatuvar bir moleküldür. Bizim çalışmamızda YKL-40 düzeyi, erken KBH evrelerinde dahi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ve KBH evresi arttıkça YKL-40 düzeylerinde de anlamlı artış saptanmıştır. YKL-40 düzeylerinin GFR ile olan negatif yönlü güçlü korelasyonu da bunu destekler niteliktedir. Bu bulgular YKL-40'ın KBH'nın erken dönemlerinde, endotel hasarı ve ateroskleroz gelişiminin öngörülmesi açısından iyi bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bizim çalışmamız kesitsel bir çalışmadır ve YKL-40'ın KBH hastalarında kardiyovasküler sonlanım noktalarına etkisini değerlendirmek için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın sınırlayıcı özellikleri, hasta sayılarının gruplar arasında önemli farklılıklar göstermesi, çalışmaya katılan toplam hasta sayısının az olması, bakılan proinflamatuvar belirteçlerin azlığı olarak sıralanabilir.

Sonuç olarak bu çalışmamızda; KBH ve HD grubunda YKL-40 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit edilmiştir.

GFR ile serum YKL-40 düzeyleri arasında negatif yönde güçlü korelasyon mevcuttur. Kronik böbrek hastalığı ilerledikçe serum YKL-40 düzeyleri doğrusal olarak artış göstermektedir. Bu durum YKL-40'ın üriner atılımındaki azalmanın göstergesi olabileceği gibi, bu hastalarda giderek artan proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle YKL-40 sentezinin de artacağına bir işaret olabilir.

Ayrıca YKL-40, inflamatuvar bir belirteç olan CRP düzeyleri ile pozitif yönde, negatif akut faz reaktanı olan albumin ile negatif yönde koreledir. Bu da, YKL-40'ın klasik bilinen inflamatuvar belirteçler ile ilişki içinde olduğunu göstermektedir. YKL-40'ın iyi bilinen inflamatuvar belirteçlerle doğrusal korelasyonları, KBH olanlarda da inflamatuvar bir belirteç olarak değerlendirilebileceğinin kanıtı olabilir.

Endotel disfonksiyonunun göstergesi olarak yapılan FMD ölçümleri, KBH ve HD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olarak saptanmıştır. Dahası FMD ölçümleri, YKL-40 düzeyleri ile negatif yönde koreledir. KBH evresi ilerledikçe FMD azalmakta ve önemli inflamatuvar belirteçler olan albumin ve CRP ile anlamlı bir birliktelik göstermektedir. Benzer durum YKL-40 ile de gösterilmiştir. Bu sonuç YKL-40'ın, KBH olanlarda kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir öngördürücü olan endotel disfonksiyonu ile yakın ilişki içinde olduğunun da bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

6. KAYNAKLAR

1. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2007;298(17):2038-47.
2. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England journal of medicine*. 2004;351(13):1296-305.
3. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007;116(1):85-97.
4. Malyszko J. Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2010;411(19-20):1412-20.
5. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2004;15(8):1983-92.
6. Rathcke CN, Vestergaard H. YKL-40--an emerging biomarker in cardiovascular disease and diabetes. *Cardiovascular diabetology*. 2009;8:61.
7. Batinic K, Hobaus C, Grujicic M, Steffan A, Jelic F, Lorant D, et al. YKL-40 is elevated in patients with peripheral arterial disease and diabetes or pre-diabetes. *Atherosclerosis*. 2012;222(2):557-63.
8. Vos K, Steenbakkers P, Miltenburg AM, Bos E, van Den Heuvel MW, van Hogezaand RA, et al. Raised human cartilage glycoprotein-39 plasma levels in patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. *Annals of the rheumatic diseases*. 2000;59(7):544-8.
9. Johansen JS, Bojesen SE, Mylin AK, Frikke-Schmidt R, Price PA, Nordestgaard BG. Elevated plasma YKL-40 predicts increased risk of gastrointestinal cancer and decreased survival after any cancer diagnosis in the general population. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(4):572-8.

