

EGE ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA

PROJE KESİN RAPORU

EGE UNIVERSITY SCIENTIFIC

RESEARCH PROJECT REPORT

PROJE NO: 2011-TIP-043
DENEYSEL NEFROTİK SENDROM MODELİNDE
OKTREOTİDİN VASKÜLER DİSFONKSİYON
ÜZERİNE ETKİSİ

PROJE YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Soner DUMAN

ARASTIRMACI

Dr. Melih ÖZİŞİK

Dr. Alev GARİP

Doç. Dr. Ender HÜR

Dr. Deniz COŞKUNSEVER

Dr. Sibel İLGÜN

Prof. Dr. Eser SÖZMEN

Prof. Dr. Sait ŞEN

Doç. Dr. Murat OLUKMAN

Prof. Dr. Cenk CAN

Prof. Dr. Fehmi AKÇİCEK

Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Faculty of Medicine

Department of Internal Medicine

Bornova-İZMİR

2014

ÖNSÖZ

Endotel, vasküler düz kas ile damar lümeni arasında uzanan, bazal membran üzerine yerleşmiş, damarların iç yüzeyini döşeyen tek sıra yassı hücrelerden meydana gelir. Endotel; endokrin, parakrin, otokrin ve intrakrin fonksiyonları olan bir organdır. Endotel fonksiyonlarını; vasküler vazomotor tonusun kontrolü, koagülasyon ve fibrinolizis arasındaki dengenin düzenlenmesi, lökosit adhezyonunun ve inflamasyonunun kontrolü ve denetimi olmak üzere 3 ana başlık altında inceleyebiliriz. Endotelden vasküler tonusu, trombogenezisi, fibrinolizisi, inflamasyonu kontrol eden mediyatörler salgılanmaktadır.

Erişkin nefrotik popülasyonda yapılan uzun süreli çalışmalarda bu hastalardaki kardiyovasküler hastalıklarla nefrotik sendromun (NS) ilişkisi olduğu gösterilmiştir. NS'da proteinüri, oksidatif stres, steroid tedavisi (obezite, glikoz utilizasyon bozukluğu, hipertansiyon) trombotik süreçte rol alarak endotel disfonksiyonuna neden olabilir. İdyopatik NS'lu çocuklarda endotel disfonksiyonunu incelendiği bir çalışmada idyopatik NS'lu çocuklardaki endotel disfonksiyonunun hastalık aktivitesi ile büyük ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur.

Dolaşımdaki endotelial hücreler (CECs) ve çözünmüş trombomodülin, endotel hasarının direkt göstergeleridir. Endotelial hücrelerin okside LDL'ye maruziyeti sonucunda in vitro olarak endotel aktivasyon veya disfonksiyon belirteçleri kabul edilen vWf, solubl vasküler hücre adezyon molekülü (sVCAM-1) ve E-selektin gibi çeşitli moleküller salınır. Bu belirteçler endotel hasarının aktivasyon sürecini yansıtmakta ve bu belirteçlerin ateroskleotik ve trombotik hastalıkların kompleks gelişiminin bileşenleri olduğu kabul edilmektedir. Primer FSGS'li hastalarda endotelial disfonksiyon belirteçlerinin incelendiği çalışmada endotelial disfonksiyon markırlarının büyük ölçüde hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

NS tedavisinde OCT'nin etkili olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. OCT'nin vasküler disfonksiyon üzerine olumlu etkileri olabileceği sitokin salınımı üzerine olan genel inhibitör etkisinden yola çıkılarak düşünülmektedir. Bu bağlamda OCT'nin NS'da olumlu etkisinin gösterilmesi birçok kronik hastalıkta özellikle de kardiyovasküler ve renal hastalıklarda yeni yaklaşım seçeneklerini gündeme getirecek tedaviye farklı bir boyutta yaklaşıma yol açabilecektir.

Biz bu çalışmamızda deneysel NS modelinde OCT'nin vasküler disfonksiyon üzerine etkisini araştırmayı amaçladık. Sıçanlara adriamisin vererek oluşturduğumuz NS modelinde

sıçan aortlarında OCT tedavisi sonrası endotelli ve endotelsiz damarlarda Ach'e gevşeme yanıtları ve PE'e kasılma yanıtlarını değerlendirdik. Çalışmamızda adriamisin ile oluşturulan deneysel NS modelinde vasküler yanıtların bozulduğu, OCT tedavisi sonrasında bozulmuş olan vasküler yanıtlarda düzelme olduğu saptandı.

Ege Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Alt Komisyonuna projemize verdikleri destek nedeniyle teşekkür ederiz

YAYINLAR

29. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi sözlü sunum
“Deneysel Nefrotik Sendrom Modelinde Vasküler Disfonksiyon Üzerine Oktreotidin
Etkinliği”

16. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi’nde sözlü sunum olarak kabul
edilmiştir. 21-24/05/2014 tarihinde kongrede sunulacaktır. ‘‘ Okreotid, Nefrotik Sendromda
Gelişen Vasküler Disfonksiyonu Düzeltebilir mi?’’

DEMİRBAŞLAR

Demirbaş satın alması yapılmamıştır.

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar dizini	viii
Tablolar ve şekil dizini	xi
Özet	xii
İngilizce Özet (Abstract)	xiii
1.GİRİŞ	1
2.LİTERATÜR ÖZETİ	2
2.1 Nefrotik Sendrom	2
2.1.1 Tanım, Tarihçe, İnsidans	2
2.1.2 Sınıflandırma	3
2.1.2.1 Primer Nefrotik Sendrom	3
2.1.2.1.1 Minimal Değişiklik Hastalığı	4
2.1.2.1.2 Fokal Segmental Glomerüloskleroz	5
2.1.2.1.3 Membranöz Nefropati	7
2.1.2.1.4 Membranoproliferatif Glomerülo nefrit	8
2.1.2.2 Sekonder Nefrotik Sendrom	10
2.1.2.2.1 Diyabetik Nefropati	10
2.1.2.2.2 Amiloidoz	13
2.1.3 Patogenez	14
2.1.4 Klinik ve Tanı	18
2.1.5 Tedavi	18
2.2 Endotel	20
2.2.1 Normal Endotelyum	20
2.2.2 Endotel Fonksiyonları	22
2.2.2.1 Vasküler Tonusun Kontrolü	22
2.2.2.2 İnflamatuar Durumun Düzenlenmesi	29
2.2.2.3 Koagülasyon ve Fibrinolizisin Düzenlenmesi	29
2.2.3 Endotel Disfonksiyonu	30
2.2.3.1 Tanım	30
2.2.3.2 Risk Faktörleri	32
2.2.3.3 Endotel Disfonksiyonu Tanı Yöntemleri	33
2.2.3.4 Endotel Disfonksiyonu Tedavisi	38
2.3 Oktreotid	38

2.4 Adriamisin İle Oluşturulan Nefrotik Sendrom Modeli	40
3.MATERYAL ve METOD.....	42
4.BULGULAR	44
5.TARTIşMA	50
6.KAYNAKLAR.....	57

KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	:	Anjiotensin dönüştürücü enzim
Ach	:	Asetilkolin
ADMA	:	Asimetrik dimetil arginin
ADP	:	Adenozindifosfat
ARB	:	Anjiotensin reseptör blokeri
Ark.	:	Arkadaşları
ATII	:	Anjiotensin II
ATP	:	Adenozintrifosfat
AUV	:	Akımla uyarılan vazodilatasyon
BH4	:	Tetrahidrobiopterin
C3	:	Kompleman 3
C4	:	Kompleman 4
Ca⁺⁺	:	Kalsiyum
CaM	:	Kalmodulin
CECs	:	Dolaşımdaki endotelial hücreler
cGMP	:	Siklik guanozin monofosfat
DDAH	:	Dimetilarginin dimetil aminohidrolaz
DFI	:	Doku faktörü inhibitörü
DM	:	Diabetes mellitus
eNOS	:	Endotelial nitrik oksit sentaz
EDCF	:	Endotel kaynaklı konstriktör faktörler
EDRF	:	Endotel kaynaklı gevşetici faktörler
EKHF	:	Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör
eNOS	:	Endotelial nitrik oksit sentaz
eSOD	:	Endotele bağlı superoksit dismutaz
ET-1	:	Endotelin-1
FAD	:	Flavin adenin dinükleotid
FMF	:	Ailevi akdeniz ateşi
FMN	:	Flavin mononükleotid
FSGS	:	Fokal segmental glomerüloskleroz
GH	:	Büyüme hormonu
GBM	:	Glomerüler bazal membran

GMP	:	Guanozin monofosfat
GTP	:	Guanozin trifosfat
HDL	:	Yüksek dansiteli lipoprotein
ICAM-1	:	Hücreler arası adhezyon molekülü-1
IGF-1	:	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL-1	:	İnterlökin-1
iNOS	:	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
KAH	:	Koroner arter hastalığı
L-NMMA	:	N-monometil-L-arginin
LDL	:	Düşük dansiteli lipoprotein
MDH	:	Minimal değişiklik hastalığı
MPGN	:	Membranoproliferatif glomerülonefrit
nNOS	:	Nöronal nitrik oksit sentaz
NADPH	:	Nikotinamid adenin dinukleotid fosfat
NO	:	Nitrik oksit
NOS	:	Nitrik oksit sentaz
NSAİİ	:	Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar
OCT	:	Oktreotid
PAF	:	Trombosit aktive edici faktör
PAI-1	:	Plazminojen aktivatör inhibitör-1
PE	:	Fenilefrin
PET	:	Pozitron emisyon tomografi
PGH2	:	Prostoglandin H2
PGI2	:	Prostosiklin
PKC	:	Protein kinaz C
PRMT	:	Protein arginin metil transferaz
ROS	:	Reaktif oksijen türleri
SAH	:	S-Adenozil homosistein
SAM	:	S-adenozil metionin
SD	:	Slit diyafram
SDBY	:	Son dönem böbrek yetmezliği
SDMA	:	Simetrik dimetilarginin
SLE	:	Sistemik lupus eritematozus
SSTR	:	Somatostatin reseptörü

sVCAM-1	:	Solubl vasküler hücre adhezyon molekülü
t-PA	:	Doku plazminojen aktivatörü
TGF-β	:	Transforme edici büyüme faktörü beta
TM	:	Trombomodülin
TNF-α	:	Tümör nekroz faktör alfa
VCAM	:	Vasküler hücre adhezyon molekülü
VLDL	:	Çok düşük dansiteli lipoprotein
vWF	:	Von Willebrand faktör

TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ

Tablo 1. Yetişkinlerde nefrotik sendroma neden olan glomerüler hastalıklar	3
Tablo 2. Sekonder FSGS nedenleri	6
Tablo 3. Sekonder membranöz nefropati nedenleri	7
Tablo 4. Sekonder NS nedenleri	10
Tablo 5. Endotelden salınan otokrin ve parakrin maddeler	21
Tablo 6. NO salınımının uyarıcıları.....	25
Tablo 7. Endotel disfonksiyonu risk faktörleri.....	32
Tablo 8. Endotel disfonksiyonu tanı yöntemleri	33
Tablo 9. ADMA düzeyinin yükseldiği durumlar	36
Tablo 10. 3. haftada sakrifiye edilen sıçanların bulguları	44
Şekil 1. Diyabetik nefropatinin patogenezi.....	12
Şekil 2. NO sentezi	24
Şekil 3. Endotel dokunun normal işlev görmesi	31
Şekil 4. Endojen metilargininlerin sentez ve metabolizması	34
Şekil 5. Endojen metilargininlerin yapısı.....	35
Şekil 6. Adriamisin enjeksiyonu sonrası 3. hafta asetilkolin gevşeme yanıtları.....	45
Şekil 7. Adriamisin enjeksiyonu sonrası 3. hafta SNP gevşeme yanıtları	45
Şekil 8. Endotelli aort preparatlarında PE kasılma yanıtları.....	46
Şekil 9. Endotelsiz aort preparatlarında PE kasılma yanıtları.....	46
Şekil 10. Endotelli aort preparatlarında LNAME inkübasyonu sonrası PE kasılma yanıtı	47
Şekil 11. Altı haftalık OCT tedavisi sonrası ACh yanıtları.....	47
Şekil 12. Altı haftalık OCT tedavisi sonrası Sodyum nitroprusid yanıtları	48
Şekil 13. Endotelli E(+) aort preparatlarında fenilefrin (PE) kasılma yanıtları	48
Şekil 14. Endotelsiz aort preparatlarındaE(-) fenilefrin kasılma yanıtları	48
Şekil 15. PE EC50 prekontraksiyonu sonrası LNAME ile elde edilen ek kasılma yanıtları	49

ÖZET

Deneyisel nefrotik sendrom modelinde vasküler disfonksiyon üzerine oktreotidin etkinliği

Amaç: Nefrotik sendromun (NS) eşlik ettiği endotel disfonksiyonu kardiyovasküler hastalıklarda temel belirleyici olmaktadır. Adriamisin'in indüklediği proteinüri nefrotik sendrom için iyi yapılandırılmış bir sıçan modelidir. Bu çalışmada adriamisin ile oluşturulan deneysel nefrotik sendrom modelinde oktreotidin (OCT) vasküler disfonksiyon üzerine olan etkinliğini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: 42 adet Wistar-Albino erkek sıçan 6 eşit gruba ayrıldı. Kontrol grubuna 0. gün %0.9 NaCl 2cc intraperitoneal; NS kontrol grubu ve NS resting grubuna 0. gün 5mg/kg adriamisin iv; OCT grubuna oktreotid 200mcg/kg im, NS+OCT progresyon grubuna 0. gün 5mg/kg adriamisin iv ve 200mcg/kg oktreotid im; NS+OCT regresyon grubuna 0. gün 5mg/kg adriamisin iv ve 3. hafta 200mcg/kg oktreotid im olarak uygulandı. Sıçanlar sakrifiye edildikten sonra aort halkaları çıkarıldı. Organ banyo sisteminde endotel yanıtları değerlendirildi. İlk olarak 120mM KCl ile kasılma yanıtları alındı. Sonrasında fenilefrin (PE) ile kümülatif kasılma yanıtları alındı. Asetilkolin (Ach) (1×10^{-9} – 3×10^{-5} M), sodyum nitroprussid'e (SNP) (1×10^{-11} – 3×10^{-5} M) bağlı gevşeme cevapları ve L-NAME (100µM) varlığı ve yokluğunda PE'e kasılma yanıtları endotelli ve endotelsiz aort halkalarında değerlendirildi. İstatiksel analizler için GraphPad programı kullanıldı. Tek yönlü ANOVA ve çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni testi kullanıldı. $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Adriamisin uygulanması sonrası endotelsiz ve endoteli intakt sıçan aort halkalarının Ach'e bağlı gevşeme ve PE'e bağlı kasılma cevaplarında anlamlı oranda bozulma saptandı. OCT+NS progresyon grubunda Ach'e gevşeme yanıtlarında iyileşme saptanırken PE'e bağlı kasılma cevaplarında bozulma saptandı. OCT+NS regresyon grubunda Ach'e gevşeme yanıtlarında bozulma saptanırken PE'e kasılma cevaplarında iyileşme saptandı.

Çıkarılma: Adriamisin ile oluşturulan deneysel nefrotik sendrom modelinde yapılan önceki çalışmalarda sıçan aortlarında Ach'e karşı oluşan gevşeme yanıtlarının bozulmasının adriamisine bağlı gelişen vaskülotoksik etkiye sekonder olduğu bildirilmiştir. Ancak sıçan aortlarında gelişen kasılma yanıtlarındaki bozulmanın nefrotik sendrom sonucunda geliştiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda OCT+NS regresyon grubunda PE'e kasılma cevaplarında iyileşme saptanması nefrotik sendromda gelişen endotel disfonksiyonu üzerinde OCT tedavisinin olumlu etki sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Nefrotik sendrom, oktreotid, vasküler disfonksiyon

ABSTRACT

The effect of octreotide on vascular dysfunction in experimental nephrotic syndrome model

Background: Endothelium dysfunction accompanying by nephrotic syndrome (NS) is one of the leading indicators for cardiovascular diseases. Adriamycin induced proteinuria is a well developed rat model for NS. In this study, we aimed to investigate the effect of octreotide (OCT) on vascular dysfunction in experimental NS model.

Methods: Forty-two wistar-albino male rat were divided into six equal groups. 0.9% NaCl was applied to control group via intraperitoneal, 5 mg/kg adriamycin was applied both on NS control group and NS resting group via intravenous, 200 mcg/kg OCT was applied on OCT group via intramuscular; 5 mg/kg adriamycin was applied via intravenous and 200 mcg/kg OCT was applied via intramuscular on NS+OCT progression group on day 0. 5 mg/kg adriamycin was applied via intravenous on day 0 and 200 mcg/kg OCT was applied via intramuscular on NS+OCT regression group on third week. Then rats were sacrificed and aortic rings were cutted off. Endothel responses were evaluated in organ bath system. Firstly, contractile response was received by 120 Mm KCL. After cumulative contractile response was received by phenylephrine (PE) application. Both acetylcholine (Ach) (1×10^{-9} – 3×10^{-5} M) and sodium nitroprusside (SNP) (1×10^{-11} – 3×10^{-5} M) dependent relaxation responses and contractile responses to PE in the aortic rings with and without endothelium at the presence and absence of the L-NAME (100 μ M) were evaluated. GraphPad program was used for statistical analysis. For one-way ANOVA and multiple comparisons Bonferroni test were used. $P < 0.05$ was considered statistical significant.

Results: Significant impairment was observed in relaxation responses to Ach and contractile responses to PE in the aortic rings with and without endothelium after administration of adriamycin. Although, improvement was observed in relaxation responses to Ach in NS+OCT progression group, the contractile responses to PE was impaired. Also, impairment was observed in relaxation responses to Ach in NS+OCT regression group, the contractile responses to PE was improved.

Conclusions: In previous studies performed on experimental NS model with adriamycin administration in rats, have been shown that the reason of impaired relaxation responses to Ach of rat aorta is due to vasculotoxic effects of adriamycin. But in these studies it has been suggested that impaired relaxation responses of rat aorta were related with NS. It has been shown that better contraction responses has been found to PE administration in NS+OCT regression group in our study. We can conclude that OCT treatment can have good effects on endothel dysfunction in NS. In our study, observation of improvement in the contractile responses to PE in NS+OCT regression group is suggested that OCT treatment may have positive effects on endothelial dysfunction due to NS.

Key words: Nephrotic syndrome, octreotide, vascular dysfunction

1.GİRİŞ

Nefrotik sendrom (NS) ağır proteinüri, hipoalbuminemi, hiperlipidemi ve ödemle karakterize bir tablodur [1, 2]. Minimal değişiklik hastalığı çocukluk çağı NS olgularında sık saptanmasına rağmen yetişkinlerde minimal değişiklik hastalığı az görülmektedir ve yetişkinlerde steroid tedavisine yanıt vermeyen NS tipleri daha sık görülmektedir [1, 3]. Minimal değişiklik hastalığı dışındaki diğer glomerülo nefritli hastalarda progressif renal yetmezlik gelişme riski mevcuttur. NS tedavisinde steroidler ve sitotoksik ilaçlar kullanılmaktadır. NS tedavi edilmediğinde veya tedaviye direnç olduğu durumlarda kronik böbrek yetmezliğine gidiş görülebilmektedir.