10. Rehli M, Niller HH, Ammon C, Langmann S, Schwarzfischer L, Andreesen R, et al. Transcriptional regulation of CHI3L1, a marker gene for late stages of macrophage differentiation. *The Journal of biological chemistry*. 2003;278(45):44058-67.
11. Boot RG, van Achterberg TA, van Aken BE, Renkema GH, Jacobs MJ, Aerts JM, et al. Strong induction of members of the chitinase family of proteins in atherosclerosis: chitotriosidase and human cartilage gp-39 expressed in lesion macrophages. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1999;19(3):687-94.
12. Kastrup J, Johansen JS, Winkel P, Hansen JF, Hildebrandt P, Jensen GB, et al. High serum YKL-40 concentration is associated with cardiovascular and all-cause mortality in patients with stable coronary artery disease. *European heart journal*. 2009;30(9):1066-72.
13. Persson F, Rathcke CN, Gall MA, Parving HH, Vestergaard H, Rossing P. High YKL-40 levels predict mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2012;96(1):84-9.
14. Rathcke CN, Persson F, Tarnow L, Rossing P, Vestergaard H. YKL-40, a marker of inflammation and endothelial dysfunction, is elevated in patients with type 1 diabetes and increases with levels of albuminuria. *Diabetes care*. 2009;32(2):323-8.
15. Sakamoto F, Katakami N, Kaneto H, Yasuda T, Takahara M, Miyashita K, et al. Association of serum YKL-40 levels with urinary albumin excretion rate in young Japanese patients with type 1 diabetes mellitus. *Endocrine journal*. 2013;60(1):73-9.
16. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012;379(9811):165-80.
17. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.

18. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(9):604-12.
19. Suleymanlar G, Utas C, Arinsoy T, Ates K, Altun B, Altiparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011;26(6):1862-71.
20. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Annals of internal medicine*. 1999;130(6):461-70.
21. Glasscock RJ, Winearls C. An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction? *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(4):1117-21.
22. Chronic Kidney Disease: National Clinical Guideline for Early Identification and Management in Adults in Primary and Secondary Care. London 2008.
23. Bargman JM, Skorecki K. Chronic Kidney Disease. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. United States of America: The McGraw-Hill Companies. 2011: 2308-21
24. Taal MW, Brenner BM. Renal risk scores: progress and prospects. *Kidney international*. 2008;73(11):1216-9.
25. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney international*. 2006;69(2):375-82.

26. Shlipak MG, Katz R, Kestenbaum B, Fried LF, Siscovick D, Sarnak MJ. Clinical and subclinical cardiovascular disease and kidney function decline in the elderly. *Atherosclerosis*. 2009;204(1):298-303.
27. Foley RN, Collins AJ. End-stage renal disease in the United States: an update from the United States Renal Data System. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2007;18(10):2644-8.
28. Tarver-Carr ME, Powe NR, Eberhardt MS, LaVeist TA, Kington RS, Coresh J, et al. Excess risk of chronic kidney disease among African-American versus white subjects in the United States: a population-based study of potential explanatory factors. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2002;13(9):2363-70.
29. Bello A, Kavar B, Kossi M, Nahas M. Epidemiology and Pathophysiology of Chronic Kidney Disease. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 4th ed. United States of America: Elsevier Inc.; 2010: 907-918.
30. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *The New England journal of medicine*. 2000;342(6):381-9.
31. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854-65.
32. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, Marcantoni C, et al. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney international*. 2001;60(3):1131-40.
33. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2003;139(4):244-52.

34. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2005;112(7):969-75.
35. Hermans MM, Henry R, Dekker JM, Kooman JP, Kostense PJ, Nijpels G, et al. Estimated glomerular filtration rate and urinary albumin excretion are independently associated with greater arterial stiffness: the Hoorn Study. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2007;18(6):1942-52.
36. Hermans MM, Henry RM, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Stehouwer CD. Albuminuria, but not estimated glomerular filtration rate, is associated with maladaptive arterial remodeling: the Hoorn Study. *Journal of hypertension*. 2008;26(4):791-7.
37. Comper WD, Hilliard LM, Nikolic-Paterson DJ, Russo LM. Disease-dependent mechanisms of albuminuria. *American journal of physiology Renal physiology*. 2008;295(6):F1589-600.
38. Stehouwer CD, Henry RM, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM. Microalbuminuria is associated with impaired brachial artery, flow-mediated vasodilation in elderly individuals without and with diabetes: further evidence for a link between microalbuminuria and endothelial dysfunction--the Hoorn Study. *Kidney international Supplement*. 2004(92):S42-4.
39. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation*. 2004;110(1):32-5.
40. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlof B, Pitt B, Jamerson K, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9721):1173-81.

41. Menon V, Sarnak MJ. The epidemiology of chronic kidney disease stages 1 to 4 and cardiovascular disease: a high-risk combination. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2005;45(1):223-32.
42. Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggenti P. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney international Supplement*. 2005(99):S57-65.
43. Bello AK, de Zeeuw D, El Nahas M, Brantsma AH, Bakker SJ, de Jong PE, et al. Impact of weight change on albuminuria in the general population. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2007;22(6):1619-27.
44. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 1998;32(5 Suppl 3):S112-9.
45. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney international*. 2003;63(3):793-808.
46. Levin NW, Handelman GJ, Coresh J, Port FK, Kaysen GA. Reverse epidemiology: a confusing, confounding, and inaccurate term. *Seminars in dialysis*. 2007;20(6):586-92.
47. Orth SR, Hallan SI. Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients--absence of evidence or evidence of absence? *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2008;3(1):226-36.
48. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, Suga S, Fogo AB. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 1999;33(2):225-34.