Endotel, vasküler düz kas ile damar lümeni arasında uzanan, bazal membran üzerine yerleşmiş, damarların iç yüzeyini döşeyen tek sıra yassı hücrelerden meydana gelir. Endotel; endokrin, parakrin, otokrin ve intrakrin fonksiyonları olan bir organdır. Endotelden vasküler tonusu, trombogenezisi, fibrinolizisi, inflamasyonu kontrol eden mediyatörler salgılanmaktadır.

NS'lu hastalarda, kardiyovasküler hastalıkların morbidite ve mortalitesindeki artış daha önceki çalışmalarda belirtilmiştir [4]. Bozulmuş endotel fonksiyonunun aterogenezde ilk adım olduğu yaygın görüştür. NS'da proteinüri, oksidatif stres ve steroid tedavisinin neden olduğu obezite, glikoz utilizasyon bozukluğu, hipertansiyon endotel disfonksiyonu ile sonuçlanabilir [5, 6]. İdyopatik NS'lu çocuklarda yapılan bir çalışmada endotel disfonksiyonunun hastalık aktivitesi ile büyük ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur [7]. Endotel fonksiyon bozukluğunun aterosklerotik sürecin anjiyografik olarak gösterilebilmesinden çok daha önce başladığı bilinmektedir. Ayrıca, endotel disfonksiyonu tedavi ile geri döndürülebilir bir bozukluktur. Endotel disfonksiyonunun erken tespit edilmesi kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır.

Oktreotid (OCT) bir somatostatin analogu olup, tüm büyüme faktörlerini inhibe etmektedir. OCT somatostatinin 2,3,5 alt reseptörleri üzerinden etki etmektedir. Yapılan bir çalışmada anjioplasti sonrası sıçan aortalarında 5 somatostatin reseptöründe ekspresse olduğu saptanmıştır [8]. Ayrıca; OCT'in, endotel hücreleri ile nötrofillerin karşılıklı etkileşimini azaltarak, postkapiller venüllerde nötrofil adhezyonunu önlediği böylece de koruyucu bir etki gösterdiği saptanmıştır [9, 10].

Bu çalışmada deneysel NS modelinde vasküler disfonksiyon üzerine oktreotidin etkinliğinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

2. LİTERATÜR ÖZETİ

2.1 NEFROTİK SENDROM

2.1.1 Tanım, Tarihçe, İnsidans

NS terimi 20. yüzyılın başlarında kullanılmaya başlanmıştır. Öncelikle glomerüllerdeki hücrel proliferasyonla ilişkili olan hematüri ve proteinüri ile klinik bulgu veren nefrit ile ayırım için bu terim kullanılmaya başlanılmıştır. Bu dönemde klinisyenler nefritik sendromun inflamatuvar başlangıçlı, NS'un ise dejeneratif süreçler sonrasında oluştuğunu öne sürerek bir ayrıma gitmişlerdir.

NS proteinlere karşı glomerüler geçirgenliğin artması sonucu oluşan masif proteinüri, hipoproteinemi, ödem ve hiperlipidemi ile karakterize bir klinik tablodur [11]. Nefrotik proteinüri; yetişkinler için ≥ 3.5 gr/gün, pediatrik yaş grubu için ise ≥ 40 mg/sa/m² olarak tanımlanmaktadır [1]. Renal fonksiyonlar korunmuş olabilmesine rağmen çoğu durumda NS süresi uzadıkça tabloya renal yetmezlik eklenmektedir.

Hipertansiyon, hematüri, ve azotemi genellikle NS'un bir parçası olmasa da beraberinde eşlik edebilir. Bu durumda mikst NS'dan bahsedilir [2, 12, 13].

Genel olarak çocukluk çağı NS'nun prevalansı 100.000 çocukta 2-5 vakadır. Toplam prevalans oranı yaklaşık olarak 15.5/100.000'dir. Hastalığın başlangıcının en sık olduğu yaş aralığı, nadir görülen konjenital NS'lar haricinde, 2-3 yaş aralığıdır. Minimal değişiklik hastalığı (MDH) çocukluk çağında en sık görülen NS alt grubu olup, prevalansı başlangıç yaşı ile ters orantılıdır. Yetişkinlerde NS'a %30 gibi diabetes mellitus (DM), amiloidoz ya da sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi sistemik hastalıklar sebep olurken geriye kalan vakalar MDH, fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) ve membranöz nefropati gibi primer nedenlerle oluşur. FSGS, erişkin idiyopatik NS'un en sık nedeni ve son dönem böbrek yetmezliği nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde DM en yaygın sekonder NS nedenidir. Tüm DM hastalarının yaklaşık üçte birinde 25 yıl içinde NS gelişir.

2.1.2 Sınıflandırma

NS genel olarak bir glomerüler sebepten oluşur. NS primer ve sekonder NS olmak üzere iki alt grupta incelenebilir. Sekonder NS terimi anafilaktoid purpura, SLE, DM, orak hücre hastalığı, amiloidoz ve sifiliz gibi hastalık durumları ile ilişkili olduğunda kullanılır. Ödem, hipoalbuminemi olmadan ağır proteinürinin görülmesi daha çok sekonder fokal glomerüloskleroza bağlıdır[14].

2.1.2.1 Primer Nefrotik Sendrom

NS'a neden olan primer patolojiler Tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1: Yetişkinlerde nefrotik sendroma neden olan glomerüler hastalıklar [15] . *NSAİİ:* Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar *RF:* Romatoid faktör

Hastalık	İlişkili durumlar	Tamamda yararlı serolojik testler
Minimal Değişiklik Hastalığı (MDH)	Allerji, NSAİİ, Hodgkin hastalığı, atopi	-
Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS)	Afrika-Amerikalılar, HIV enfeksiyonu, Eroin, Pamidronat	Anti HIV antikoru
Membranöz Nefropati	İlaçlar: altın, penisilamin, NSAİİ Enfeksiyonlar:HepatitB,C, malarya Lupus nefriti Maligniteler: Meme, Akciğer, Gastrointestinal sistem	- Anti-HBs, Anti HCV Anti DNA
Membranoproliferatif Glomerülo nefrit (Tip 1)	C4 nefritik faktör	C3↓, C4↓
Membranoproliferatif Glomerülo nefrit (Tip 2)	C3 nefritik faktör	C3↓, C4 normal
Kriyoglobulinemik Membranoproliferatif Glomerülo nefrit	Hepatit C	Anti HCV, RF, C3↓, C4↓, CH50↓
Amiloid	Myelom, Romatoid Artrit, Bronşiektazi, Crohn Hastalığı (ve diğer kronik inflamatuvar durumlar), Ailevi Akdeniz Ateşi	Serum protein elektroforezi İdrar immünelektroforez
Diyabetik Nefropati	Diğer diyabetik mikroanjiopatiler	

Patoloji

Minimal değişiklik hastalığı (MDH), FSGS, membranöz nefropati, MPGN, diyabetik nefropati ve amiloidoz erişkinlerdeki NS vakalarının >%90'ını oluşturur. Renal biyopsi erişkinlerde NS'a yol açan hastalığın tanısını koymak, tedaviyi yönlendirmek ve prognozu değerlendirmek için gereklidir. Çocukluk çağı NS vakalarının çoğundan MDH sorumlu olduğu için çocuklarda öncelikle biyopsi yapmaya gerek yoktur.

2.1.2.1.1 Minimal Değişiklik Hastalığı

MDH'nın diğer adı Nil hastalığıdır. MDH çocukluk çağı NS'larının %70-90'ından sorumluyken erişkin NS'larının sadece %10-15'inden sorumludur. Minimal değişiklik hastalığı genellikle primer renal hastalık sonucu ortaya çıkar. Ayrıca erişkinlerde MDH NSAİİ kullanımı, Hodgkin hastalığı gibi malignitelere sekonder paraneoplastik etki sonucunda da oluşabilir.

MDH'nda ışık mikroskopisinde glomerüler lezyon saptanmaz. İmmunfloresan mikroskopide depozit genellikle saptanmaz. Ancak bazen immunfloresan mikroskopide mezangiumda küçük miktarlarda IgM depolanması görülebilmektedir. Bazı yazarlar bunu "IgM nefropatisi" olarak adlandırmaktadır. MDH'nda elektron mikroskopide görülen karakteristik histolojik lezyonlar; epitelyal podositleri destekleyen ayaklı çıkıntılarda kayıp, vakuolizasyon ve epitelyum hücrelerinde mikrovillus dönüşümüdür. Bu lezyonun patofizyolojisi kesin değildir. Çoğu görüş dolaşan bir sitokin kapiller yükü ve podosit bütünlüğünü bozduğu yönündedir. MDH'nın kızamık enfeksiyonu ile remisyona indüklenmesi, Hodgkin hastalığı ve atopik kişilerde MDH'nın daha sık görülmesi, glukokortikoid ve siklofosfamid gibi ilaçlarla MDH'nda kanıtlanmış faydalarının gösterilmesi hücre aracılı immünitinin MDH'nda rol aldığı hipotezi ile tutarlıdır [16]. Olgunlaşmamış ve göreceli olarak farklılaşmamış T hücreleri (CD 34+) yerine olgun T hücreleri (CD 34-) MDH patogenezinde sorumlu tutulmaktadır [17]. MDH'nda anti-CD20 monoklonal antikoru rituximab tedavisi ile olumlu sonuçların alınması MDH patogenezinde B hücrelerinin de rolü olabileceğini düşündürmektedir.

MDH klinik olarak ani başlangıçlı ödem, proteinüri (3.5 gr/gün'den fazla), ödeme bağlı kilo alımı, hipoalbuminemi, hiperlipidemi ile ortaya çıkar. 24 saatlik idrardaki protein atılımı ortalama 10 gramdır ve bu proteinüriye ciddi derecede hipoalbuminemi eşlik etmektedir. Hipertansiyon (çocuklarda %30, yetişkinlerde %50), mikroskobik hematüri

(çocuklarda %20, yetişkinlerde %33), atopi veya allerji semptomları (çocuklarda %40, yetişkinlerde %30) ve azalmış renal fonksiyon (çocuklarda <%5, yetişkinlerde %30) olarak sayılabilir. Akut böbrek yetmezliği düşük serum albümini ve intrarenal ödemi (nefrosarka) olan hastalarda daha sık görülür. Bu durum intravenöz albümin ve diüretik tedavisine yanıt verir. Bu tablo hipovolemiye bağlı böbrek yetmezliğinden ayrılmalıdır.

Renal biyopsi erişkinlerde NS'a yol açan hastalığın tanısını koymak, tedaviyi yönlendirmek ve prognozu değerlendirmek için önemli yöntemdir. Fakat çocukluk çağı NS vakalarının çoğundan MDH sorumlu olduğundan biyopsi öncelikle gerekli değildir. Steroide yanıt vermeyen NS'lu çocuklarda NS'un nedenini anlamak için biyopsi yapılmalıdır.

MDH olan çocuklarda %30 spontan remisyon gözlenmektedir. İlk remisyondan sonra %70-75 hastada relaps görülebilir. Erken relapslar birbirini izleyen çok sayıda relapsı tahmin eder. Puberte sonrasında relapsların sıklığı azalmaktadır, ancak tüm yaş gruplarında steroid dozunun azaltılması relaps ihtimali artar. Yetişkin NS'lu hastalarda relapslar daha nadirdir ancak tedaviye daha dirençlidir. Yetişkinlerde steroid direnci oluştuğunda veya akut böbrek yetmezliği varlığında uzun dönem prognoz daha kötüdür [18].

2.1.2.1.2 Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS)

Amerika Birleşik Devletleri böbrek veri sisteminin 21 yıllık verilerine göre FSGS Amerika Birleşik Devletleri'nde son dönem böbrek yetmezliği tanımlanan hastalarda en sık saptanan patolojidir [19].

FSGS'de ışık mikroskobunda bazı glomerüllerin segmental alanlarında mezangial kollaps ve skleroz saptanır [20]. Lezyonlar kortikomedüller bileşkede daha sık görülür, ancak lezyonlar yalnızca buraya sınırlı değildir [21]. MDH ile FSGS tanısız yönden ayırmak için yeterli büyüklükte ve kortikomedüller bileşkeyi de içeren biyopsi materyalinin incelenmesi gerekir. Tek bir segmental skleroze glomerül görülmesi FSGS tanısı koymaya yönlendirebilir. Biyopsi esnasında alınacak küçük materyaller veya kortikomedüller bileşkeyi içermeyen biyopsi nedeni ile hastaya yanlışlıkla FSGS yerine MDH tanısı konulabilir.

İmmunofloresan değerlendirmede, mezangial matriksin arttığı alanlarda veya sklerotik alanlarda özellikli olmayan IgM ve C3 tutulumu görülebilir.

Elektron mikroskopisinde podositlerin ayaklı çıkıntılarında silinme FSGS’de tam değildir. Fakat bu silinmenin derecesi FSGS ile MDH arasında kesin ayırım yapmaya yardımcı olmaz. Ayaklı çıkıntıların olmaması FSGS tanısını düşündürebilir.

FSGS primer (idiyopatik) ve sekonder olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Sekonder FSGS’ye neden olan hastalıklar tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2: Sekonder FSGS nedenleri

Sekonder Fokal Segmental Skleroz Nedenleri
Virüsler: HIV, Hepatit B, Parvovirüs
Hipertansif nefropati
İlaçlar: eroin, analjezik, pamidronat
Reflü nefropati
Kolesterol embolisi
Renal disgenezi
Oligomeganefronia
Renal disgenezi
Alport sendromu
Orak hücreli anemi
Lenfoma
Radyasyon nefriti
Ailesel podositopatiler <ul style="list-style-type: none">• NPHS 1 mutasyonu/nefrin• NPHS 2 mutasyonu/podosin• TRPC6 mutasyonu/kasyon kanalı• ACTN4 mutasyonu/aktinin• Alfa-galaktozidaz A eksikliği/Fabry hastalığı• N-asetilneuraminik asid hidrolaz eksikliği/nefrosialidoz

Primer ve sekonder FSGS ayırımı tedavi açısından önemlidir. Primer FSGS kortikosteroid gibi immun sistemi baskılayıcı tedavilere yanıt verirken, sekonder FSGS altta yatan sebebin ortadan kaldırılması ve anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi) gibi intraglomerüler basıncı düşüren ilaçların kullanılması ile tedavi edilir. Sekonder FSGS

tedavisinde steroidlerin ve diğerk immunsupresif ilaçların yeri yoktur [18]. Primer FSGS ile sekonder FSGS ayırımı anamnez, klinik ve histolojik bulgular ile yapılabilir. Primer FSGS’de NS akut başlarken, sekonder FSGS’de proteinüri ve böbrek yetmezliğı zaman içinde yavaş yavaş artar. Sekonder FSGS’de genellikle nefrotik düzeyde proteinüri gözlenmez.

Primer FSGS son dönem böbrek yetmezliğı hastalarında % 25-40 allograftta nüks eder ve bu olguların yarısında greft kaybına neden olur.

2.1.2.1.3 Membranöz Nefropati

Membranöz nefropati yetişkinlerde primer NS’un en sık nedenleri arasındadır. Yetişkin NS vakalarının %30’unu oluşturur. En çok 30-50 yaşları arasında görülür. Erkek/kadın oranı 2/1’dir. Erişkinlerde görülen membranöz nefropati vakalarının yaklaşık % 70-80’i idiyopattiktir. % 20-30 vakada membranöz nefropati malignite, enfeksiyonlar veya romatolojik bozukluklar ile ilişkilidir. Sekonder membranöz nefropati nedenleri tablo 3’de belirtilmiştir.

Tablo 3: Sekonder membranöz nefropati nedenleri

Sekonder Membranöz Nefropati
<ul style="list-style-type: none">• <u>Enfeksiyonlar:</u> Hepatit B ve C, malarya, şistozomiyazis, sifiliz, lepra, filaryazis• <u>Otoimmün hastalıklar:</u> Sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, primer biliyer siroz, dermatitis herpetiformis, myastenia gravis, büllöz pemfigoid, sjögren sendromu, Hashimoto tiroiditi• <u>Malignite:</u> meme, akciğer, mide, kolon, özefagus, böbrek, nöroblastom• <u>İlaçlar:</u> Altın, penisilamin, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, probenesid• <u>Diğerk sistemik hastalıklar:</u> Diyabet, Crohn hastalığı, Orak hücreli anemi, Fanconi sendromu, Sarkoidoz, Gullian barre sendromu, Weber-Christian hastalığı, anjiyofoliküler lenf nod hiperplazisi

Işık mikroskopta karakteristik histolojik lezyon, hipersellülarite yokluğunda tüm glomerül boyunca glomerüller bazal membranda kalınlaşma görülür [22, 23]. İmmunfloresan incelemede diffuz granuler IgG ve C3 depolanması ve elektron mikroskobunda ise elektron yoğun subepitelyal depozitler saptanır.

Membranöz nefropatili hastaların % 80'i NS ile ortaya çıkar. Proteinüri dışında hastaların idrar analizlerinde sıklıkla oval yağ cisimsikleri, lipid damlaları saptanır. Mikroskobik hematüri % 50 hastada görülür. Böbrek biyopsisi ile membranöz nefropati saptanan hastalarda olası sekonder nedenleri belirlemek amacıyla anti-nükleer antikor ve serum kompleman 3 (C3) düzeyi, hepatit B ve C serolojisi istenmelidir. Membranöz nefropati tanısı konulan hastalarda açıklanamayan anemi, kilo kaybı, gaitada gizli kan pozitifliği gibi malignite düşündürülen bulgular varsa hastalar malignite yönünden tetkik edilmelidir.

% 20-33 hastada spontan remisyon görülebilir. 1/3 hastada tekrarlayan NS atakları görülür ancak renal fonksiyonlar korunmuştur. Kalan 1/3 hastada renal yetmezlik gelişir veya NS komplikasyonlarından dolayı kaybedilirler. Ödem, dislipidemi ve hipertansiyon tedavileri dışında renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini inhibe eden ilaçlarda tedavi de önerilmektedir. Genellikle benign klinik seyir dikkate alındığında, immunsupresif ajanlar sadece ilerleyici hastalığı için riski fazla olan veya şiddetli semptomatik NS'a sahip olan idiyoPATİK membranöz nefropatisi olanlarda düşünülmelidir. İmmunsupresif tedavi olarak steroid, siklofosfamid, siklosporin, klorambusil veya mikofenolat mofetil önerilir. Bu tedavilere dirençli olan veya sentetik adrenokortikotropik hormonun etkili olduğunu gösteren vaka sunumları mevcuttur [18].

Tüm NS vakalarında trombotik komplikasyonlar görülse de membranöz nefropatide renal ven trombozu, pulmoner emboli, derin ven trombozu görülme insidansı artmıştır. Tromboz riski, hipoalbuminemi şiddeti ile orantılı olarak artar. Hastalarda profilaktik antikoagülasyon tartışmalıdır. Ciddi kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon, immobilizasyon, morbid obezite, ortopedik veya jinekolojik cerrahi, geçirilmiş tromboembolik olay gibi durumlarda aktif kanama için risk faktörleri yoksa profilaktik tedavi önerilmektedir.

2.1.2.1.4 Membranoproliferatif Glomerülonefrit (MPGN)

MPGN, mezangiokapiller glomerülonefrit veya lobuler glomerülonefrit olarak da adlandırılan ışık mikroskobu ile izlenen glomerüller hasar modelidir. MPGN ya dolaşımda bulunan immun kompleksler aracılığı ile ya da alternatif kompleman yolunun disfonksiyonu sonucu gelişir. Hipokomplementemi MPGN'nin her tipinde sık saptanır [24-28]. İmmun

kompleks aracılı MPGN’de kompleman aktivasyonu klasik yol ile olurken, kompleman aracılı MPGN’de kompleman aktivasyonu alternatif yol üzerinden olur. Sıklıkla kompleman aracılı MPGN’de düşük serum C3 ve normal C4 konsantrasyonu saptanırken, immun kompleks aracılı MPGN’de normal veya hafif azalmış C3 konsantrasyonu ve düşük C4 konsantrasyonu saptanır [25]. Yoğun birikim hastalığı ve C3 glomerulonefritinde normal C3 düzeyi saptanabilir.

Tip I, tip II, tip III hastalık olmak üzere 3 alt gruba ayrılır. Tip I MPGN genellikle persistan hepatit C enfeksiyonu, lupus benzeri otoimmün hastalıklar, kriyoglobulinemi veya neoplastik hastalıklar ile ilişkilidir. Tip II ve tip III MPGN ise genellikle idiopattiktir. C3 nefritik faktör varlığı ve/veya parsiyel lipodistrofi tip II hastalıkta görülebilirken, kompleman reseptör eksikliği tip III hastalıkta görülebilir.

Tip I MPGN’de lobuler segmentasyonlu mezangial proliferasyon ve kapiller bazal membran ile endotel hücreleri arasında mezangial interpozisyon gösterir. Tüm bu değişiklikler mikroskopide çift kontür görünümüne neden olur. Bu görüntü tramvay yolu görünümü olarak adlandırılır.

Tip II MPGN yoğun birikim hastalığı olarak da isimlendirilir. Klasik olarak glomerüller yumak lobüler görünümündedir, intermezangial depozitler nadiren mevcuttur ve subendotelyal depozitler genelde yoktur.

Tip III MPGN’de proliferasyon diğer iki tipe göre nadirdir ve subendotelyal depozitler glomerüller bazal membranın genişlemiş kısımlarında saptanabilir ve bu durumda bazal membran katmanlı ve bozulmuş görünür.

MPGN’li hastalar proteinüri, piyüri, hematüri gibi laboratuvar bulguları; yorgunluk, halsizlik gibi sistemik semptomlar ile başvurabilirler. MPGN’li hastaların % 90’ında 20 yıl içinde renal yetmezlik gelişir. NS, renal yetmezlik, hipertansiyon kötü prognoz göstergeleridir. Proteinüri varlığında renin-anjiyotensin-aldosteron sistem inhibitörleri tedavide kullanılır. Primer MPGN’de özellikle çocuklarda steroid ile tedavi etkin görünmekle birlikte erişkinlerde kanıtlanmış tedavi yoktur. Plazma değişimi ve diğer immunsupressif ilaçların etkinliği ile ilişkili yayınlar da bulunmaktadır. Sekonder MPGN’de altta yatan hastalığın tedavisinin faydası gösterilmiştir. Örneğin, hepatit C’li hastalarda pegile interferon ve ribavirin tedavisi ile viral yük azaltılabilir. İdiyopatik tip I MPGN ve daha az görülen tip II MPGN’de (yoğun birikim hastalığı) renal transplantasyon sonrası hastalık sıklıkla nüks eder [29, 30].

2.1.2.2 Sekonder Nefrotik Sendrom

NS'a sebep olan sekonder hastalıklar tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4: Sekonder NS nedenleri

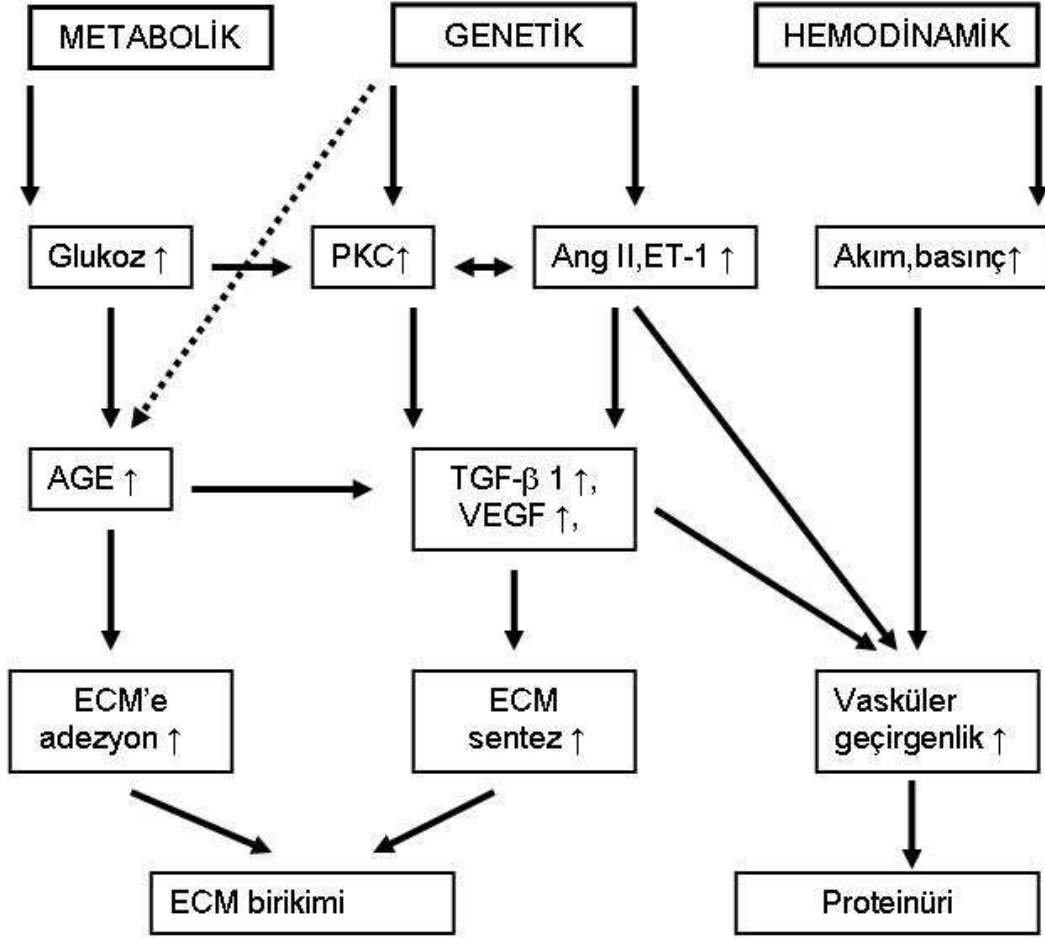
Sekonder Nefrotik Sendrom Nedenleri
1.Sistemik hastalıklar: Henoch-schönlein purpurası, sistemik lupus eritematozus (SLE), vaskülitler, Goodpasture sendromu, dermatomyozit, amiloidoz, sarkoidoz, romatoid artrit
2. Sistemik enfeksiyonlar: Hepatit B, konjenital ve sekonder sifiliz, şant enfeksiyonu, bakteriyel endokardit, sıtma, varisella, HIV, poststreptokoksik glomerülonefrit, lepra, şistozomiyazis, enfeksiyöz mononukleoz
3. Heredofamilyal hastalıklar: Orak hücreli anemi, diabetes mellitus, Alport sendromu, Nail-patella sendromu,
4. İlaçlar: Altın tuzları, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), tridion, kaptopril, eroin, d-penisilamin, civa bileşikleri
5. Neoplaziler: Hodgkin hastalığı, lenfomalar, lösemiler, karsinomalar, melanomlar, Wilms tümörü
6.Diğerleri: Arı sokması, aşılama, tiroidit, misödem, malign obezite

2.1.2.2.1 Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati süreklilik gösteren mikroalbuminüri, erken kan basıncı yükselmesi, glomerüler filtrasyon hızında (GFR) düşme, artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski ile karakterizedir [31]. Tip 1 DM'a bağlı nefropati gelişen hastaların % 85-99'unda, tip 2 DM'a bağlı nefropati gelişen hastaların % 63'ünde diyabetik retinopati saptanmaktadır [32]. Retinopati varlığı ile Kimmelsteil-Wilson nodülleri arasında bir korelasyon mevcuttur. İleri diyabetik nefropatide diğer glomerüler hastalıklardan farklı olarak böbrek boyutları normal veya büyük sınırlarda saptanır. Mikroalbuminürik hastaların 1/3'ünde albümin atılımı normal sınırlara dönerken, 1/3'ünde aşikar proteinüriye ilerler [33,

34]. Proteinürük hastaların % 10-50'sinde son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişirken, % 40-50'si kardiyovasküler komplikasyonlar nedeniyle erken dönemde kaybedilir [35]. Tip 2 DM'li beyazlarda, diyabetik nefropatinin gelişimi tip 1 DM'de görülen nefropatiye benzer bir seyir izlemektedir [35]. Birçok çalışma mikroalbuminüri-proteinüri gelişme insidansının tip 1 ve tip 2 diyabetiklerde birbirine yakın değerlerde olduğunu ortaya koymuştur [36, 37]. Gelişmiş ülkelerde, yeni tanı almış SDBY nedenleri içinde diyabetik nefropati oranı % 30-40 arasındadır [38]. Genetik yatkınlık, ırk, cinsiyet, diyabetin başlama yaşı, hastalığın süresi, diyabetik nefropati gelişimini etkileyen risk faktörleridir [39]. Kötü glisemik kontrol, hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara kullanımı, diyetdeki yüksek protein içeriği, albuminüri varlığı prognozu kötüleştirmektedir [40].

Diyabetik nefropati patogeneğinde glukozun direkt toksik etkileri, polyol yolu aktivasyonu, protein-lipid-lipoprotein-aminoasitlerin glikozilasyonu ve ileri glikolizasyon ürünlerinin oluşumu, oksidatif stres, çeşitli büyüme faktörlerinin artmış aktivitesi ve renin anjiotensin aldosteron sistemi rol oynamaktadır [41]. Diyabetik nefropati gelişimi için sadece hipergliseminin olması yeterli değildir. Bazı hastalarda kötü glisemik kontrol olmasına rağmen diyabetik nefropati gelişmez. Bu durum patogeneşte diğer faktörlerin de rolünü ortaya koymaktadır [41]. Diyabetik nefropati gelişiminde hipertansiyonun da katkısı mevcuttur. Glomerüler kapillerlere geçen basınç destek hücrelerinde mekanik strese neden olur. Mekanik stres sonucu kollajen gibi matriks elemanlarının sentezi uyarılır [41]. Hiperglisemi ve mekanik stres intrasellüler bir medyatör olan protein kinaz C (PKC) aracılığıyla sitokinler ve büyüme faktörlerini stimüle ederek hücre içi sinyal yollarını aktive eder [41]. İleri glikozilasyon son ürünleri, büyüme hormonu (GH), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), anjiotensin II (ATII), transforme edici büyüme faktörü beta 1 (TGF- β 1) ve dislipidemi gibi bazı faktörlerin de matriks üretimini etkilediği ortaya konmuştur. Şekil 1'de diyabetik nefropatinin patogenezi özetlenmektedir.



Şekil 1: Diyabetik nefropatinin patogenezi [39]

Sıkı glisemik kontrol, kan basıncı kontrolü ve renin anjiotensin sistemi inhibisyonu ile diyabetik nefropati gelişiminin geciktiği yönünde kanıtlar bulunmaktadır. Tip 1 DM’li hastalarda sıkı glisemik kontrol ile diyabetik nefropati gelişimi ve ilerlemesi engellenmektedir. Tip 2 DM’lilerde sıkı glisemik kontrolün rolü kesin değildir. Bazı çalışmalarda tip 2 DM’li hastalarda sıkı glisemik kontrol ile mortalitenin arttığı ve hedef HbA1c değerinin % 7’nin altında olmasının güvenilirliğinin şüpheli olduğu yönünde sonuçlar açıklanmıştır. Bu yüksek riskli grupta sistemik kan basıncı kontrolü renal ve kardiyovasküler yan etkileri azaltmaktadır. Renin anjiotensin sistemi üzerinden etkili ilaçların sistemik kan basıncı üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak erken (mikroalbuminüri) ve geç (proteinüri ve azalmış glomerüler filtrasyon) evrelerde diyabetik nefropati progresyonunu yavaşlatıcı etkisi birçok klinik çalışmada gösterilmiştir. Anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) ve anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri glomerüler hipertansiyonu azaltarak etkili olmaktadır.

2.1.2.2.2 Amiloidoz

Renal amiloidoz ya amiloid L (AL) olarak bilinen immunglobulin hafif zincirlerinden oluşan primer fibriler depozitlere veya serum amiloid A (AA) protein parçacıklarının birikiminden oluşan sekonder fibriller depozitler sonucu oluşur. Farklı nedenlerle oluşsa da klinik ve fizyopatoloji oldukça benzerdir ve ortak olarak tartışılacaktır.

Olgular çoğunlukla NS'a bağlı ödem, renal disfonksiyon hatta renal yetmezlik bulguları ile başvurmaktadır [42]. Geniş bir seride, AA amiloidozisli hastaların %97'si proteinüri ile % 11'i renal yetmezlik ile başvurmuş; % 33'ü takip sırasında renal yetmezlik tablosu oluşturmuş; % 44'ü bu nedenle yaşamını yitirmiştir [43]. Diüretiğe dirençli ödem dışında hastalarda halsizlik, kilo kaybı, hepatosplenomegali, kalp yetmezliği saptanabilir. AA amiloidoz geniş bir yaş aralığında görülebilmesine rağmen, ortanca yaş 50'dir. Primer amiloidoz olarak da isimlendirilen AL amiloidozda klonal plazma hücrelerinin sentezlendiği hafif zincirler makrofajlar tarafından parçalara ayrılır. Böylelikle asit pH'da kendiliğinden agregre olur. % 75'i hafif zincir lambda sınıfına aittir. % 10 kadar hastada, litik kemik lezyonları ve kemik iliğinde >%30 oranda plazma hücre infiltrasyonu ile aşikar myelom bulunur. NS sıklıkla görülür ve % 20 hasta diyalize progrese olur.

AA amiloidoz sekonder amiloidoz olarak da isimlendirilir ve NS ile prezente olur. Serum amiloid A bir akut faz reaktanıdır. Serum amiloid A kolesterol transportu, immun hücre çekimi ve metalloproteinazların aktivasyonunda rol oynar. AA amiloidoz hastalarının % 40'ı romatoid artrit, % 10'u ankilozan spondilit veya psöriatik artrit ve kalan kısmı daha nadir sebeplere bağlıdır. Akdeniz ülkelerinde ailevi akdeniz ateşi (FMF) de AA amiloidoz etyolojisinde rol oynar. FMF pyrin proteinini kodlayan gendeki mutasyona sekonder gelişir. Serum amiloid A protein parçacıkları arttıkça kendiliğinden agregre olmaya ve hücre dışı ortamda ileri glikozilasyon son ürünlerine ait reseptörlere bağlanmaya başlar. NS sıktır ve % 40-60 hasta diyalize bağlanır.

AA ve AL amiloidoz fibrilleri kongo kırmızısı ile saptanabilir. Son dönemlerde geliştirilen serum serbest hafif zincir nefelometri kitleri erken tanıda ve hastalık seyrini izlemede faydalıdır. Etkilenen hastada karaciğer veya böbrek biyopsisi % 90 tanısaldır. Amiloid birikimi kan damarları boyunca ve böbreğin mezangial bölümlerinde dağılmıştır.

Renal amiloidozun öncelikli prognostik belirteci amiloid tipidir. AL amiloidoz sistemik amiloidozların en kötü prognozlu olanıdır. İleri yaş, kardiyak tutulumu sekonder kalp yetmezliği

varlığı, serum kreatinin seviyesinin 2 mg/dl'den fazla olması, multiple myelom tanısı varlığı, periferik nöropati varlığı AL amiloidozun diğer kötü prognostik faktörleridir [44-46].

AA amiloidozda prognozu belirleyen faktörler renal tutulumun boyutu, ileri yaş ve düşük serum albümin seviyesidir. AA amiloidozda altta yatan enfeksiyöz ya da inflamatuvar hastalıkların tedavi edilmesi ile sağkalımın iyileşmesi sağlanmıştır. Hastalığın takibi serum amiloid A seviyesi veya SAP sintigrafisi ile yapılmaktadır [47].

Primer amiloidoz tedavisi çok etkin olmamakla birlikte, melfalan ve otolog hemapoetik kök hücre transplantasyonu % 30 hastada hastalık progresyonunu yavaşlatmaktadır. Sekonder amiloidoz tedavisinde öncelikle altta yatan primer hastalığın kontrolü esastır.

2.1.3 PATOGENEZ

NS'lu vakaların % 90'ından MDH (erişkin vakaların % 20'si, pediatrik vakaların % 80'i), FSGS, membranöz nefropati, MPGN, diyabetik nefropati ve amiloidoz sorumludur. NS gelişmesinde primer sorumlu patofizyolojik mekanizma filtrasyon bariyerinde geçirgenlik artışı ile ortaya çıkan proteinüridir [11]. Glomerüller bazal membrandaki ve ayaksı çıkıntılardaki değişimler, proteinlerin glomerüllere ve oradan da idrara atıldığı toplayıcı tübüllere geçmesine neden olur. İdrarla en fazla kaybedilen protein albümindir, bunun yanında immunglobulinler gibi diğer plazma proteinleri, çeşitli koagülasyon faktörleri, D-vitamini bağlayan protein ve metaloproteinler de idrarla kaybedilmektedir. [11, 48] Albuminürinin sonucu olarak hipoalbuminemi, ödem ve hiperkolesterolemi gelişir [49].

Proteinüri: Çocuklarda 40 mg/m²/saat'in üstünde yetişkinlerde ise 3.5 gr/gün'den fazla protein atımı nefrotik proteinüri kabul edilir [11, 48, 50]. Glomerüller filtrasyon bariyerinin seçici geçirgen olması ve proksimal tubulusdan proteinlerin reabsorbsiyonu nedeni ile, normalde büyük molekül ağırlıklı proteinler idrarda görülmez. Glomerüller hastalıklarda, proteinlere karşı glomerüller geçirgenliğinin artması, proteinüri ile sonuçlanır. Proteinürinin patogenezi halen tam açıklanamamıştır. Filtrasyon işlevinde GBM, hem mol büyüklüğüne (size), hem de elektriksel yüke (charge) dayalı bir bariyer olarak işlev görmesinin yanısıra glomerüller kapiller ağın en dış katı olan epitel hücreler mikromoleküllerin filtrasyonlarında size selektif bir bariyer olarak görev yapar. Podositler, glomerüller filtrasyon bariyerinin en dış

parçasını oluşturur. Podositler, glomerüler kapilleri tarak dişleri şeklinde sarar. Her bir tarak dişini, birbirine komşu epitel hücresi ayaklı çıkıntıları oluşturmaktadır. Ayaklı çıkıntılar, GBM ile ilişkilidir. GBM üzerinde birbirine komşu ayaklı çıkıntılar arasında slit diyafram (SD) yer alır, SD filtrasyon delikleri içeren bir köprüdür. SD, GBM ile yakın ilişkili çok ince bir membrandır. Ayaklı çıkıntılarının apikal ve lateral yüzeyini, ağırlıklı olarak podokaliksinin yer aldığı glikoproteinler sarmaktadır. Bu yapılar, ayaklı çıkıntılarının güçlü negatif elektrik yükü taşımaya neden olur. Negatif elektrik yükü; birbirine komşu ayaklı çıkıntılarının birbirine yapışmasına da engel olur [11, 48, 50].