49. US Renal Data System, USRDS 2008 Annual Data Report, Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. 2008.
50. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2006;17(7):2034-47.
51. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2001;286(4):421-6.
52. Vita JA, Keaney JF, Jr. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation*. 2002;106(6):640-2.
53. Bombeli T, Mueller M, Haeberli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thrombosis and haemostasis*. 1997;77(3):408-23.
54. Ganz P, Vita JA. Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation*. 2003;108(17):2049-53.
55. Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Mitchell GF, Vasan RS, Keaney JF, Jr., et al. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;109(5):613-9.
56. Hamburg NM, Larson MG, Vita JA, Vasan RS, Keyes MJ, Widlansky ME, et al. Metabolic syndrome, insulin resistance, and brachial artery vasodilator function in Framingham Offspring participants without clinical evidence of cardiovascular disease. *The American journal of cardiology*. 2008;101(1):82-8.
57. Vita JA, Keaney JF, Jr., Larson MG, Keyes MJ, Massaro JM, Lipinska I, et al. Brachial artery vasodilator function and systemic inflammation in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2004;110(23):3604-9.
58. Huang AL, Silver AE, Shvenke E, Schopfer DW, Jahangir E, Titas MA, et al. Predictive value of reactive hyperemia for cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease undergoing vascular surgery. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2007;27(10):2113-9.

59. Lerman A, Burnett JC, Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation*. 1992;86(6 Suppl):III12-9.
60. Moody WE, Edwards NC, Madhani M, Chue CD, Steeds RP, Ferro CJ, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease in early-stage chronic kidney disease: cause or association? *Atherosclerosis*. 2012;223(1):86-94.
61. Kelm M. Flow-mediated dilatation in human circulation: diagnostic and therapeutic aspects. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2002;282(1):H1-5.
62. Laurent S, Lacolley P, Brunel P, Laloux B, Pannier B, Safar M. Flow-dependent vasodilation of brachial artery in essential hypertension. *The American journal of physiology*. 1990;258(4 Pt 2):H1004-11.
63. Anderson EA, Mark AL. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans. *Circulation*. 1989;79(1):93-100.
64. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340(8828):1111-5.
65. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Thomas O, et al. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *British heart journal*. 1995;74(3):247-53.
66. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrange D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;26(5):1235-41.
67. Mancuso P, Antoniotti P, Quarna J, Calleri A, Rabascio C, Tacchetti C, et al. Validation of a standardized method for enumerating circulating endothelial cells and progenitors: flow cytometry and molecular and ultrastructural analyses. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2009;15(1):267-73.

68. Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Malatino LS, Zoccali C. Prognostic value of combined use of biomarkers of inflammation, endothelial dysfunction, and myocardial pathology in patients with ESRD. *Kidney international*. 2005;67(6):2330-7.
69. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Bianchi AM, Norpoth M, et al. C reactive protein in patients with chronic renal diseases. *Renal failure*. 2001;23(3-4):551-62.
70. Stenvinkel P, Heimbürger O, Wang T, Lindholm B, Bergström J, Elinder CG. High serum hyaluronan indicates poor survival in renal replacement therapy. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 1999;34(6):1083-8.
71. Chung SH, Heimbürger O, Stenvinkel P, Bergström J, Lindholm B. Association between inflammation and changes in residual renal function and peritoneal transport rate during the first year of dialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2001;16(11):2240-5.
72. Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Barany P, Suliman M, Fehrman-Ekholm I, Lindholm B, et al. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003;41(6):1212-8.
73. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, Hikita M, Sakai O. [Endothelial cell dysfunction in patients with impaired renal function]. *Nihon Jinzo Gakkai shi*. 1996;38(8):372-8.
74. Jacobson SH, Egberg N, Hylander B, Lundahl J. Correlation between soluble markers of endothelial dysfunction in patients with renal failure. *American journal of nephrology*. 2002;22(1):42-7.
75. Bolton CH, Downs LG, Victory JG, Dwight JF, Tomson CR, Mackness MI, et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrology, dialysis,*

transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2001;16(6):1189-97.