Hipoalbuminemi: Masif proteinüri nedeniyle oluşan hypoalbuminemi NS'un değişmez laboratuvar bulgusudur [11, 48, 49]. İdrarla protein kaybı ile serum albumin düzeyi arasında ters ilişki vardır. Ancak bu her zaman geçerli değildir. Tedaviye cevapsız uzun süre proteinürisi devam eden çocuklarda protein ekskresyon hızında değişiklik olmaksızın serum albumin seviyesi normal veya normale yakın bulunabilmektedir. NS'da hepatic albumin sentez hızı normal veya artmış olabilir [51].

NS'da hypoalbuminemi yanında γ -globülinde seviyesinde azalma, normal veya düşük α 1-globülin seviyesi ayrıca α 2, β -globülin ve fibrinojen seviyesinde artış saptanır. α 2-globülin seviyesindeki artışın birikime bağlı olduğu düşünülmektedir.

Ödem: NS'da ödem oluşumunda iki majör mekanizma rol oynamaktadır. İlki hypoalbuminemiye bağlı plazma onkotik basıncında düşüş ve Starling yasaları uyarınca kapiller yataktan ekstrasellüler boşluğa artmış sıvı transudasyonudur. Dolaşan volümde azalma sonucunda renin anjiyotensin aldosteron sistemi aktivasyonu ve distal tübülde sodyum retansiyonu gerçekleşir. Bunun sonucunda ekstrasellüler alanda hidrostatik basınç artarak düşük plazma onkotik basıncı kompanze edilmeye çalışılır.

NS'da ödem oluşumundan sorumlu ikinci mekanizma distal tübülden sodyum atılımındaki bozukluktur. Böylece dolaşan volümde artış saptanmakta; renin, anjiyotensin, vazopressin suprese olmakta ve hastalarda hipertansiyon gelişmektedir. Perico ve arkadaşları NS'da atrial natriüretik faktör infüzyonuna karşı göreceli direnç geliştiğini göstermişlerdir [52]. Düşük plazma onkotik basıncı ile birlikte hipertansiyon ekstrasellüler alana sıvı transudasyonuna ve ödeme yol açar. Distal tübülden sodyum atılımındaki primer bozukluk halen bilinmemektedir. Ancak bir hipoteze göre interstisyel alanda inflamatuvar lökosit

infiltrasyonu olmakta ve bu lökositlerden salınan anjiotensin II ve oksidan maddeler sodyum atılımını bozmaktadır [53].

Hiperkoagülabilité: NS'da tromboembolik olaylardaki anlamlı artış antitrombin III [54], protein S ve C [55, 56] gibi koagülasyon inhibitörü proteinlerin idrarla kaybına ve protein C ve S'i bağlayan proteinler gibi yüksek molekül ağırlıklı proteinlerin plazma konsantrasyonlarında artışa bağlıdır. Ayrıca NS'da fibrinojenin hepatik sentezi ve plazma konsantrasyonu artar [57, 58]. Büyük molekül ağırlıklı prokoagülanların plazmada artması ve orta molekül ağırlıklı antükoagülanların azalması NS'un bir komplikasyonu olan pıhtılaşmaya eğilimi artırır. Eşlik eden İmmobilité, enfeksiyon ve hemokonsantrasyon da pıhtılaşmaya eğilimi artırır. NS'lu yetişkinlerin % 10'u, çocukların % 2'si bir klinik tromboemboli atağı yaşamaktadır [1].

Hiperlipidemi: Anormal lipid metabolizması böbrek hastalığı olan hastalarda sık görülür [59-64]. NS'da LDL, trigliserid, lipoprotein(a) plazma seviyelerinde belirgin artış sıklıkla saptanır [59-63, 65, 66]. HDL kolesterol plazma düzeyi NS'lu hastalarda normal veya azalmış düzeyde saptanır ve bu hastaların HDL alt tiplerinde anormal dağılım mevcuttur [51]. Ateroskleroza karşı koruyucu etkisi bilinen HDL-2 düzeyleri belirgin olarak azalmıştır. Artmış LDL, VLDL ve IDL kolesterol düzeyleri ile birlikte HDL-2'nin azalması kardiyovasküler hastalık için önemli risk oluşturur.

NS'da hiperlipidemik durum plazma onkotik basıncındaki düşme ile tetiklenmektedir. Hiperlipidemi şiddeti ile onkotik basınçta azalma arasında ters bir ilişki mevcuttur [67]. Düşük onkotik basınç doğrudan karaciğerden apoprotein B gen transkripsiyonunu uyarır [68]. İn vitro koşullarda albümin veya dekstranla plazma onkotik basıncının yükseltilmesiyle NS'lu hastaların lipid seviyelerinde hızlı bir azalma saptanmıştır [69]. Düşük onkotik basıncın hepatositlerden lipoprotein üretimini neden uyardığı halen bilinmemektedir [68].

Apolipoprotein B ve kolesterol içeren lipoproteinlerin artmış hepatik sentezinin plazma kolesterol düzeylerindeki artışın çoğunu açıkladığı düşünülmektedir [62, 67, 70]. Ancak, NS'lu hastalarda azalmış lipoprotein katabolizması da hiperkolesterolemiye katkıda bulunmaktadır. Lipoprotein katabolizmasındaki defekt iki farklı olayın sonucunda gelişmektedir. Bunlardan birincisi, endotelial yüzeylere bağlı olan lipoprotein lipaz miktarının azalması [71, 72], diğeri ise büyük bir olasılıkla HDL ile karşılıklı etkileşim sonucu VLDL'nin yapısında değişiklik oluşmasıdır. Nefrotik ratlardan elde edilen HDL ile

enkübe edilen VLDL invitro koşullarda düşük bir hızda katabolize edilir ve lipoprotein lipaza bağlanma etkinliği azalır. HDL yapısındaki anormalliğin, HDL'nin maturasyonu için gerekli bir enzim olan lesitin kolesterol transfer proteininin idrarla kaybına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür [70]. Bu enzim HDL'nin normal maturasyonu için gerekli bir enzimdir. Bu enzimin idrarla kaybı trigliseridlerden zengin lipoproteinlerin bozulmuş katabolizmasına yol açan olaylar zincirine aracılık edebilir. Azalmış trigliserid katabolizması nefrotik hipertrigliseridemi de önemli bir rol oynamaktadır.

NS'un alta yatan nedeninin minimal değişiklik hastalığı gibi direkt tedavi edilebilir olduğu durumlarda hiperlipidemi tedavi etmek endike değildir. Hiperlipideminin uzun süre devam edeceği tahmin ediliyorsa tedaviye başlamak gerekir. Tedavinin birinci hedefi mümkünse üriner protein atılımını azaltmak olmalıdır. ACE inhibitörleri [73] veya siklooksijenaz inhibitörleri [74, 75] ile tedavi, plazma albümin konsantrasyonu artmasa [51] veya hafifçe artsa bile [76], hem proteinüride hem de kan lipid düzeylerinde azalmaya yol açar [51, 77]. ACE inh veya ARB ile proteinürinin azaltılması sonucu plazma total ve LDL kolesterol, lipoprotein(a) düzeylerinde % 10-20 düşüş olabilir [76]. NS'lu hastalarda kolesterolden fakir diyet hiperlipideminin kontrolü için etkin olmazsa, statinler, antioksidanlar ve fibrik asit deriveleri gibi lipid düşürücü ilaçların kullanımı yararlı olabilir. Bazı raporlar endotel fonksiyonunu iyileştirerek statinlerin böbrek koruyucu etkilerinin olduğunu düşündürmektedir [78]. Ayrıca ilaca dirençli hiperkolesterolemi tedavisinde lipid aferezi de kullanılmaktadır. Lipid aferezinin olası etkisinin altında yatan mekanizmalar; toksik lipidlerin ortadan kaldırılması, vazokonstriktif tromboksan, prostanooidlerin ve inflamatuvar sitokinlerin azaltılmasıdır.

İnfeksiyon: NS'lu hastalarda immün sistemin kompetasında azalma bildirilmiştir. Hücre aracılı immünite, hipoalbuminemi, hiperlipidemi veya çinko yetmezliğinden dolayı baskılanmıştır. Genel olarak NS hastaları enfeksiyona yatkındırlar.

Ayrıca, NS'lu hastalarda triiodotironin ve tiroid bağlayıcı globülin seviyeleri düşmüştür. Eser metaller, demir, bakır ve çinko yetmezliği görülür. D vitamini prekürsörü olan kolekalsiferolün kaybı, D vitamini yetmezliğine ve sekonder hiperparatiroidi, hipokalsemi ve renal osteodistrofiye yol açar. İlaç metabolizması da protein bağımlı olduğundan genellikle NS'lu hastalarda değişmiştir.

2.1.4 KLİNİK VE TANI

Klinik tanı kriterleri

NS'un tanı kriterleri; generalize ödem, globüline oranla orantısız şekilde düşük albüminin görüldüğü hipoproteinemi (2gr/dl), proteinüri (>3.5gr/1.73m²/24 saat) ve hiperkolesterolemi (200mg/dl)'dir [79].

Azalmış serum albümin düzeyi, plazma onkotik basıncında belirgin azalmaya neden olur. Bunun sonucunda, dolaşım hacmi interstisyel alana doğru kaybedilir ve generalize ödem oluşur. Ödem öncelikle yüzde periorbital bölgede ve pretibial bölgede görülmekle birlikte skrotum ve labiumlarda da belirgin ödem oluşabilir. Ayrıca hastalarda plevral effüzyon ve pulmoner ödem de gelişebilir [79].

Laboratuvar bulguları

NS'un ana laboratuvar bulgusu 3.5gr/1.73m²/ 24 saati aşan belirgin proteinüri varlığıdır. İdrarla atılan proteinlerin çoğunluğunu albümin oluşturmakla birlikte pıhtılaşma proteinleri, immunglobulinler, transferrin, D vitamini bağlayan protein gibi hormon taşıyıcı proteinler kaybedilir. Komplike olmamış NS'lu vakaların büyük kısmında mikroskopik hematüri görülmesine rağmen, makroskopik hematüri görmek nadirdir. Makroskopik hematürisi ve proteinürisi olan vakalarda IgA nefropatisi dikkate alınmalıdır [79].

Klinik ödem varlığında 0.5 gr/dl gibi düşük albümin düzeyleri görülebilir ve albümin/globülin oranı sıklıkla < 1'dir.

NS'lu hastalarda yüksek moleküler ağırlıklı pıhtılaşma faktörlerinin konsantrasyonunda artış gözlenir. Trombin miktarı artarken, dolaşımdaki trombosit adhezyon baskılayıcılarının miktarı ve fibrinolitik aktivite düşer. Bu değişimlerin neticesi olarak hastalarda tromboz riski artar.

Azalan intravasküler hacimden dolayı oligürik olan vakalarda hiperpotasemi gelişme yatkınlığı vardır. Diüretiklerin kullanımı ile elektrolit dengesizliği görülebilir.

2.1.5 TEDAVİ

Yetişkinlerde NS tedavisine yönelik klinik bir klavuz yoktur. Az sayıda büyük klinik çalışma mevcuttur. Öneriler vaka serilerine, gözlemsel çalışmalara ve uzman görüşlerine

dayanmaktadır [80]. NS tedavisi; mümkünse altta yatan hastalığın spesifik tedavisini, immunsupresif tedavi ve diğer spesifik tedavilerle kontrol altına alınamayan proteinürinin kontrol altına alınması için gereken önlemleri almayı ve NS komplikasyonlarını önlemek için gerekli genel tedbirleri içerir.

Genel tedbirler immunsupresif tedaviye, özellikle tedbirlere yanıt vermeyen ve progressif böbrek yetmezliğine giden veya ağır nefrotik komplikasyonları olan hastalarda proteinüriyi kontrol edebilir. Proteinüriyi azaltabilen spesifik olmayan tedbirler; diyetle protein kısıtlaması, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlardır (NSAİİ). ACE inhibitörleri ve ARB'ler intraglomerüler basıncı düşürerek böbrek yetmezliğine gidişi yavaşlatırlar. Ayrıca ARB'lerin TGF β -1 oluşumunu azaltarak böbrekte fibrozis gelişimini engellediği gösterilmiştir. GFR 30 ml/dak/1.73m²' den az ise bu ajanların kullanımından kaçınılmalıdır. NSAİİ'lar NS'lu bazı hastalarda muhtemelen glomerüler hemodinamikleri veya glomerüler bazal membranın geçirgenlik özelliklerini değiştirerek proteinüriyi azaltırlar. Ancak NSAİİ'ların hiperpotasemi, su ve tuz tutulumu ve akut böbrek yetmezliğine yol açma gibi yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır.

NS'lu hastalarda periferik ödem ve asit çoğunlukla primer renal sodyum tutulumu sonucunda oluşmaktadır. Periferik ödem ve asit diyetle sodyum kısıtlaması (günde ortalama 2 gr) ve diüretik kullanımı ile tedavi edilmektedir. Diüretik tedavisi değerlendirilmesi için vücut ağırlığı seri ölçülmelidir. Uzman görüşlerine göre ideal günlük ağırlık azalımı 0.5-1 kg arasında olmalıdır. Böylece hipovolemi ve sıvı elektrolit bozukluklarının önüne geçilmiş olur. Genellikle diüretikler intestinal ödem ve düşük serum albümin düzeyleri nedeni ile yüksek dozlarda kullanılmaktadırlar.

NS'un altta yatan nedeninin minimal değişiklik hastalığı gibi direkt tedavi edilebilir olduğu durumlarda hiperlipidemi tedavi etmek endike değildir. Hiperlipideminin uzun süre devam edeceği tahmin ediliyorsa tedaviye başlamak gerekir. Ateroskleroza, glomerüler filtrasyon hızındaki düşüşü yavaşlatan ve NS'daki endotel disfonksiyonu üzerinde olumlu etkisi olan statinler tedavide tavsiye edilmektedir.

Tromboemboli öyküsü olmayan NS'lu hastalarda tromboembolik olayları engellemek için profilaktik antikoagülasyon tedavisi önerisi bulunmamaktadır. Hekim tromboemboli

konusunda uyanık olmalıdır. NS'lu hastada tromboemboli tanısı konulursa tedavi diğer hastalarda olduğu gibi yönetilmelidir.

NS'lu hastaların diyetleri konusunda genel uzlaşma mevcut değildir. Proteinden zengin diyet hem üriner albümin atılımını hem de albümin katabolizma hızını artırır. Ayrıca yüksek protein içerikli diyetle NS'lu hastalarda albümin sentez hızının artmasına neden olmasına rağmen serum protein ve albümin düzeylerinde artış gözlenmez [81, 82].

D vitamini yetmezliği olan NS'lu hastalarda D vitamini takviyesi tavsiye edilmektedir [13, 83].

Primer NS tedavisinde kullanılan immunsupresif ajanlar; kortikosteroidler, siklofosfamid, siklosporin, takrolimus, mikofenolat mofetil, rituksimab'dır. NS tedavisinde ilaçların potansiyel yan etkileri göz önüne alınarak kullanılmaları önerilmektedir. İlaçları birbiri ile kıyaslayan birkaç çalışma mevcuttur. Kanıtlar steroid ve siklofosfamid kombinasyonunun daha etkin olduğu yönündedir. Siklofosfamid tedavisi belirgin steroide bağlı yan etki gelişen, hipovolemi ve tromboz ile seyreden ciddi relapsları olan, tedaviye uyum ve takip açısından 12 haftalık tedavinin daha avantajlı olduğu hastalarda kullanılmalıdır.

2.2 ENDOTEL

2.2.1 Normal Endotelyum

Endotel, vasküler düz kas ile damar lümeni arasında uzanan, bazal membran üzerine yerleşmiş, damarların iç yüzeyini döşeyen tek sıra yassı hücrelerden meydana gelir. Endotel; endokrin, parakrin, otokrin ve intrakrin fonksiyonları olan bir organdır. Eskiden sadece mekanik bir bariyer olduğu düşünülen endotelin; vasküler tonusu düzenleyen, tromboregülatör molekülleri ve büyüme faktörlerini sentezleyebilen, fiziksel ve kimyasal uyarılara yanıt veren bir doku olduğu gösterilmiştir [84]. Endotel yetişkin bir insanda 5500 m² ve yaklaşık 1 kg ağırlığındadır [85].

Endotelin başlıca fonksiyonları aşağıdaki gibi sıralanabilir [86]

1. -Vazodilatör ve vazokonstriktör mediyatör salınımı ile vasküler vazomotor tonusun kontrolü
2. Çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin sentezi ve salınımı
3. Lökosit ve trombositlere nontrombojenik yüzey sağlanması
4. Arter duvarındaki lipoproteinlerin değişimi ve oksidasyonu
5. Bazal membran yapısındaki kollajen ve proteoglikanların devamlılığının sağlanması
6. Dolaşımdan dokulara madde geçişini düzenleyen yarı geçirgen bariyerin devamlılığının sağlanmasıdır.

Genel fonksiyonların dışında endotel çeşitli organlarda farklılaşarak o organa özgü fonksiyonların yerine getirilmesinde rol alabilir, örneğin akciğerde gaz değişiminin sağlandığı alveolar endotel hücreleri, kalpte myokard fonksiyonunun kontrolü, karaciğer ve dalakta fagositoz yapan endotel hücreleri gibi [87].

Endotelden salınan otokrin ve parakrin maddeler tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5.: Endotelden salınan otokrin ve parakrin maddeler [88] *NO*: Nitrik oksit, *PGI2*: Prostosiklin, *EDHF*: Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör, *ET-1*: Endotelin-1, *ATII*: Anjiotensin II, *PGH2*: Prostoglandin H2, *TGF-β*: Transforming growth faktör-β

Etki	Özgün madde
Vazodilatörler	NO, PGI2, EDHF, Adrenomedülin, C natriüretik peptid
Vazokonstriktörler	ET-1, ATII, tromboksan A2, oksidan radikaller, PGH2
Antiproliferatif	NO, PGI2, TGF-β, heparin sülfat
Proliferatif	ET-1, ATII, oksidan radikaller, platelet kaynaklı büyüme faktörü, temel fibroblast büyüme faktörü (B-FGF), insülin benzeri büyüme faktörü, interlökinler
Antitrombotik	NO, PGI2, plazminojen aktivatörü, protein C, doku faktörü inhibitörü, von Willebrand faktör
Protrombotik	ET-1, oksidan radikaller, plazminojen aktivatör inhibitör-1, tromboksan A2, fibrinojen doku faktörü
İnflamatuar marker	Hüresel adhezyon molekülleri (P-selektin, E-selektin, VCAM, ICAM), kemokinler, nükleer faktör kappa b
Permeabilite	İleri glikozilasyon ürünleri için reseptör
Anjiogenez	Vasküler endotelyal büyüme faktörü

Endotelial hücre fonksiyonları, endotelin kendi ürettiği mediyatörlerin yanı sıra dolaşımda bulunan trombin, bradikinin, ADP ve ATP gibi vazodilatör ve vazokonstriktörlerce de kontrol edilir.

Endotel fonksiyonlarını daha genel ve merkezi görülebilecek 3 ana başlık altında inceleyebiliriz.

- Vasküler vazomotor tonusun kontrolü
- Koagülasyon ve fibrinolizis arasındaki dengenin düzenlenmesi
- Lökosit adhezyonunun ve inflamasyonunun kontrolü ve denetimi

2.2.2 ENDOTEL FONKSİYONLARI

2.2.2.1 Vasküler Tonusun Kontrolü

1980 öncesi, damarın gevşeme ve kasılmasından sorumlu ana mekanizmanın nörohumoral faktörlerin damar düz kasları üzerinde yaptığı etkiler sonucu olduğu düşünülüyordu. Bu görüş 1980 yılında Robert Furchgott ve ark. tarafından tavşan aortası üzerinde yapılan deneyle değişmiştir. Bu deneyde Robert Furchgott ve ark. α -1 reseptörler vasıtasıyla düz kaslarda kasılmaya yol açan noradrenalinin bulunduğu ortama, endotelial dokusu sağlam bir damar ile endotelial dokusu bozulmuş başka bir damar koymuşlar, daha sonra deney ortamına asetilkolin (Ach) eklemişlerdir. Ach eklenmesine, sağlam endotel dokusu olan damarlar vazodilatasyon şeklinde cevap verirken, endotel dokusu bozulmuş damarlar vazokonstriksiyon şeklinde cevap vermiştir [89]. Araştırmacılar bu deneyde saptanan farklılığı endotel dokusuna bağladılar. Takiben endoteli sağlam bir damardan endoteli soyulmuş bir damara vazodilatasyon ve difüzyon yeteneği olan bir faktörün taşınması gösterilerek endotelial dokunun söz konusu fonksiyonu kanıtlandı. Furchgott bu faktörü endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak isimlendirdi [90]. 1986 yılında Louis Ignarro tarafından, EDRF ile nitrik oksit (NO)'in özelliklerinin tamamen benzer olduğu, EDRF'nin NO olduğu ispatlanmıştır [90].

Endotel hücreleri çeşitli vazodilatatör ve vazokonstriktör maddeler salgılayarak ve altındaki düz kas hücrelerini etkileyerek vasküler tonusun lokal düzenlenmesinde anahtar rol oynar. Endotel, başlıca vazodilatatör olarak NO salgılamakla birlikte daha az vazodilatatör

etkisi olan PGI₂ ve EDHF salgılamaktadır. Endotel ayrıca vazokonstriktör etkili endotelin (ET), anjiotensin II (ATII), prostoglandinler, trombosit aktive edici faktör (PAF) salgılar [91, 92]. Ayrıca endotel hücre fonksiyonları dolaşımında bulunan vazodilatatör ve vazokonstriktör maddelerce de kontrol edilir. Ach ile endotel dokusundan NO salınımının gösterilmesinin ardından bradikinin, vazopresin, serotonin, adenzindifosfat (ADP), adenzintrifosfat (ATP), endotelin, substans-P, trombin gibi birçok farmakolojik ajanın, endotel dokusundan NO, endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EKHF), prostosiklin (PGI₂) salgılattığı gösterilmiştir [93, 94].

Vazoaktif ajanların endotel dışında damar düz kasları üzerinde de reseptörleri mevcuttur. Vazoaktif ajanların endotel üzerinde indirekt etkileriyle vazodilatasyon oluşurken aynı zamanda damar düz kasları üzerindeki reseptörlerinin uyarılmasıyla damarda vazokonstruksiyona yol açarlar. Böylece vazoaktif ajanların damar üzerindeki net etkisi, endotel üzerinden yaptığı indirekt vazodilatatör etki ile düz kas üzerinden yaptığı vazokonstriktör etki arasındaki dengeye bağlıdır.

Damar içindeki endotel sıyrılmışsa veya uygun şekilde çalışmıyorsa söz konusu ajanın damar üzerindeki net etkisi vazokonstruksiyon olacaktır [91].

Damar Tonusuna Etkili Mediyatörler

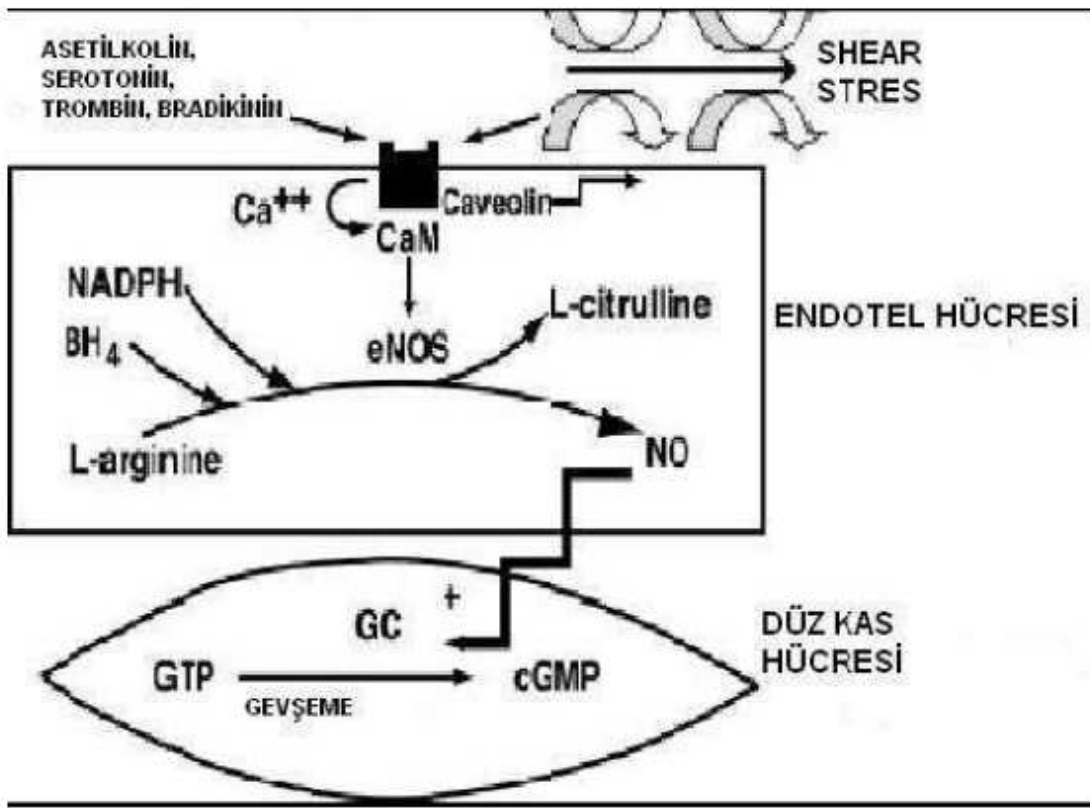
Nitrik Oksit (NO)

NO eşleşmemiş bir elektron taşıyan yüksüz bir moleküldür. Yüksüz olduğu için membranlardan kolayca geçer. Fizyolojik koşullarda NO dayanıksız olup hızla nitrit ya da nitrata oksitlenerek ortamdaki kaybedilir [95]. NO'nun yarı ömrü 20-30 saniyedir.

NO, L-argininin guanidin N-terminalinden nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin katalizlediği bir reaksiyon ile sentezlenir. NO sentezini katalizleyen NOS enzimlerinin konstitütif (cNOS) ve indüklenebilir (iNOS) olmak üzere iki izoformu mevcuttur. İki çeşit konstitütif enzim bulunmaktadır. Bunlardan birisi nöronal NOS (nNOS), diğeri ise endotelyal NOS (eNOS)'dur. eNOS EDRF'nin sentezinden sorumludur. nNOS merkezi sinir sistemi ve nöronlarda haberci molekül olarak kullanılan NO sentezinden sorumludur [96]. Konstitütif enzimlerin aktiviteleri Ca⁺⁺, kalmodulin bağımlıdır. NOS enzimlerinin indüklenebilir olan izoformu (iNOS) alt birim olarak kalmoduline ihtiyaç duyarken aktivite için Ca⁺⁺'a ihtiyaç duymaz. iNOS enziminin sentezini lipopolisakkaritler gibi çeşitli bakteriyel ürünler ile inflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-2, TNF- α gibi) transkripsiyonel olarak (mRNA artışıyla)

indüklerler. iNOS enzim aktivitesi konstitütif formlara göre yüksektir. Uzun süreli NO sentezini katalizler.

Endotelial NOS (eNOS) hücre membranının kaveola adı verilen invajinasyonları içine yerleşir. Kaveolin-1 isimli protein kalmoduline bağlanarak eNOS aktivitesini inhibe eder. Kalsiyumun kalmoduline bağlanması kaveolin-1'in ayrılmasına sebep olur; böylece eNOS aktive olur ve NO üretimi artar. Bu reaksiyon kofaktör olarak tetrahidrobiopterin (BH₄), nikotinamide adenin dinukleotid fosfat (NADPH), flavin adenin dinukleotid (FAD) ve flavin mononükleotide (FMN) gereksinim duyar [97]. NO sentezi şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2.: NO sentezi [98]. NO, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) tarafından L-argininden üretilir. Bu reaksiyon kofaktör olarak tetrahidrobiopterin (BH₄), nikotinamide adenin dinukleotid fosfat (NADPH), flavin adenin dinukleotid (FAD) ve flavin mononükleotide (FMN) gereksinim duyar. Vazodilatör agonist veya shear strese yanıt olarak artan intrasellüler kalsiyum (Ca⁺⁺), Kaveolin'i Kalmodulin'den (CaM) ayırır; böylece eNOS uyarılmış olur. Sentezlenen NO vasküler düz kas hücrelerine difüze olur ve guanilat siklaz (GC) enzimini aktive eder. Guanozin trifosfat (GTP) guanozin monofosfata (GMP) dönüşür ve gevşeme gerçekleşir.

Sentezlenen NO vasküler düz kas hücrelerine difüze olur ve guanilat siklaz enzimini aktive eder. Sonucunda siklik 3'5' guanozin monofosfat (cGMP) seviyeleri artar. cGMP düz kas hücresi içindeki cGMP bağımlı protein kinazı aktive eder. Protein kinazın aktive olması sonucunda potasyum kanalları fosforile olur, kalsiyum kanalları hiperpolarize olur. Hücre içi kalsiyum miktarı azalır ve bu da düz kas hücrelerinde gevşemeye yol açar. Guanozin trifosfat (GTP) guanozin monofosfata (GMP) dönüşür ve gevşeme gerçekleşir [98]. NO, cGMP yolundan başka sodyum, potasyum kanallarını doğrudan aktive ederek de vazodilatasyona katkıda bulunur.

NO salınımını uyarıcılar tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6.: NO salınımının uyarıcıları.

NO salınımının uyarıcıları
Katekolaminler
Vazopressin
Bradikinin
Histamin
ADP
Serotonin
Trombin
Arter duvarında kan akımının oluşturduğu shear stress

Endotel hücresi NO'yu sadece damar düz kaslarına doğru salgılamaz, damar lümenine doğru da salgılar. Böylece trombosit adhezyon ve agregasyonunu, lökosit adhezyon ve agregasyonunu, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder. NO, aterosklerozun patofizyolojisinde önemli rolü olan LDL kolesterolün oksidatif modifikasyonunu engeller [99]. Okside LDL kaveolin-1'in sentezini arttırarak eNOS'u inaktive eder ve NO üretimini azaltır [100].

NO'nun başlıca fonksiyonlarını aşağıdaki gibi sıralayabiliriz

- 1- Vazodilatasyon
- 2- ET-1 inhibisyonu
- 3- Trombosit adhezyon ve agregasyonunun inhibisyonu

- 4- Lökositlerin adhezyon moleküllerine yapışmasının inhibisyonu
- 5- Monosit adhezyonunun inhibisyonu
- 6- Vasküler düz kas çoğalmasının inhibisyonu
- 7- Rezistan damarlarda vasküler tonusun ayarlanması
- 8- Vasküler bütünlüğün sağlanması
- 9- Adhezyon moleküllerinin inhibisyonudur.

NO üretiminde veya aktivitesindeki azalma vazokonstruksiyona, trombosit agregasyonuna, lökosit adhezyonuna, düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonuna, ve oksidatif stres gibi ateroskleroz gelişimini hızlandıran etkilere neden olur [93].

BH4 eNOS aktivitesini düzenleyen bir kofaktördür. Sağlıklı insanlarda bu faktörün uygulanması herhangi bir etki oluşturmazken, kardiyak risk faktörü olan kişilerde bozulmuş olan NO aktivitesini düzeltir. L-arginin ve BH4 eksikliğinde eNOS'ta ayrışma olur. Reaksiyon NO yerine süperoksit (O_2) üretimiyle sonuçlanır. Bu etki NOS uncouplingi olarak bilinir [98, 101].

O_2 anyonları NO aktivitesinin düzenlenmesinde rol oynarlar. O_2 anyonları NO'in kararsızlığına neden olurlar. O_2 ve NO reaksiyona girerek peroksinitrit bileşimini oluştururlar. Peroksinitritten de diğer serbest oksijen radikalleri oluşur. Peroksinitrit aterosklerozun lipid peroksidasyonu ve köpük hücre oluşumunda kilit öneme sahiptir. NO bu durumdan antioksidan özellikteki endotele bağlı superoksit dismutaz (eSOD) enzimi ile korunmaktadır. Serbest oksijen radikalleri eSOD enzimi tarafından hidrojen peroksit ve oksijene dönüştürülebilir [98, 101, 102]. Patofizyolojik durumlarda reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi artar [103]. Hiperlipidemi, diyabet, hipertansiyon, sigara gibi kanıtlanmış kardiyovasküler risk faktörleri serbest oksijen radikal ürünlerinin aşırı üretimi ve oksidatif stresin artması sonucunda endotel disfonksiyonuna yol açar [104]. Endotel disfonksiyonunun gelişmesinde temel mekanizma oksidatif stresin artmasıdır.

Prostaglandinler

Endotel hücreleri çeşitli prostoglandin molekülleri üretebilir. Hangi prostaglandin molekülünün üretileceği endotelin bulunduğu dokuya göre değişir. Endotelin başlıca ürettiği prostaglandinler tromboksan A2 ve PGI2'dir.

PGI₂, arşidonik asitten siklooksijenaz enzim aktivasyonu ile endotelden sentezlenen güçlü bir vazodilatatördür. PGI₂ bu vazodilatatör etkisini hücre yüzeyindeki spesifik reseptörüne bağlanarak cAMP düzeylerini arttırarak gösterir [105]. PGI₂'nin iskelet kaslarında kan akımı ve metabolik vazodilatasyonu düzenlemede rolü olduğu bilinmektedir. Ancak bazı deneysel çalışmalarda koroner kan akımının düzenlenmesinde PGI₂'nin yeri olmadığı öne sürülmüştür [106]. Siklooksijenaz inhibitörü indometazinin koroner kan akımını azalttığı fakat bu etkinin prostosiklin sentezinin engellenmesine bağlı olmadığı bildirilmiştir [107]. Ateroskerozu olan hastalarda prostasiklin üretiminin arttığı gösterilmiştir [108, 109]. PGI₂'nin bu fonksiyonunun NO'nin etkinliğinin azaldığı durumlarda önem kazandığı bildirilmiştir [109]. PGI₂ ayrıca trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu inhibe eder.

Tromboksan A₂, PGI₂'nin tersine vazokonstriktör ve trombosit agregasyonunu kolaylaştırıcı etkiye sahiptir.

Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör (EKHF)

EKHF, düz kaslardaki potasyum (K⁺) kanallarının açılması ile hücre dışına K⁺ çıkması sonucu hücrenin hiperpolarize olmasına ve bunun sonucunda da voltaj bağımlı kalsiyum (Ca⁺⁺) kanallarının kapanması ile hücre içine Ca⁺⁺ girişinin durmasına sebep olarak vazodilatasyona neden olur [110, 111].

EKHF ilk kez gastroepiploik arterde gösterilmiştir. Daha sonraki yapılan çalışmalarda insan koroner arterlerinde bradikinin ile oluşan vazodilatatör yanıtın primer sorumlu faktörün EKHF olduğu saptandı.

EKHF'ün vazodilatatör etkisi daha çok küçük damarlar (rezistans arterler) üzerindedir. EKHF'nin tersine NO'nin etkisi ise daha çok büyük damarlar üzerindedir [92, 112]. NO'da düz kas hiperpolarizasyonu ile vazodilatasyon yapılabilir, fakat bu etki EKHF ile kıyaslandığında önemsizdir [112]. Büyük arterlerde NO sentezi inhibe olursa, EKHF normale yakın endotel bağımlı relaksasyonu sağlayabilir [113].

Endotelin

Endotelinler (ET) bilinen endojen en potent vazokonstriktörler olarak tanımlanmışlardır [114]. Endotelinler; ET-1, ET-2, ET-3 olmak üzere üç alt gruptan oluşur. ET-1 bilinen en güçlü vazokonstriktördür [115]. ET-1 başlıca endotel olmak üzere düz kas

hücreleri, lökositler ve makrofajlar tarafından üretilmektedir. ET-1 öncü molekül olarak salgılanır ardından endotelin dönüştürücü enzim tarafından aktif forma çevrilir [116].

ET-1'in ET-A ve ET-B olmak üzere iki reseptörü mevcuttur. ET-A reseptörü damar düz kaslarında, ET-B reseptörü damar düz kaslarında ve endotel hücresi üzerinde bulunur [117]. ET-1'in endoteldeki ET-B reseptörüne bağlanması endotelden NO salınımına ve vazodilatasyona yol açarken, ET-1'in damar düz kaslarındaki ET-A ve ET-B reseptörlerine bağlanması vazokonstruksiyona yol açar. ET-B reseptörünün uyarılmasının net etkisi vazokonstruksiyondur [117].

ET-1 vazokonstriktör etkilerinin yanında enflamasyon ve aterogenezde de rol oynar [118]. ET-1 fibroblast kemotaksisini uyararak fibronektin üretimi ve salınımını, ayrıca fibroblastlardan kollajen üretimini artırır. ET-1 böylece damar yeniden şekillenmesi ve yapılanmasında rol oynar. ET-1 nötrofilleri, monositleri, mast hücrelerini aktive ederek TNF- α , TGF- β salgılanmasını artırır [119].

Bradikinin

Kininojenden kallikrein tarafından sentezlenir. Endotel hücreleri üzerinde B2 kinin reseptörleri mevcuttur. B2 kinin reseptörlerinin uyarılması ile NO sentezi uyarılır. Böylece indirekt yolla vazodilatasyona neden olurlar [120]. Ayrıca, B2 reseptörleri aracılığı ile direkt düz kas gevşemesine neden olabilirler.

Anjiyotensin II

Anjiyotensin II, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından damar duvarında oluşturulan bir peptiddir. Anjiyotensin II'nin vazokonstriktör, aterojenik, protrombotik, oksidan etkileri mevcuttur. Endotel hücrelerindeki AT1 reseptörünün aktivasyonu NO ve vazodilatatör prostoglandinlerin salınımına yol açar. Düz kas hücrelerinde ise, vazokonstruksiyon, NADP/NADPH oksidaz aktivasyonu ile superoksit oluşumu ve ET1 salınımına yol açar. Ayrıca AT1 reseptörleri büyüme faktörlerinin salınımını artırarak düz kas hücrelerinin hipertrofisini ve proliferasyonunu uyarır.

2.2.2.2 İnflamatuvar Durumun Düzenlenmesi

Sağlıklı bir damarda lökositler, eritrositler ve trombositler endotele yapışmaz ve dokulara göç etmezler. İnflamasyonun olduğu dokuda lökositlerin ekstravasküler alana geçişi arterlerden değil, postkapiller venüllerden olur [121]. Ancak aterosklerotik diyet sonrası arteriyel endotel hücrelerinin lökositleri bağlamak için özel adhezyon molekülleri sentezleyip kendi hücre zarlarında sergiledikleri gösterilmiştir [122]. Endotelyal dokudan sentezlenen adezyon molekülleri ICAM,VCAM ve E-selektindir [122]. Ayrıca endotel hücreleri trombosit tarafından sentezlenen P-selektini de hücre zarında sergiler [123].