76. Gearing AJ, Hemingway I, Pigott R, Hughes J, Rees AJ, Cashman SJ. Soluble forms of vascular adhesion molecules, E-selectin, ICAM-1, and VCAM-1: pathological significance. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1992;667:324-31.
77. Halliwell B. The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system. *Haemostasis*. 1993;23 Suppl 1:118-26.
78. Ferretti G, Bacchetti T, Masciangelo S, Pallotta G. Lipid peroxidation in hemodialysis patients: effect of vitamin C supplementation. *Clinical biochemistry*. 2008;41(6):381-6.
79. Dounousi E, Papavasiliou E, Makedou A, Ioannou K, Katopodis KP, Tselepis A, et al. Oxidative stress is progressively enhanced with advancing stages of CKD. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2006;48(5):752-60.
80. Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet*. 2001;358(9299):2113-7.
81. Nanayakkara PW, Teerlink T, Stehouwer CD, Allajar D, Spijkerman A, Schalkwijk C, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentration is independently associated with carotid intima-media thickness and plasma soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) concentration in patients with mild-to-moderate renal failure. *Kidney international*. 2005;68(5):2230-6.
82. Ravani P, Tripepi G, Malberti F, Testa S, Mallamaci F, Zoccali C. Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease: a competing risks modeling approach. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2005;16(8):2449-55.

83. Malyszko J, Malyszko JS, Kozminski P, Pawlak K, Mysliwiec M. Adipokines, linking adipocytes and vascular function in hemodialyzed patients, may also be possibly related to CD146, a novel adhesion molecule. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2008;14(3):338-45.
84. Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M. Endothelial cell injury markers in chronic renal failure on conservative treatment and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney & blood pressure research*. 2004;27(2):71-7.
85. Bahlmann FH, De Groot K, Spandau JM, Landry AL, Hertel B, Duckert T, et al. Erythropoietin regulates endothelial progenitor cells. *Blood*. 2004;103(3):921-6.
86. Bahlmann FH, DeGroot K, Duckert T, Niemczyk E, Bahlmann E, Boehm SM, et al. Endothelial progenitor cell proliferation and differentiation is regulated by erythropoietin. *Kidney international*. 2003;64(5):1648-52.
87. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 1997;275(5302):964-7.
88. Bahlmann FH, de Groot K, Mueller O, Hertel B, Haller H, Fliser D. Stimulation of endothelial progenitor cells: a new putative therapeutic effect of angiotensin II receptor antagonists. *Hypertension*. 2005;45(4):526-9.
89. de Groot K, Bahlmann FH, Sowa J, Koenig J, Menne J, Haller H, et al. Uremia causes endothelial progenitor cell deficiency. *Kidney international*. 2004;66(2):641-6.
90. Loomans CJ, de Koning EJ, Staal FJ, Rookmaaker MB, Verseyden C, de Boer HC, et al. Endothelial progenitor cell dysfunction: a novel concept in the pathogenesis of vascular complications of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(1):195-9.

91. Stenvinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Seminars in dialysis*. 2002;15(5):329-37.
92. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M, et al. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia--the good, the bad, and the ugly. *Kidney international*. 2005;67(4):1216-33.
93. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868-74.
94. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135-43.
95. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *The American journal of cardiology*. 2002;90(10C):40L-8L.
96. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 1999;31(1):23-37.
97. Satoh M. Endothelial dysfunction as an underlying pathophysiological condition of chronic kidney disease. *Clinical and experimental nephrology*. 2012;16(4):518-21.
98. Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation*. 2003;108(16):1917-23.
99. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circulation research*. 2000;87(10):840-4.
100. Gauthier TW, Scalia R, Murohara T, Guo JP, Lefer AM. Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1995;15(10):1652-9.
101. Cornwell TL, Arnold E, Boerth NJ, Lincoln TM. Inhibition of smooth muscle cell growth by nitric oxide and activation of cAMP-dependent

protein kinase by cGMP. *The American journal of physiology*. 1994;267(5 Pt 1):C1405-13.

102. Cominacini L, Rigoni A, Pasini AF, Garbin U, Davoli A, Campagnola M, et al. The binding of oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) to ox-LDL receptor-1 reduces the intracellular concentration of nitric oxide in endothelial cells through an increased production of superoxide. *The Journal of biological chemistry*. 2001;276(17):13750-5.
103. Griendling KK, Ushio-Fukai M, Lassegue B, Alexander RW. Angiotensin II signaling in vascular smooth muscle. New concepts. *Hypertension*. 1997;29(1 Pt 2):366-73.
104. Kranzhofer R, Schmidt J, Pfeiffer CA, Hagl S, Libby P, Kubler W. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1999;19(7):1623-9.
105. Tummala PE, Chen XL, Sundell CL, Laursen JB, Hammes CP, Alexander RW, et al. Angiotensin II induces vascular cell adhesion molecule-1 expression in rat vasculature: A potential link between the renin-angiotensin system and atherosclerosis. *Circulation*. 1999;100(11):1223-9.
106. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. 2002;106(8):913-9.
107. Kunjathoor VV, Febbraio M, Podrez EA, Moore KJ, Andersson L, Koehn S, et al. Scavenger receptors class A-I/II and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages. *The Journal of biological chemistry*. 2002;277(51):49982-8.
108. Yoshida H, Kondratenko N, Green S, Steinberg D, Quehenberger O. Identification of the lectin-like receptor for oxidized low-density lipoprotein in human macrophages and its potential role as a scavenger receptor. *The Biochemical journal*. 1998;334 (Pt 1):9-13.

109. Millis AJ, Hoyle M, Reich E, Mann DM. Isolation and characterization of a Mr = 38,000 protein from differentiating smooth muscle cells. *The Journal of biological chemistry*. 1985;260(6):3754-61.
110. Hakala BE, White C, Recklies AD. Human cartilage gp-39, a major secretory product of articular chondrocytes and synovial cells, is a mammalian member of a chitinase protein family. *The Journal of biological chemistry*. 1993;268(34):25803-10.
111. Rehli M, Krause SW, Andreessen R. Molecular characterization of the gene for human cartilage gp-39 (CHI3L1), a member of the chitinase protein family and marker for late stages of macrophage differentiation. *Genomics*. 1997;43(2):221-5.
112. Johansen JS, Jensen BV, Roslind A, Nielsen D, Price PA. Serum YKL-40, a new prognostic biomarker in cancer patients? *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2006;15(2):194-202.
113. Volck B, Price PA, Johansen JS, Sorensen O, Benfield TL, Nielsen HJ, et al. YKL-40, a mammalian member of the chitinase family, is a matrix protein of specific granules in human neutrophils. *Proceedings of the Association of American Physicians*. 1998;110(4):351-60.
114. Kucur M, Isman FK, Karadag B, Vural VA, Tavsanoglu S. Serum YKL-40 levels in patients with coronary artery disease. *Coronary artery disease*. 2007;18(5):391-6.
115. Wang Y, Ripa RS, Johansen JS, Gabrielsen A, Steinbruchel DA, Friis T, et al. YKL-40 a new biomarker in patients with acute coronary syndrome or stable coronary artery disease. *Scandinavian cardiovascular journal: SCJ*. 2008;42(5):295-302.
116. Mathiasen AB, Harutyunyan MJ, Jorgensen E, Helqvist S, Ripa R, Gotze JP, et al. Plasma YKL-40 in relation to the degree of coronary artery disease in patients with stable ischemic heart disease. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2011;71(5):439-47.

117. Nojgaard C, Host NB, Christensen IJ, Poulsen SH, Egstrup K, Price PA, et al. Serum levels of YKL-40 increases in patients with acute myocardial infarction. *Coronary artery disease*. 2008;19(4):257-63.
118. Okyay GU, Er RE, Tekbudak MY, Pasaoglu O, Inal S, Onec K, et al. Novel inflammatory marker in dialysis patients: YKL-40. *Therapeutic apheresis and dialysis: official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*. 2013;17(2):193-201.
119. Johansen JS, Hoyer PE, Larsen LA, Price PA, Mollgard K. YKL-40 protein expression in the early developing human musculoskeletal system. *The journal of histochemistry and cytochemistry: official journal of the Histochemistry Society*. 2007;55(12):1213-28.
120. Ringsholt M, Hogdall EV, Johansen JS, Price PA, Christensen LH. YKL-40 protein expression in normal adult human tissues--an immunohistochemical study. *Journal of molecular histology*. 2007;38(1):33-43.
121. Shackelton LM, Mann DM, Millis AJ. Identification of a 38-kDa heparin-binding glycoprotein (gp38k) in differentiating vascular smooth muscle cells as a member of a group of proteins associated with tissue remodeling. *The Journal of biological chemistry*. 1995;270(22):13076-83.
122. Malinda KM, Ponce L, Kleinman HK, Shackelton LM, Millis AJ. Gp38k, a protein synthesized by vascular smooth muscle cells, stimulates directional migration of human umbilical vein endothelial cells. *Experimental cell research*. 1999;250(1):168-73.
123. Nishikawa KC, Millis AJ. gp38k (CHI3L1) is a novel adhesion and migration factor for vascular cells. *Experimental cell research*. 2003;287(1):79-87.
124. Fach EM, Garulacan LA, Gao J, Xiao Q, Storm SM, Dubaquié YP, et al. In vitro biomarker discovery for atherosclerosis by proteomics. *Molecular & cellular proteomics: MCP*. 2004;3(12):1200-10.