İnflamasyon sonrası bir lökositin transmigrasyonu altı aşamada gerçekleşir [121, 123];

- 1- Endotel hücresinin aktivasyonu sonucu endotel hücre zarında E-selektin ve P-selektin düzeyi artar.
- 2- Selektin-reseptör etkileşimi sonucu lökositler endotele reversible yapışır.
- 3- Lökositin endotel üzerinde yuvarlanması.
- 4- Lökositin aktivasyonu. Kemokinlerle aktive olan lenfosit yüzeyinde VCAM-1 ile bağlanan ligandların miktarı artar.
- 5- Lökositlerdeki ligandların VCAM, ICAM ile etkileşmesi sonucu lökosit endotel bağlantısının güçlendirilmesi.
- 6- PECAM-1 ve diğer moleküller yardımıyla lökositin iki endotel hücresi arasından dokuya transmigrasyonudur.

2.2.2.3 Koagülasyon ve Fibrinolizisin Düzenlenmesi

Normal fizyolojide endotel baskın olarak antikoagülan, antiagregan ve fibrinolitik özelliklere sahiptir[124]. Endotel dokusu trombositlerin adezyonuna dirençli ve koagülasyonu aktive etmeyen bir yüzey sağlar. Endotelde hasar oluşması durumunda endotel hücrelerinin antikoagülan etkileri azalır ve protrombotik bir yüzey oluşur.

Endotel hücresi faktör IX, X, trombin sağlar. Trombin oluşumunun kontrolü endotelyal dokunun antitrombotik ve protrombotik aktivitesinin dengelenmesinde anahtar rol oynar [123]. Trombin endotel hücresindeki reseptörüne bağlanarak doku faktörü (TF), plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1), NO, endotelin, PGI2 salgılatır.

Endotelden antitrombin III üretilir ve etkisi endotel yüzeyinden salgılanan heparin benzeri moleküllerle artar. Endotel hücresinden ayrıca doku faktörü inhibitörü (DFI)

salgılanır. Bu faktör Xa'yı bağlayarak inaktif hale getirir. Heparin endotel hücrelerinden DFI salınımını artırır [123].

Endotel hücreleri trombomodülin (TM) salgılar. TM'e bağlanan trombin hızlıca inaktif olur. Trombin-TM kompleksi ayrıca protein C'yi aktive ederek faktör V ve VII'yi inhibe eder.

Endotel hücre yüzeyinin prokoagülan duruma çeviren esas olay endotelden TF'nin salınmasıdır.

Von Willebrand faktör (vWF) trombositlerin subendotelial matrikse ve diğer trombositlere bağlanmasını sağlar. Ayrıca vWF plazmadaki faktör VIII'i de sağlar. Artmış vWF düzeyleri ile endotel disfonksiyonu arasında ilişki kurulmuştur.

Endotel hücreleri üzerinde fibrin ve fibrin yıkım ürünleri için reseptörler mevcuttur. Bu reseptörlere fibrin ve fibrin yıkım ürünlerinin bağlanması sonucunda endotel hücrelerine lökosit adhezyonu artar, endotel hücrelerinde hasar oluşur.

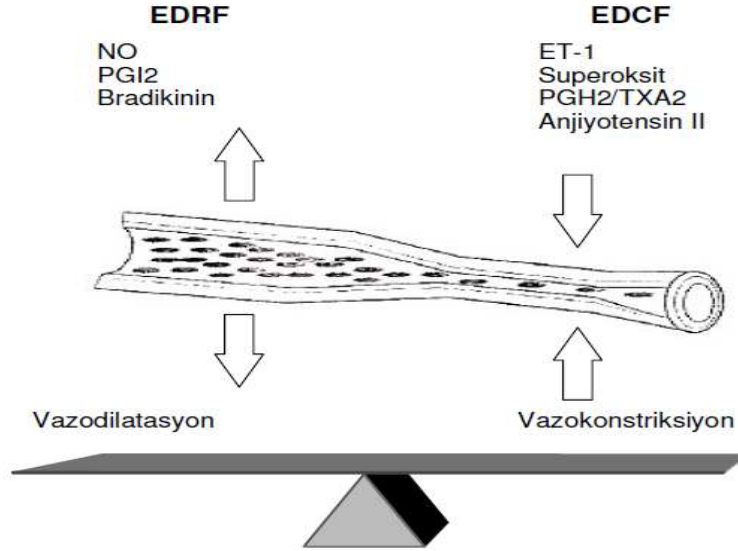
Fibrinolizis sisteminde endotel, doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ile PAI-1 arasında hassas bir denge oluşturur.

2.2.3 ENDOTEL DİSFONKSİYONU

2.2.3.1 Tanım

Endotel disfonksiyonunun varlığı ilk olarak 1986 yılında ilerlemiş ateroskleroza olan hastaların koroner arterlerinde gösterilmiştir [125]. Daha sonraki yıllarda yapılan araştırmalarda endotel disfonksiyonunun; kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, vaskülit ve DM gibi pek çok hastalığın patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir [126].

Endotel disfonksiyonu tanımı genellikle endotel bağımlı vazodilatasyondaki bozulmayı tanımlamak için kullanılır [86]. Bu durum endotel kaynaklı gevşetici (EDRF) ve endotel kaynaklı konstriktör (EDCF) maddeler arasındaki denge bozulduğunda ortaya çıkmaktadır [127].



Şekil 3.: Endotel dokunun normal işlev görmesi endotel kaynaklı gevşetici faktörler (EDRF) ve endotel kaynaklı konstriktör faktörler (EDCF) arasındaki dengeye bağlıdır [85].

Endotel disfonksiyonu ayrıca bozulmuş “Endotelial Aktivasyon” göstergesi olup proinflatuar, proliferatif ve prokoagulan ortam yaratmaktadır [86].

Endotelial disfonksiyon, vazodilatatör maddelerin biyoyararlanımındaki azalma ile karakterizedir. Vazodilatatör maddelerden en belirgin azalma NO’da görülür. Bu çerçevede endotel kaynaklı vazokonstriktörler artar [87]. Sağlıklı endotelde, endotele bağımlı NO salınımı sayesinde Ach’ne yanıt vazodilatasyondur. Ancak endotel disfonksiyonunda muskarinik düz kas hücrelerinin karşılıksız aktivasyonu ile vazokonstriksiyon saptanır.

Aterosklerozun en erken saptanan belirtisi farmakolojik ve hemodinamik uyarıya cevaben NO salınımında azalmadır [128]. Bu endotelial disfonksiyonun bir nedeninin de bozulmuş NOS aktivitesi olduğu öne sürülmüştür.

Anormal endotel fizyolojisi hem aterosklerozun oluşumunda erken dönemde hem de geç dönemde dinamik plak kontrolünde rol oynamaktadır. Normal endotel ICAM-1, VCAM-1, P-selektin gibi adhezyon moleküllerini sentezlemezken, aterosklerozun erken döneminde endotel disfonksiyonunda endotel hücre yüzeyinde adhezyon moleküllerinin ekspresyonu görülür. Bu moleküller sayesinde inflammatuar hücrelerin subendotelial dokuya geçişi kolaylaşır [128]. Bu adhezyon moleküllerinin ekspresyonu shear stres, subendotelial okside LDL, arter duvarında artmış glikolizasyon ile uyarılabilir. Bu adhezyon moleküllerinin olmadığı farelerle yapılan deneylerde, lipiddin zengin diyet ile normal farelere göre daha küçük ve daha az inflammatuar hücre içeren lezyonlar saptanmıştır [129].

Belli bölgelerde ateroskleroza yatkınlık endotel fonksiyonlarındaki değişiklikler ile açıklanabilir. Lokal kan akım hızındaki değişikliklere bağlı olarak ICAM-1 ve eNOS'u kodlayan endotel hücre genlerinin ekspresyonu değişim göstermektedir. Ayrıca kan akımı tipide endotel hücre morfolojisi üzerinde direkt etkili olmaktadır. Laminar akım alanlarında (antiaterosklerotik akım örneği) endotel hücreleri elipsoid biçiminde iken, türbülant akım (aterojenik akım örneği) alanlarında endotel hücreleri poligonal biçimde saptanır [130]. Bu tip endotelyal hücreler LDL kolesterole karşı artmış permeabiliteye sahiptir.

2.2.3.2 Risk Faktörleri

Ateroskleroz ve kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye neden olan risk faktörlerinin endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır [131].

Hipertansiyon, DM, hiperlipidemi, sigara kullanımı artmış oksidatif stres ve reaktif oksijen ürünleri ile ilişkilidir [131]. Reaktif oksijen ürünleri, NO'nun biyoyararlanımını azaltarak hücre hasarını tetikler [104]. Endotel disfonksiyonu patogenezindeki ana mekanizmanın artmış oksidatif stres olduğu kabul edilmektedir [104].

Endotel disfonksiyonu risk faktörleri tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7: Endotel disfonksiyonu risk faktörleri

Endotel Disfonksiyonu Risk Faktörleri	
Ateroskleroz	Tip I ve II diyabet
Hiperkolesterolemi	Hiperglisemi
Düşük HDL kolesterol	Akut postprandiyal hiperglisemi
Yüksek Lipoprotein (a)	Aktif-pasif sigara içiciliği
Küçük yoğun LDL kolesterol	Dilate kardiyomyopati
Hipertansiyon	Chagas hastalığı
Hipertansiyon	KAH için aile öyküsü
Yaşlanma	Postmenopozal kadınlar
Vaskülitler	Kawasaki hastalığı
Transplantasyon ateroskerozu	Gebeliğin indüklediği hipertansiyon
Sendrom X	Preeklampsi
Variant angina	Pulmoner hipertansiyon
İnsülin rezistansı	Metiyonin yüklenmesi

2.2.3.3 Endotelial disfonksiyon Tanı Yöntemleri

Endotel fonksiyon bozukluğunu tespit edecek olan ideal tanı yönteminin güvenilir, invaziv olmayan, kolayca ulaşılabilen, subklinik ateroskleroza tespit edebilen, tedaviye cevabı değerlendirilebilen özelliklerde olması gerekir. Ayrıca endotel disfonksiyonu tek formda karşılaşılan bir olay olmadığı için aterosklerotik endoteli birden fazla özelliği ile değerlendirilmelidir. Şu an kullanımda olan böyle bir test mevcut değildir. Endotel disfonksiyonunun aterosklerozda başlatıcı lezyon olduğunun düşünülmesi, endotel disfonksiyon tanısı için endotele bağlı vazodilatasyonun veya endotelden salınan hücresel veya moleküler ürünlerin tanı testi olarak kullanılabilceğini düşündürmüştür [132].

Ludmer ve arkadaşlarının 1986'da aterosklerotik epikardiyal koroner arterlerde ilk olarak endotel disfonksiyonunu tanımlamalarından sonra; girişimsel olarak yapılabilen koroner arterlerde endotel disfonksiyonunu tanımlayan birçok yöntem tanımlanmıştır. Daha sonraki yıllarda endotel disfonksiyonunun yalnızca epikardiyal koroner arterlerle sınırlı olmadığı tüm arteriyel yatağı tuttuğu varsayımına dayanarak [133] daha az invaziv veya noninvazif yöntemler tanımlandı.

Endotel disfonksiyonu tanı yöntemleri tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8.: Endotel disfonksiyonu tanı yöntemleri

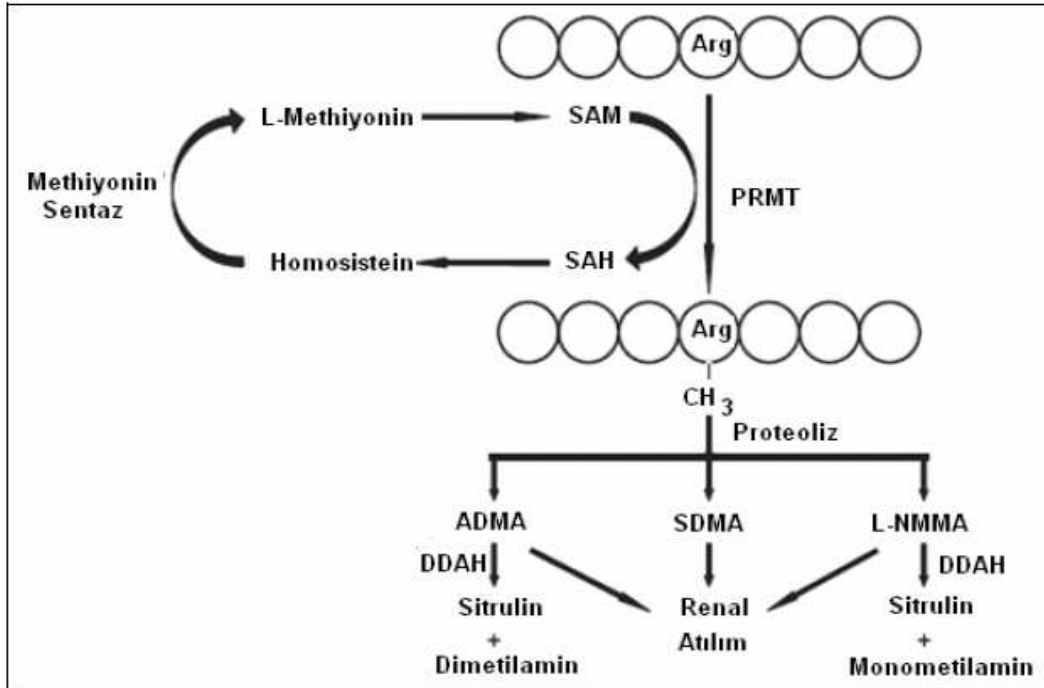
ENDOTEL DİSFONKSİYONU TANI YÖNTEMLERİ	
İnvaziv	Koroner anjiyografi Pletismografi
Noninvaziv	Pozitron emisyon tomografi Akımla uyarılan vazodilatasyon
Biyokimyasal markerlar	Plazma ve idrarda NO ve metabolitlerinin tespiti Asimetrik dimetilarginin (ADMA) Endotelin-1(ET-1) Von Willebrand faktör (vWF) Doku plazminojen aktivatörü (t-PA) Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) Hücreler arası adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) Vasküler hücre adhezyon molekülü (VCAM) E-selektin P-selektin

Endotel Disfonksiyonu tanısında kullanılan biyokimyasal markerlar

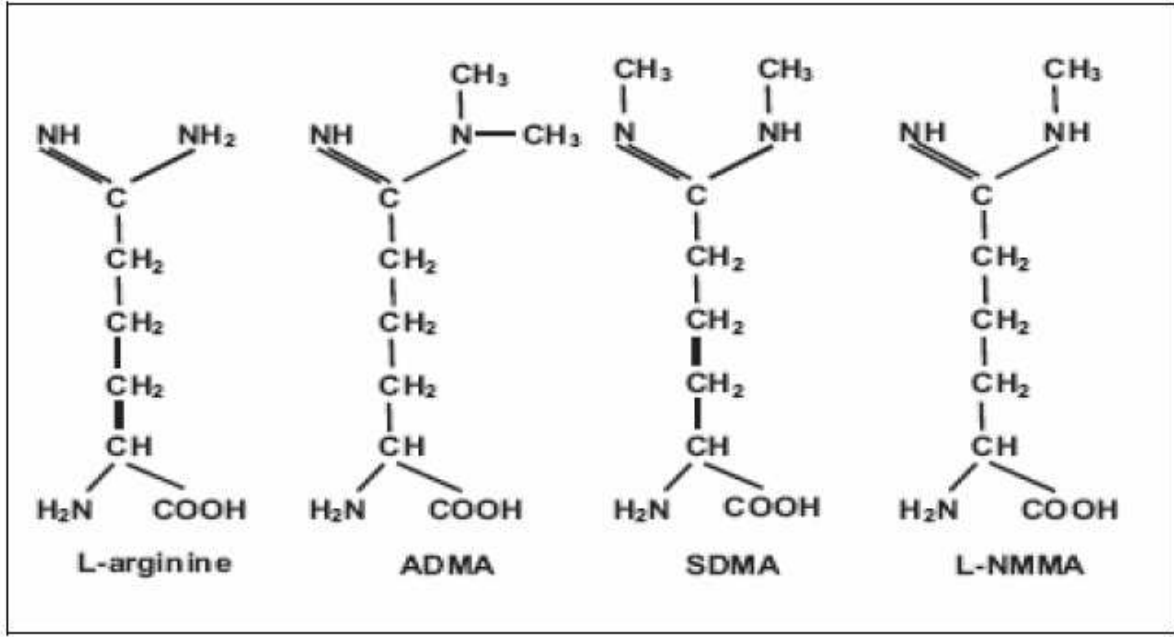
Asimetrik Dimetil Arginin (ADMA)

Endotelden kaynaklanan majör vazoaktif madde NO'dur. Asimetrik dimetil arginin (ADMA), NO sentezini sağlayan eNOS enziminin endojen yarışmalı inhibitörüdür. ADMA'nın eNOS'un endojen inhibitörü olduğu 1992 yılında Vallance ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır [134].

ADMA, arginin aminoasidinin posttraslasyonel modifiye formudur. Proteinlerdeki L-argininin hücre içi metiltransferaz enzimleri ile metillenmesi sonucunda üretilmektedir. Arginin aminoasidinin metillenmesi, protein arginin metil transferaz (PRMT) 1 ve 2 enzimi ile olmaktadır. PRMT enzimleri, S-adenozil metioninden (SAM) metil grubunu L-arginine transfer ederek proteinlerdeki arginin rezidülerinin guanidin gruplarına metil gruplarının eklenmesini sağlar. Metil grubu vericisi olan SAM, S-Adenozil homosisteine (SAH) dönüşür. SAH, daha sonra homosisteine hidrolize olur [101, 135-137]. Metillenmiş proteinlerin proteolitik katabolizması ile serbest metilarginin rezidüleri salınır. ADMA, N-monometil-L-arginin (L-NMMA) ve simetrik dimetilarginin (SDMA) sentezlenir. L-NMMA ve SDMA ADMA'nın izomerleridir (Şekil 5).



Şekil 4.: Endojen metilargininlerin sentez ve metabolizması



Şekil 5.: Endojen metilargininlerin yapısı [137].

L-NMMA NOS aktivitesini azaltırken, SDMA'nın NOS aktivitesi üzerine etkisi yoktur [129]. ADMA, SDMA ve L-NMMA endotel hücrelerine katyonik aminoasit taşıyıcısı ile girer. Bu taşıyıcının etkisi kaveolin bağlı NOS ile düzenlenir. Her üç metilarginin de hücreye giriş için argininle yarışır. Yüksek ADMA konsantrasyonları L-argininin hücre içine taşınmasını engelleyerek NO sentezinin azalmasına yol açar. Ayrıca, her üç metilargininin endotel hücresi içine girmesini sağlayan katyonik aminoasit taşıyıcısı sistemindeki defekt de dolaşımda daha fazla ADMA konsantrasyonlarına ve azalmış NO sentezine yol açar [138, 139].

ADMA ve L-NMMA'nın %90'ından fazlası dimetilarginin dimetil aminohidrolaz (DDAH) enzimi ile karaciğerde metabolize edilir. ADMA günlük 300 mol düzeyinde üretilirken 250µmol/günlük kısmı DDAH enzimi ile karaciğerde metabolize olur. Geri kalanı böbreklerden atılır. DDAH enziminin inhibisyonu ADMA konsantrasyonunu artırırken NO üretimini azaltır. DDAH enzim aktivitesi inflamasyon ve oksidatif stresle azalmaktadır. ADMA ve L-NMMA aynı zamanda iki düşük kapasiteli yollarda, asetilat (karaciğer asetil transferaz) ve á-ketoasit derivelerine metabolize edilir [140].