125. Johansen JS. Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibroses and cancer. *Danish medical bulletin*. 2006;53(2):172-209. 2006/11/08.
126. Harvey S, Weisman M, O'Dell J, Scott T, Krusemeier M, Visor J, et al. Chondrex: new marker of joint disease. *Clinical chemistry*. 1998;44(3):509-16.
127. Kzhyshkowska J, Mamidi S, Gratchev A, Kremmer E, Schmuttermair C, Krusell L, et al. Novel stabilin-1 interacting chitinase-like protein (SI-CLP) is up-regulated in alternatively activated macrophages and secreted via lysosomal pathway. *Blood*. 2006;107(8):3221-8.
128. Kzhyshkowska J, Gratchev A, Goerdt S. Human chitinases and chitinase-like proteins as indicators for inflammation and cancer. *Biomarker insights*. 2007;2:128-46.
129. Kzhyshkowska J, Krusell L. Cross-talk between endocytic clearance and secretion in macrophages. *Immunobiology*. 2009;214(7):576-93.
130. Recklies AD, White C, Ling H. The chitinase 3-like protein human cartilage glycoprotein 39 (HC-gp39) stimulates proliferation of human connective-tissue cells and activates both extracellular signal-regulated kinase- and protein kinase B-mediated signalling pathways. *The Biochemical journal*. 2002;365(Pt 1):119-26.
131. Ling H, Recklies AD. The chitinase 3-like protein human cartilage glycoprotein 39 inhibits cellular responses to the inflammatory cytokines interleukin-1 and tumour necrosis factor- α . *The Biochemical journal*. 2004;380(Pt 3):651-9.
132. Recio-Mayoral A, Banerjee D, Streather C, Kaski JC. Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease--a cross-sectional study of predialysis, dialysis and kidney-transplantation patients. *Atherosclerosis*. 2011;216(2):446-51.

133. Mygind ND, Iversen K, Kober L, Goetze JP, Nielsen H, Boesgaard S, et al. The inflammatory biomarker YKL-40 at admission is a strong predictor of overall mortality. *Journal of internal medicine*. 2013;273(2):205-16.
134. Tatar E, Gungor O, Celtik A, Sisman AR, Yaprak M, Asci G, et al. Correlation between serum YKL-40 (Chitinase-3-like protein 1) level and proteinuria in renal transplant recipients. *Annals of transplantation: quarterly of the Polish Transplantation Society*. 2013;18:95-100.
135. Nordenbaek C, Johansen JS, Junker P, Borregaard N, Sorensen O, Price PA. YKL-40, a matrix protein of specific granules in neutrophils, is elevated in serum of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *The Journal of infectious diseases*. 1999;180(5):1722-6.
136. Kronborg G, Ostergaard C, Weis N, Nielsen H, Obel N, Pedersen SS, et al. Serum level of YKL-40 is elevated in patients with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia and is associated with the outcome of the disease. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2002;34(5):323-6.
137. Rathcke CN, Johansen JS, Vestergaard H. YKL-40, a biomarker of inflammation, is elevated in patients with type 2 diabetes and is related to insulin resistance. *Inflammation research: official journal of the European Histamine Research Society [et al]*. 2006;55(2):53-9.
138. Nielsen AR, Erikstrup C, Johansen JS, Fischer CP, Plomgaard P, Krogh-Madsen R, et al. Plasma YKL-40: a BMI-independent marker of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008;57(11):3078-82.
139. Lee JH, Kim SS, Kim IJ, Song SH, Kim YK, In Kim J, et al. Clinical implication of plasma and urine YKL-40, as a proinflammatory biomarker, on early stage of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Journal of diabetes and its complications*. 2012;26(4):308-12.
140. Bojesen SE, Johansen JS, Nordestgaard BG. Plasma YKL-40 levels in healthy subjects from the general population. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2011;412(9-10):709-12.

141. Macaulay R, Akbar AN, Henson SM. The role of the T cell in age-related inflammation. *Age (Dordr)*. 2013;35(3):563-72.
142. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;908:244-54.
143. Sakazaki Y, Hoshino T, Takei S, Sawada M, Oda H, Takenaka S, et al. Overexpression of chitinase 3-like 1/YKL-40 in lung-specific IL-18-transgenic mice, smokers and COPD. *PloS one*. 2011;6(9):e24177.
144. Matsuura H, Hartl D, Kang MJ, Dela Cruz CS, Koller B, Chupp GL, et al. Role of breast regression protein-39 in the pathogenesis of cigarette smoke-induced inflammation and emphysema. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2011;44(6):777-86.
145. Ortlepp JR, Metrikat J, Vesper K, Mevissen V, Schmitz F, Albrecht M, et al. The interleukin-6 promoter polymorphism is associated with elevated leukocyte, lymphocyte, and monocyte counts and reduced physical fitness in young healthy smokers. *J Mol Med (Berl)*. 2003;81(9):578-84.
146. Bazzano LA, He J, Muntner P, Vupputuri S, Whelton PK. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Annals of internal medicine*. 2003;138(11):891-7.
147. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2008;3(2):505-21.
148. Yildiz A, Oflaz H, Pusuroglu H, Mercanoglu F, Genchallac H, Akkaya V, et al. Left ventricular hypertrophy and endothelial dysfunction in chronic hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003;41(3):616-23.

149. Prasad N, Kumar S, Singh A, Sinha A, Chawla K, Gupta A, et al. Carotid intimal thickness and flow-mediated dilatation in diabetic and nondiabetic continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Peritoneal dialysis international: journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2009;29 Suppl 2:S96-S101.
150. Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease--what have we learned in 10 years? *Seminars in dialysis*. 2010;23(5):498-509.
151. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, Gulec M, Kilic S, Eyileten T, et al. Hemoglobin is inversely related to flow-mediated dilatation in chronic kidney disease. *Kidney international*. 2009;75(12):1316-21.
152. Yilmaz MI, Saglam M, Caglar K, Cakir E, Sonmez A, Ozgurtas T, et al. The determinants of endothelial dysfunction in CKD: oxidative stress and asymmetric dimethylarginine. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2006;47(1):42-50.
153. Ghiadoni L, Cupisti A, Huang Y, Mattei P, Cardinal H, Favilla S, et al. Endothelial dysfunction and oxidative stress in chronic renal failure. *Journal of nephrology*. 2004;17(4):512-9.
154. Jungers P, Massy ZA, Nguyen Khoa T, Fumeron C, Labrunie M, Lacour B, et al. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1997;12(12):2597-602.
155. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ. Cardiovascular disease after renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 1996;7(1):158-65.
156. van Guldener C, Lambert J, Janssen MJ, Donker AJ, Stehouwer CD. Endothelium-dependent vasodilatation and distensibility of large arteries in chronic haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1997;12 Suppl 2:14-8.

157. Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, Hodgson JM. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;23(4):833-43.
158. Yilmaz MI, Stenvinkel P, Sonmez A, Saglam M, Yaman H, Kilic S, et al. Vascular health, systemic inflammation and progressive reduction in kidney function; clinical determinants and impact on cardiovascular outcomes. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011;26(11):3537-43.
159. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney international*. 2005;67(5):1739-42.
160. Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2005;16(12):3553-62.
161. Yu MA, Sanchez-Lozada LG, Johnson RJ, Kang DH. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *Journal of hypertension*. 2010;28(6):1234-42.
162. Butler R, Morris AD, Belch JJ, Hill A, Struthers AD. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension*. 2000;35(3):746-51.
163. Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation*. 2002;106(2):221-6.
164. El Solh AA, Saliba R, Bosinski T, Grant BJ, Berbary E, Miller N. Allopurinol improves endothelial function in sleep apnoea: a randomised controlled study. *The European respiratory journal*. 2006;27(5):997-1002.

165. Kanbay M, Yilmaz MI, Sonmez A, Turgut F, Saglam M, Cakir E, et al. Serum uric acid level and endothelial dysfunction in patients with nondiabetic chronic kidney disease. American journal of nephrology. 2011;33(4):298-304.

7. ÖZET

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA SERUM YKL-40 VE ENDOTEL DİSFONKSİYONU İLİŞKİSİ

Kronik böbrek hastalığı, tüm dünyada, önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kronik böbrek hastalığı olan bireylerde, kardiyovasküler hastalık riski ve kardiyovasküler olaylara bağlı mortalite artmaktadır. Kronik böbrek hastalığında, geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri tek başına bu yüksek prevelans ve insidansı açıklayamaz. Bu nedenle endotel disfonksiyonu, oksidatif stres ve insülin direnci gibi geleneksel olmayan risk faktörleri incelenmeye başlanmıştır. Birçok inflamatuvar sitokin, vasküler inflamasyona ve bunun sonucu olarak endotel disfonksiyonuna neden olur. YKL-40, akut ve kronik inflamasyonda artan ve endotel disfonksiyonunda rol alan glikoprotein yapıda bir moleküldür. Biz bu çalışmada, kronik böbrek hastalığı olan bireylerdeki kardiyovasküler olayların patogenezinde önemli bir role sahip olan endotel disfonksiyonu ve yeni bir proinflamatuvar belirteç olan YKL-40 düzeyi ile arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Çalışmaya, 29 hemodiyaliz hastası, 101 kronik böbrek hastası ve 38 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). KBH ve HD hasta gruplarında eşlik eden hastalıklar (DM, HT, KVH) açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). YKL-40 düzeyi kontrol grubunda ($31,73\pm 21,12$ ng/ml), KBH ($55,98\pm 22,96$ ng/ml) ve HD ($83,91\pm 16,88$ ng/ml) grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı ($p<0,001$). Endotel disfonksiyonu belirteci olarak bakılan akım