PRMT enzimi ile proteinlerin artmış metilasyonu, şekillenmiş metilargininlerin artmış proteolizi ve salınımı, bozulmuş renal atılım, DDAH enzimi ile bozulmuş metabolizma sonucu plazma ADMA düzeyleri artar [141, 142].

Tablo 9.: ADMA düzeyinin yükseldiği durumlar

ADMA Düzeyinin Yükseldiği Durumlar	
➤ Esansiyel hipertansiyon	➤ Hipertiroidi
➤ Pulmoner hipertansiyon	➤ Karaciğer yetmezliği
➤ Konjestif kalp yetmezliği	➤ Preeklampsi
➤ Kronik böbrek yetmezliği	➤ Gestasyonel hipertansiyon
➤ Ateroskleroz	➤ Sendrom X
➤ Koroner arter hastalığı	➤ İleri yaş
➤ Periferik arter hastalığı	➤ Trombotik mikroanjiopati
➤ İnme	➤ Şizofreni
➤ Diabetes mellitus	➤ Multipl organ yetmezliği
➤ Hiperlipidemi	

İnsanlarda eksojen olarak ADMA infüzyonu uygulanması sonrasında patofizyolojik olarak kalp hızında azalma, kalp debisinde azalma, sistemik ve vasküler dirençte artışa neden olduğu gösterilmiştir. ADMA infüzyonu sonrası ayrıca sodyum retansiyonu ve kan basıncında artış saptanır [143].

ADMA düzeyleri koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir [144].

Von Willebrand faktör

Von Willebrand faktör (vWF) başlıca endotel hücrelerinde sentezlenen glikoprotein yapıda bir moleküldür. Yükselmiş plazma vWF seviyelerinin kardiyovasküler hastalığı olanlarda, tekrarlayan olay riskini predikte edebileceği düşünülmektedir[145].

Endotel Disfonksiyonunu Fonksiyonel Testlerle Ölçülmesi

Bu testler genel olarak farmakolojik ve fiziksel uyarılara karşı oluşan vazodilatasyonu ve dolayısı ile endotel NO salınımını ölçerler.

a.İnvaziv koroner testler:

Ach'nin ilk kez intrakoroner olarak verilebileceğini ve bu şekilde koroner vazomotor tonusun değerlendirilebileceğini Ludmer ve ark. göstermiştir [125]. Bu yöntem endotel

disfonksiyonunun değerlendirilmesinde altın standart yöntemdir. Sağlıklı endotele sahip damarda Ach'ne karşı oluşan yanıt vazodilatasyonken, endotel disfonksiyonu varlığında oluşan yanıt vazokonstruksiyondur. Ach ile uyarılan vazokonstruksiyon endotel disfonksiyonunun ilk göstergesidir [146].

b. İnvaziv ön kol pletismografi:

Brakiyal arter kateterizasyonu eşliğinde venöz pletismografi, endotel vazomotor fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntemdir. Brakiyal artere direkt olarak verilen ajanın kan akımını değiştirmesi incelenir. Test ön koldaki volüm değişikliğinin civa gerilimli ölçek ile ölçülmesine dayanır [147]. Yöntemin dezavantajı brakiyal arter kanülasyonu ile ilgili komplikasyonlarıdır [148].

c. Pozitron emisyon tomografi (PET):

PET myokard kan akımının invaziv olmayan yollarla kantitatif değerlendirilmesini sağlar. Hem bazal hem de intravenöz dipiridamol sonrası hiperemi akım değerleri, koroner akım rezervinin hesaplanması için elde edilebilir [149]. Ancak bu tanı yöntemi yüksek maliyeti ve radyonükleid madde üretimindeki zorluk nedeniyle yaygınlaşmamıştır.

d. Akımla uyarılan dilatasyon:

Damarlar shear strese vazodilatasyonla yanıt verirler. Bu durum akımla uyarılan vazodilatasyon (AUV) olarak adlandırılmaktadır ve AUV'un en etkin mediatörü NO'dur. Endotelin dökülmesi, soyulması veya NOS inhibitörü ile işlemden sonra AUV kaybolmaktadır.

Endotel disfonksiyonunun sistemik tutulum göstermesi, periferik arterlerden noninvaziv yöntemlerle akımla uyarılmış vazodilatasyonun değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. AUV, orta büyüklükteki musküler arterlerin shear strese maruz kalması sonucu meydana gelen hiperemiyi ve endotel kaynaklı vazodilatatör yanıtı ölçmektedir.

AUV yöntemiyle endotel disfonksiyonunun değerlendirilmesi, kardiyak kateterizasyon endikasyonu olmayan asemptomatik hastaların değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Ancak yöntemin kişi bağımlı olması, biyolojik sirkadiyen ritim nedeni ile farklı günlerde %25 değişkenlik göstermesi, arter çapına göre kötü sinyal-görüntü alınabilmesi yöntemin dezavantajlarıdır.

2.2.3.4. ENDOTEL DİSFONKSİYONU TEDAVİSİ

Endotel disfonksiyonu tedavi edilebilir ve geri dönüşümlü bir bozukluktur. Kardiyovasküler risk faktörlerinin endotel disfonksiyonu ile olan ilişkileri göz önüne alındığında, kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altına alınması endotel disfonksiyonunu da düzelterek (sigaranın bırakılması, antihipertansif tedavi, antihiperlipidemik tedavi gibi).

Statinler kolesterol değerlerini düşürmedeki etkilerinden bağımsız olarak endotel disfonksiyonunu düzelttikleri yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir [150]. Statinlerin endotel koruyucu etkisi antioksidan, antiinflamatuvar etkileri ve NO biyoyararlanımını düzeltmeleri ile ilişkilidir [150]. Statinler ayrıca, hücrel diferansiasyon, proliferasyon ve büyüme faktörleri için gerekli olan isoprenoid sentezini inhibe ederler. Fosfotidilinozitol 3-kinaz/Akt yolunda upregülasyona neden olarak eNOS enzimini aktive ederler. İnflamasyon markırı olan yüksek sensitif c-reaktif protein düzeyi statin tedavisi sonrası azalmaktadır.

Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, anjiotensin II sentezini azaltarak ve bradikinin yıkılmasını önleyerek NO biyoyararlılığını arttırlar. Ayrıca ACE inhibitörleri endotel kaynaklı hiperpolarizan faktörün etkisini arttırlar.

Postmenapozal kadınlarda yapılan çalışmalarda Ach ile oluşan vazokonstriksiyonun intrakoroner östrojen enjeksiyonundan sonra düzeldiği gösterilmiştir [151]. Bu tedaviye progesteron eklenmesiyle östrojen etkisinde değişiklik olmamaktadır. Östrojen LDL oksidasyonunu azaltarak etki göstermektedir. [152].

Glutasyon [153], N-asetil sistein [154], C vitamini [155-157] gibi antioksidanların aterosklerotik bireylerde koroner ve periferik arterlerdeki endotel disfonksiyonunu düzelttiği gösterilmiştir. LDL oksidasyonunu önlediği bilinmesine rağmen, insanlarda E vitamininin endotel fonksiyonunu düzeltici etkisi gösterilememiştir. [158].

L-arginin desteği ile NO üretiminin artırılmasının vasküler relaksasyon üzerine olumlu etkisi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

2.3 OKREOTİD

OCT, somatostatinin uzun etkili, sentetik oktapeptid türevidir. 1982 yılında Bauer ve ark. tarafından geliştirilmiştir. Somatostatinler etkilerini, hücre yüzeyine yerleşmiş G proteinine bağlı somatostatin reseptörleri (SSTR) aracılığıyla gösterir. Somatostatinler reseptöre bağlandıktan sonra guanilat siklaz ve adenilat siklaz inhibisyonu, iyon kanallarının modülasyonu, protein fosforilasyonu, mitojen aktive edici protein kinaz ve fosfolipaz C aktivasyonu gibi birçok intrasellüler yolağı tetikler [159-163]. SSTR'lerinin ayrı genler tarafından kodlanan beş ayrı reseptör alt tipi mevcuttur. Bir hücre birden fazla SSTR alt tipi barındırabilmektedir. Bazı biyolojik yanıtlar bazı reseptör alt tiplerine özeldir. Örneğin; büyüme hormonu sekresyonu SSTR2 ve 5, immun yanıtlar SSTR2, insülin sekresyonu SSTR5, glukagon sekresyonu SSTR2 alt tipleri ile ilişkilidir [161]. Beş reseptör alt tipi somatostatin peptidlerine nanomolar afinite ile bağlanırken, kısa sentetik oktapeptidler ve heksapeptidler sadece 3 alt tipe bağlanmaktadır (SSTR 2,3,5). OCT'in somatostatinden farkı; somatostatin reseptörlerinden sadece tip 2 ve tip 5'i uyarması ve oddi sfinkter basıncını arttırmasıdır [164].

Etkisini, büyüme hormonunun hücresel düzeyde etkisine aracılık ettiği IGF-1'in (Somatostatin-C) inhibisyonu üzerinden gösterir. IGF-1 büyüme, gelişme, hücre farklılaşması ve metabolizmada rol almaktadır. OCT subkutan ve intravenöz uygulanabilir ayrıca intramuskuler uygulanabilen yavaş salınım gösteren formları mevcuttur [164]. Klinik kullanıma ilk sunulan somatostatin olan OCT, somatostatine göre büyüme hormonu, glukagon ve insülin salınımını daha güçlü engellemektedir [165, 166].

OCT başta GH sentezinin fazla olduğu akromegali hastalarında gerek aşırı büyümenin engellenmesi gerekse dokulardaki yaygın fibroblast göçü ile oluşan kontraktürlerin engellenmesi, yoğun IGF reseptörü ihtiva etmeleri nedeniyle gastrointestinal, nöroendokrin tümörlerde, gastrointestinal operasyonlar sonrası oluşan şiddetli bulantı, kusma ve diyarelerde kullanılmaktadır.

OCT ile yapılan çalışmalarda hipertrofik kardiyomyopatiilerde sol ventrikül kitlesindeki artışın gerilediği de saptanmıştır [166-170].

OCT'in pankreatit tedavisindeki etki mekanizması çeşitli tıbbi literatürlerde ele alınmıştır. Deneysel çalışmalar somatostatinin; endotoksin, TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6'nın azalmasına ve yaklaşık olarak normal düzeylere yeniden dönmesini sağlayabildiğini

göstermiştir. Pankreatitte zayıflayan mikrosirkülasyon, olayı başlatan ve kötüleştiren faktördür. OCT'in vazodilatasyon yaparak intestinal ve kolonik kan akışını arttırabildiği, intrapancreatik olarak yeniden dağılımı sağladığı ve pankreas hücrelerinin salgıladığı hormonların dolaşımını arttırdığı belirlenmiştir [9, 10].

İnsanlarda yapılan başka bir deneysel çalışma; pankreatitte; postkapiller venüllerde nötrofillerin staz ve agregasyonunun, artmış damar permeabilitesinin, arterioller perfüzyon zayıflamasının; pankreatik mikrosirkülasyon bozukluğuna ve sonunda iskemi reperfüzyon hasarına benzeyen bir tablonun gelişmesine sebep olduğunu göstermiştir. Endotelial hücrelerle nötrofillerin karşılıklı etkileşimi sonucu, vasküler endoteldeki adhezyon moleküllerinin uyarılmasına ve nötrofiller tarafından üretilen serbest oksijen radikalleri vasküler endotelde fonksiyonların bozulmasına yol açmaktadır. OCT uygulanan ve uygulanmayan olguların karşılaştırıldığı bir çalışmada oktreotid verilen grupta postkapiller venüllerdeki değişikliklerin, verilmeyen gruba göre anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir. OCT'in; endotel hücreleri ile nötrofillerin karşılıklı etkileşimini azaltarak, postkapiller venüllerde nötrofil adhezyonunu önlediği böylece de koruyucu bir etki yaptığı görülmüştür [9, 10].OCT, antiinflamatuvar etkisini IGF-1 üzerinden başta T lenfositler olmak üzere nötrofil ve diğer inflamatuvar hücrelerin proliferasyon ve maturasyonunu baskılayarak, inflamasyon bölgesindeki sayılarını minimuma indirgeyerek gösterir.

Ayrıca, OCT'in PGI2 düzeyini azaltarak eikosanoid üretimini azalttığı ve vazokonstriktif lökotrienlerin sentezini baskıladığı gösterilmiştir [171].

2.4 Adriamisin ile oluşturulan nefrotik sendrom:

Adriamisin rodentlerde renal hasar yaratarak insandaki FSGS'yi yansıtır [172]. Adriamisin nedenli renal hasar ilk olarak 1976 yılında sıçanlarda rapor edilmiştir [173]. Adriamisin nefropatisi kolay oluşturulabilir olması, kabul edilebilir bir mortalite ve morbidite riski taşıması, renal hasar zamanının tam olarak tahmin edilebilir olması nedeni ile deneysel NS modeli olarak sık kullanılmaktadır. Adriamisin ile oluşturulan yapısal ve fonksiyonel hasar insanlardaki kronik proteinürik renal hastalığa benzemektedir. Rodent modelleri bu yönüyle çalışmalar için uygundur. Rodentler aynı zamanda hızlı üreme periyodu, kolay ulaşılabilir ve ucuz oluşları ile onları genetik müdahalelere yatkın kılar [174].

Adriamisin glomerüllere direkt toksik etki gösterir ve takibinde tubulointerstisyel hasar oluşur. Adriamisinin etkisi ile glomerüler filtrasyon bariyerinde değişiklikler oluşur. Glomerüler yük seçiciliği azalır, endotel hücrelerinin porları genişler, glikokaliks kalınlığı inceler, podosit hücrelerinin ayaksı uzantıları birleşir. Bu değişiklikler glomerüler hücrelerin glikokaliks içindeki glikozaminoglikan ve proteoglikan üretiminin artması ile sonuçlanır [175].

Adriamisin ile deneysel NS oluşturmak için ideal doz türe, cinsiyete, yaşa ve vücut ağırlığına göre değişir. Erkek wistar ratlarda adriamisin doz aralığı 1,5 ile 7,5 mg/kg arasında değişmektedir. Erkek BALB/c farede 9,8-10,4 mg/kg gerekmektedir [176] erkek BALB/c SCID farede sadece 5,3 mg/kg doz gerekmektedir [177]. C57BL/c fareler adriamisin kaynaklı renal hasara oldukça dirençlidir, renal hasar 13-15 mg/kg gibi daha yüksek dozlar ile elde edilebilir [175, 178, 179]. Birçok deneysel modelde tek doz adriamisin enjeksiyonu kullanılsa da çoklu enjeksiyonlarda kullanılmıştır. Uygulama yöntemi intravenözdür. En sık kuyruk veni kullanılmaktadır. Penil ven, femoral ven, retroorbital pleksus diğer uygulama venleridir [180-182]. Kuyruk veni uygulaması sonrası en sık görülen komplikasyon ekstremitasyon sonucu oluşan deri nekrozudur. Adriamisin deneysel nefrotik sendrom modelinde ayrıca intrakardiyak ve intrarenal uygulanabilmektedir. Bu iki uygulama yöntemi invaziv oluşları nedeni ile sık kullanılmamaktadır. İntraperitoneal enjeksiyon emilimindeki değişiklikler ve renal hasarda intravenöz yola göre uyumsuz oluşu nedeniyle daha az tercih edilmektedir. Erkek sıçanlar dişi sıçanlara göre adriamisinle oluşturulan renal hasara daha duyarlıdır. Kastrasyon uygulanmış erkek sıçanlar sham opere olmuş erkek sıçanlara göre renal hasara daha duyarlıdır. Cinsiyet hormonlarının adriamisin ilişkili renal hasar patogenezinde rolü olduğuna işaret etmektedir.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma öncesinde Ege Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan onay alındı (26/02/2010 tarih, 2010-13sayılı etik kurul kararı). 42 adet non-üremik erkek Wistar Albino sıçan kullanıldı. Sıçanların sağlıklı olduklarından emin olunduktan sonra ağırlıkları tartılıp sıçanlar 6 rastgele eşit gruba ayrıldı. Standart numaralandırma sistemine göre her grup kendi içerisinde numaralandırıldı.

Gruplardaki bütün sıçanların bakımı 12 saatlik aydınlık/karanlık periyodunda, standart sıçan yemi ve musluk suyu ile yapıldı. NS oluşturmak için verilecek adriamisin dozu literatüre göre 5mg/kg/gün olarak belirlendi [172]. Adriamisin hidrklörür steril distile su ile sulandırılarak sıçanların kuyruk veninden uygulandı. Tedavi grubuna oktreotidin uzun salımlı mikrosferik depo formu (Sandostatin LAR®) verildi. Okreotid dozu 200mcg/kg im olarak belirlendi. Tüm sıçanlar deney sonlandırılmadan 24 saat önce metabolik kafese alındı. 24 saatlik idrar örnekleri toplandı.

Gruplar:

Grup-1 Kontrol grubu (N:7): Bu gruptaki sıçanlara çalışmanın başlangıcında iv 2cc serum fizyolojik (%0.9 NaCl) verildi.

Grup-2 Nefrotik sendrom kontrol grubu (N:7): Bu gruptaki sıçanlara deneysel NS modeli oluşturmak için çalışmanın başlangıcında 5mg/kg dozunda adriamisin kuyruk veninden iv yol ile uygulandı. Sıçanlar 3. hafta sonunda sakrifiye edildi.

Grup-3 Nefrotik sendrom resting grubu (N:7): Bu gruptaki sıçanlara deneysel NS modeli oluşturmak için çalışmanın başlangıcında 5mg/kg dozunda adriamisin kuyruk veninden uygulandı. Sıçanlar 6. hafta sonunda sakrifiye edildi.

Grup-4 Okreotid progresyon grubu (N:7): Bu gruptaki sıçanlara deneysel nefrotik sendrom modeli oluşturmak için çalışmanın başlangıcında 5mg/kg dozunda adriamisin kuyruk veninden iv yol ile uygulandı. Ayrıca sıçanlara okreotidin uzun salımlı mikrosferik formu 0. günde 200 mcg/kg im olarak verildi. 3. hafta sonunda sıçanlar sakrifiye edildi.

Grup-5 Okreotid regresyon grubu (N:7): Bu gruptaki sıçanlara deneysel nefrotik sendrom modeli oluşturmak için çalışmanın başlangıcında 5mg/kg/gün dozunda adriamisin

kuyruk veninden iv yol ile uygulandı. Ayrıca sıçanlara oktreotidin uzun salınımlı mikrosferik formu 3. haftada 200mcg/kg im olarak verildi. 6.hafta sonunda sıçanlar sakrifiye edildi.

Grup-6 Oktreotid grubu (N:7): Bu gruptaki sıçanlara çalışmanın başlangıcında oktreotidin uzun salınımlı mikrosferik formu 200mcg/kg im olarak verildi. 3. hafta sonunda sıçanlar sakrifiye edildi.