aracılı vasodilatasyon (FMD) yüzdeleri kontrol grubunda $13,24 \pm 6,34$, KBH grubunda $4,82 \pm 3,79$, HD grubunda $2,97 \pm 2,73$ olarak saptandı. HD grubunda FMD ölçümü diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,015$). Yapılan korelasyon analizinde, YKL-40'ın GFH ile istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde, güçlü korelasyonunun olduğu gösterildi ($r=-0,674$, $p<0,001$). Aynı zamanda, YKL-40 düzeylerinin FMD, albumin, hemoglobin ve HDL kolesterol düzeyleri ile arasında negatif yönlü, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu dikkati çekti. YKL-40 düzeyleri arttıkça FMD yüzdeleri anlamlı olarak azalmaktaydı ($r=-0,471$, $p<0,001$). YKL-40 düzeyleri CRP, ürik asit ve TG değerleri ile anlamlı pozitif korelasyon gösterirken yaş ile zayıf pozitif yönlü bir korelasyon içindeydi.

Sonuç olarak biz bu çalışmamızda; YKL-40'ın kronik böbrek hastalığının evresi ile doğrusal bir ilişki içinde arttığını; endotel disfonksiyonunun göstergesi olarak yapılan FMD ölçümleri ile negatif; sık kullanılan inflamatuvar belirteçler olan CRP düzeyleri ile pozitif yönde; albumin ile negatif yönde korele olduğunu saptadık. Bu durum YKL-40'ın, kronik böbrek hastalarında, kardiyovasküler hastalığın öncüsü sayılan endotel disfonksiyonunu ve proinlamatuvar süreci değerlendirmek için iyi bir belirteç olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Kronik Böbrek Hastalığı, endotel disfonksiyonu, YKL-40

8. SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM YKL-40 AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Chronic kidney disease (CKD) is an important public health problem in the world. Patients with CKD have greatly increased risks of cardiovascular events and cardiovascular deaths. Traditional cardiovascular risk factors can not explain the increased prevalence and incidence of this situation fully in CKD. Therefore, non-traditional risk factors have been investigated, such as endothelial dysfunction, oxidative stress, insulin resistance. Many inflammatory cytokines induce vascular inflammation and cause endothelial dysfunction. YKL-40, a secreted glycoprotein, is related to both acute and chronic inflammation and plays a role in endothelial dysfunction. In this cross sectional study, we investigated the relationship between endothelial dysfunction that plays an important role in the pathogenesis of cardiovascular events in patients with chronic kidney disease and YKL-40 a new pro-inflammatory molecule.

109 chronic kidney disease patients, 29 hemodialysis patients and 38 healthy controls were included in the study. There was no significant difference between the groups according to age, sex distribution and smoking status. ($p>0,05$). There was no significant difference between CKD and HD groups according to concomitant diseases (diabetes mellitus, hypertension, cardiovascular disease) ($p>0,05$) YKL-40 levels were significantly lower in healthy subjects ($31,73 \pm 21,12$) compared to CKD ($55,98 \pm 22,96$) and HD patients ($83,91 \pm 16,88$)

($p < 0,001$) Flow Mediated Dilatation(FMD) percentages which are used as an indicator of endothelial dysfunction were significantly higher in healthy subjects ($13,24 \pm 6,34$) compared to CKD ($4,82 \pm 3,79$) and HD patients ($2,97 \pm 2,73$) ($p < 0,001$). There was a significant negative correlation between serum YKL-40 and GFR. ($r = -0,674$, $p < 0,001$). YKL-40 levels were also negatively correlated with FMD percentages, albumin, hemoglobin and HDL cholesterol. FMD percentages decreased with increasing levels of YKL-40. ($r = -0,471$, $p < 0,001$). YKL-40 levels were in significant and positive correlation with CRP, uric acid and triglyceride levels. There was a weak positive correlation between YKL-40 and age.

In conclusion, we found that YKL-40 was increased in a linear relationship with CKD stage. YKL-40 levels were in negative correlation with FMD measurements which used as an indicator of endothelial dysfunction. Also, YKL-40 levels were positively correlated with CRP levels that commonly used inflammatory markers; negatively correlated with albumin levels. These data can indicate YKL-40 is an useful marker to evaluate vascular proinflammatory process and endothelial dysfunction that considered as a predictor of cardiovascular disease in chronic kidney disease patients.

Key words: Chronic Kidney Disease, Endothelial Dysfunction, YKL-40

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı : GÜL SEMA

Soyadı : YILDIRAN KESKİN

Doğum Yeri ve Tarihi : ŞARKIŞLA/SİVAS-24/06/1984

Eğitimi:

1995-1999 İçel Anadolu Lisesi, Mersin

1999-2002 Mersin Fen Lisesi, Mersin

2002-2008 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

2008-2013 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim

Dalı'nda uzmanlık eğitimi, Ankara

Yabancı Dili : İngilizce

e-mail : gulsemayildiran@gmail.com