Adriamisin ile oluşturulan NS'da proteinürinin literatürde 21. günde maksimuma ulaştığı bildirildiğinden 21. günde intraperitoneal 40 mg/kg ketamin anestezisi altında sıçanlardan intrakardiyak 5 ml kan örneği alındı. Ketamin anestezisi altında sakrifiye edilen sıçanların torasik aortu hızlıca çıkarıldıktan sonra 3-5 mm genişliğinde halkalara bölünüp 20 ml'lik izole organ banyolarında 2 gr istirahat geriliminde horizontal olarak asıldılar. Her bir banyonun içerisinde % 95 oksijen, % 5 karbondioksit karışımına maruz bırakılmış ve 37 °C ısıtılmış Krebs-Henseleit solüsyonu eklendi. Her bir halkadan elde edilen yanıtlar bir transdüsr aracılığı ile kayıt cihazına aktarıldı. Yaklaşık 60-90 dk istirahat geriliminde bırakılan damar halkalarında sırasıyla KCl (120mM) daha sonra fenilefrin (PE) (1×10^{-9} – 3×10^{-5} M) ile kasılma yanıtları alındı. Sonrasında maksimal kasılmanın % 50'sini gerçekleştiren PE (FEEC50) konsantrasyonu ve % 80'nini gerçekleştiren (submaksimal FEEC 80) konsantrasyonu hesaplandı. Endotel aracılı gevşeme yanıtları için submaksimal PE prekontraksiyonu ardından Ach (1×10^{-9} – 3×10^{-5} M) ve endotel aracısız düz kas gevşeme yanıtları için sodyum nitropurisid (SNP) (1×10^{-11} – 3×10^{-5}) kümülatif dozlarda organ banyosuna eklendi. FEEC50 ile prekontrakte edilen halkalarda bir NO sentaz inhibitörü olan L-NAME (100µM) ile ek kasılma yanıtları alındı. Gruplar için n sayısı 8-10 olarak belirlendi. Her bir ajanla yapılan çalışmadan sonra damarların bazal istirahat gerilimine gelmesi için yaklaşık 45 dakika beklendi.

Aynı gün kan örnekleri 5000/dk devirde santrifüj edilerek serumlar ayrıldı. Kan örneklerinde oto-analizör kullanılarak kreatinin, total protein, kolesterol, ve trigliserid çalışıldı. 24 saatlik idrar örneklerinde protein miktarı ölçüldü. Serum kolesterol, trigliserid, kreatinin ve total protein düzeyleri spektrofotometrik yöntemle, ticari kitler aracılığı ile ölçüldü (Biolab Reagents, Maizy France). İdrar total protein düzeyleri Lowry metodu ile ölçüldü.

İstatiksel analizler için Graphpad programı kullanıldı. Tek yönlü ANOVA ve çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni testi kullanıldı. $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 3. haftada sakrifiye edilen sıçanların çalışma bitiminde alınan kan ve idrar örneklerinden elde edilen biyokimyasal parametreler tablo halinde verilmiştir (Tablo 9).

Tablo 10.: 3. haftada sakrifiye edilen sıçanların bulguları

	Kontrol	NS	NS+OCT
Proteinüri (mg/24h)	30±4	278±68a	118±26ab
Kreatinin (mg/dL)	0.60±0.06	0.40±0.07a	0.48±0.04
Serum Total Protein (g/dL)	5.8±0.02	3.7±0.6a	5.9±0.05b
Serum TG (mg/dL)	91±5	138±13a	135±24
Serum Total Kolesterol (mg/dL)	188±5	248±19	222±28

a:Grup ve kontrol karşılaştırıldığında b: NS tedavi grubu ve NS grubu karşılaştırıldığında (p<0.05)

Proteinüri NS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek (278±68mg/24h vs 30±4mg/24h, p<0.05), tedavi grubunda NS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük (118±26 vs 278±68, p<0.05) saptandı. NS+OCT grubu ile NS grubu arasında kan kreatinin değerleri arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (0.48±0.04 vs 0.40±0.07, p>0.05). NS grubunda serum trigliserid değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmakla birlikte (138±13 vs 91±5, p<0.05) trigliserid değerleri açısından NS+OCT ile NS arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Serum total kolesterol değerleri arasında ise gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir.

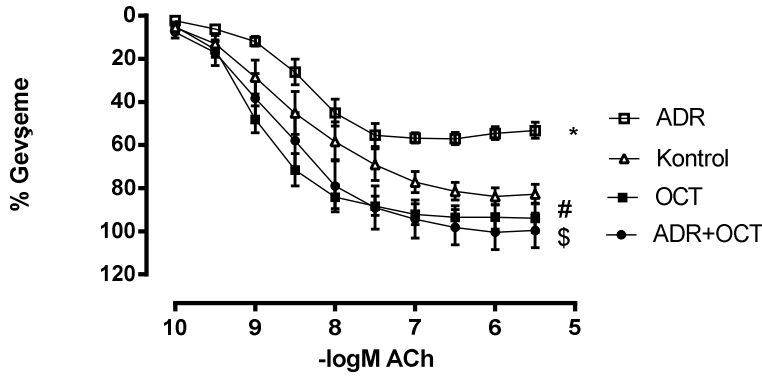
DAMAR KASILMA ve GEVŞEME YANITLARI

Organ banyosuna asılan aortların yarısının endoteli sıyrıldı. Bu şekilde endotelin damar kasılma yanıtlarına etkisi paralel olarak çalışıldı.

1.Üç haftalık Adriamisin ve OCT tedavisinin damar yanıtlarına etkisi:

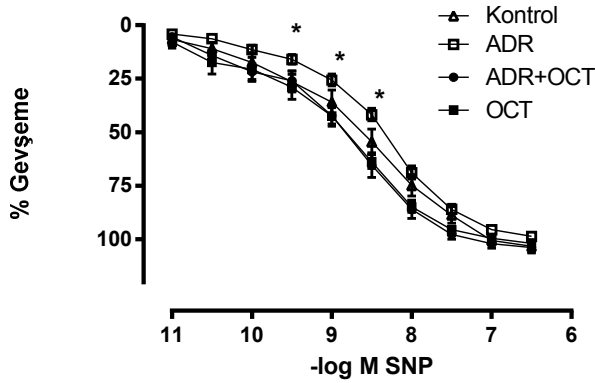
Adriamisin enjeksiyonundan hemen sonra üç hafta boyunca OCT tedavisi alan sıçanların damar yanıtı incelendi. Adriamisin alan grubun Ach'e verdiği yanıt kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış bulundu (Şekil 6). OCT, kontrol grubu ve adriamisin

alan OCT grubu bozulmuş olan gevşeme yanıtlarını kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düzeltti (Şekil 6).



Şekil 6: Adriamisin enjeksiyonu sonrası 3. hafta asetilkolin gevşeme yanıtları. * $p<0,05$ kontrol ile karşılaştırıldığında, # ve \$ $p<0,05$ adriamisin grubu ile karşılaştırıldığında.

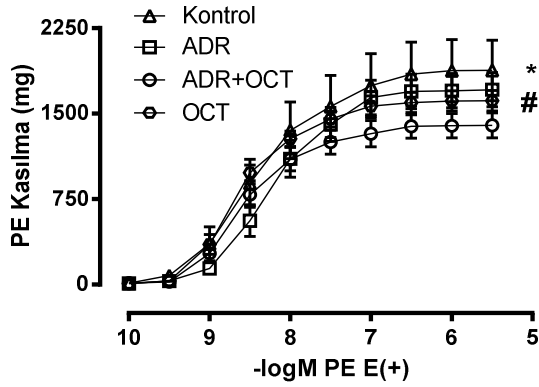
Ach gibi endotel aracılı düz kas gevşetici ajana verilen yanıt adriamisin tarafından bozulduğu gibi endotel aracısız direkt bir düz kas gevşetici ajan olan SNP'ye verilen yanıtlar da bozulmuş olarak bulundu (Şekil 7b). OCT tedavisi bu bozulan yanıtları da düzeltti.



Şekil 7: Adriamisin enjeksiyonu sonrası 3. hafta SNP gevşeme yanıtları. * $p<0,01$ kontrol ve OCT grubu ile karşılaştırıldığında.

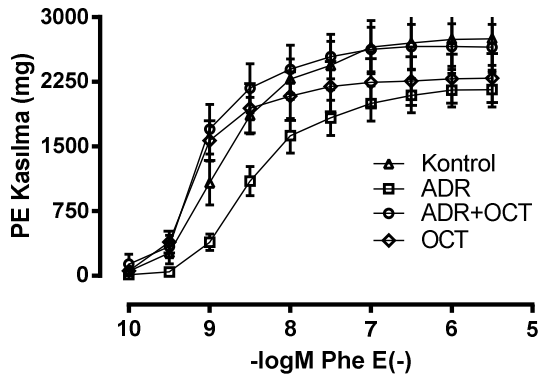
PE alfa adrenerjik reseptör agonisti bir ajandır. Vasküler yapıların bu agonistlere verdiği kasılma yanıtı damar sağlığı açısından önemlidir ve genellikle bu tür yanıtlar endotel sağlamlığını gösterirler. Bu çalışmada adriamisin alan grupta endoteli sağlam aorta preparatlarında PE ile elde edilen kasılma yanıtlarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı

derecede azalmış bulundu (Şekil 8). OCT tedavisi adriamisin ile bozulan vasküler yanıtları daha da kötüleştirdi.



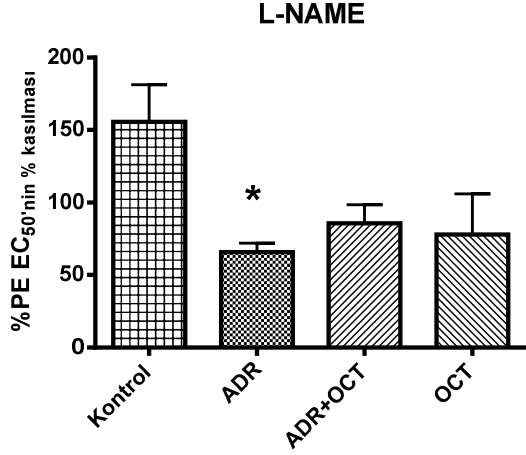
Şekil 8: Endotelli aort preparatlarında PE kasılma yanıtları. * $p < 0,05$ kontrol grubu tüm gruplar ile karşılaştırıldığında, # $p < 0,05$ ADR grubu ADR+OCT ile karşılaştırıldığında.

Endotelsiz aort preparatlarında PE verilen kasılma yanıtlarında istatistiksel bir fark saptanmadı (Şekil 9).



Şekil 9: Endotelsiz aort preparatlarında PE kasılma yanıtları.

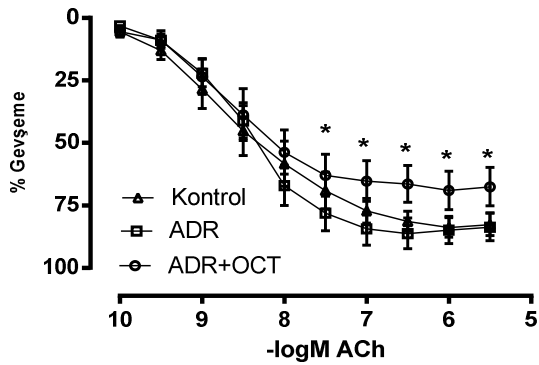
Maksimal PE yanıtının %50 sini hesaplayarak elde ettiğimiz FEEC50 konsantrasyonu ile kasılma elde ettiğimiz damarlara nonspesifik NOS inhibitörü olan L-NAME ekleyerek ek kasılma yanıtları elde ettik. Böylece bozulmuş yanıtlarda NO'nin rolü olup olmadığını araştırdık. Adriamisinin kasılma yanıtlarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük olduğunu gördük (Şekil 10). OCT tedavisi bozulan kasılma yanıtlarını düzeltmedi.



Şekil 10: Endotelli aort preparatlarında LNAME inkübasyonu sonrası PE kasılma yanıtı. * $p < 0,05$ kontrol ile karşılaştırıldığında.

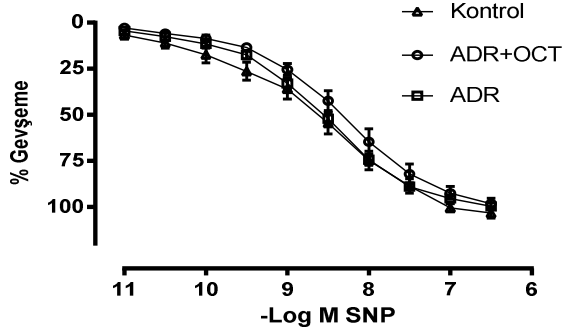
2. Altı haftalık Adriamisin ve OCT tedavisinin damar yanıtlarına etkisi:

ADR enjeksiyonundan 6 hafta sonra bakılan Ach yanıtları kontrole göre farklı değildi fakat üç haftalık OCT tedavisi Ach yanıtlarını hem kontrol hem de ADR grubuna göre anlamlı olarak azalttı (Şekil 11).



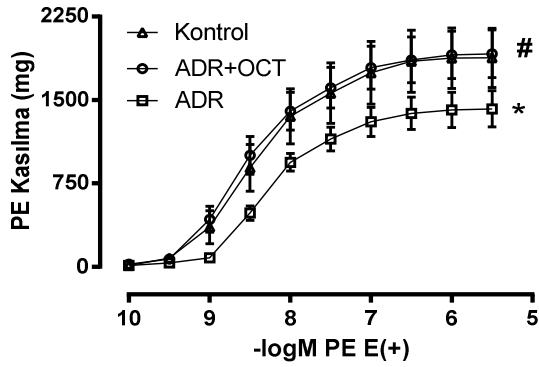
Şekil 11: Altı haftalık OCT tedavisi sonrası ACh yanıtları: * $p < 0,001$ ADR+OCT vs ADR ve $p < 0,01$ Kontrol ile karşılaştırıldığında.

Siklik GMP aracılı endotelden bağımsız gevşetici ajan olan SNP'ye verilen gevşeme yanıtları altı hafta sonunda gruplar arası anlamlılık göstermedi.

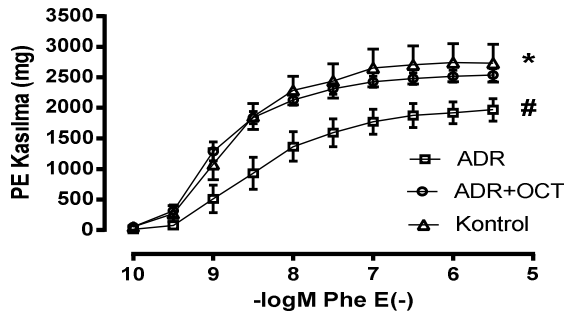


Şekil 12: Altı haftalık OCT tedavisi sonrası Sodyum nitropurid yanıtı.

ADR enjeksiyonu sonrası 6.hafta bakılan PE kasılma yanıtları hem endotelli damarlarda hem de endotelsiz damarlarda kontrole göre anlamlı olarak düşük bulundu (Şekil 13-14).OCT tedavisi sonrası azalan bu kasılma yanıtlarının düzeldiği görüldü.

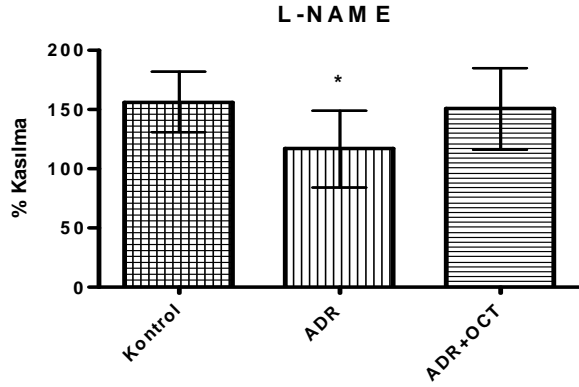


Şekil 13: Endotelli E(+) aort preparatlarında fenilefrin (PE) kasılma yanıtları. Altı hafta OCT tedavi sonrası * p<0.001 ADR vs ADR+OCT ile karşılaştırıldığında, # p<0.001 ADR+OCT vs Kontrol ile karşılaştırıldığında. ADR vs Kontrol ile karşılaştırıldığında p>0.05



Şekil 14: Endotelsiz aort preparatlarında E(-) fenilefrin kasılma yanıtları. Altı hafta OCT tedavisi sonrası * p<0.001 Kontrol vs ADR ile karşılaştırıldığında, # p<0.001 ADR vs ADR+OCT ile karşılaştırıldığında. ADR+OCT vs Kontrol ile karşılaştırıldığında p>0.05

Maksimum PE kontraksiyon konsantrasyonunun %50'si (PEEC50) ile prekontrakte edilen damarlar non spesifik NOS inhibitörü olan L-NAME ile muamele edildiklerinde elde edilen ek kasılma yanıtları ADR grubunda anlamlı olarak düşük bulundu. OCT tedavisi azalan bu yanıtları artırsa da sonuçlar istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (Şekil 15).



Şekil 15: PE EC50 prekontraksiyonu sonrası LNAME ile elde edilen ek kasılma yanıtları.
* $p < 0,05$ Kontrol ile karşılaştırıldığında.

5. TARTIŞMA

Endotel, vasküler düz kas ile damar lümeni arasında uzanan, bazal membran üzerine yerleşmiş, damarların iç yüzeyini döşeyen tek sıra yassı hücrelerden meydana gelir. Endotel; endokrin, parakrin, otokrin ve intrakrin fonksiyonları olan bir organdır ve vücudun en büyük endokrin organı olarak kabul edilmektedir. Endotel fonksiyonlarını; vasküler vazomotor tonusun kontrolü, koagülasyon ve fibrinolizis arasındaki dengenin düzenlenmesi, lökosit adhezyonunun ve inflamasyonunun kontrolü ve denetimi olmak üzere 3 ana başlık altında inceleyebiliriz. Endotelden vasküler tonusu, trombogenezisi, fibrinolizisi, inflamasyonu kontrol eden mediyatörler salgılanmaktadır. Endotel dokunun normal işlev görmesi, endotel kaynaklı gevşetici faktörler (EDRF) ve endotel kaynaklı konstriktör faktörler (EDCF) arasındaki dengeye bağlıdır [85].

Erişkin nefrotik popülasyonda yapılan uzun süreli çalışmalarda bu hastalardaki kardiyovasküler hastalıklarla NS'un ilişkisi olduğu gösterilmiştir [183]. Ordonez ve arkadaşları NS'lu hastalarda kardiyak mortalitede 3 kat artışla sonuçlanan, miyokard enfarktüsünde rölatif risk artışının 5.5 kat olduğunu doğrulamışlardır [4]. Erişkin grupta erken ateroskleroz gelişiminin risk faktörlerini; kronik inflamatuvar süreçteki proteinler, protrombotik faktörler, hiperhomosisteinemi ve adezyon molekülleri oluşturur [184]. NS'lu hastalarda tromboemboli riski artmıştır ve çocuklarda tromboembolizm insidansı % 2 görülürken, erişkinlerde % 42 gibi daha yüksek oranlarda saptanmaktadır [185]. NS'da proteinüri, oksidatif stres, steroid tedavisi (obezite, glikoz utilizasyon bozukluğu, hipertansiyon) trombotik süreçte en önemli unsur olarak ortaya çıkan endotel disfonksiyonu ile sonuçlanabilir [5, 6]. Böylece endotel hasarı NS ve vasküler komplikasyonlar arasında bir bağlantı teşkil edebilir. Bozulmuş endotel fonksiyonunun aterogenezde ilk adım olduğu yaygın bir görüştür. Sharma ve ark.larının idyopatik NS'lu çocuklarda endotel disfonksiyonunu inceledikleri çalışmalarında idyopatik NS'lu çocuklardaki endotel disfonksiyonunun hastalık aktivitesi ile büyük ölçüde ilişkili olduğunu bulmuşlardır [7].

Dolaşımdaki endotelyal hücreler (CECs) ve çözünmüş trombomodülin, endotel hasarının direkt göstergeleridir [186-188]. Endotelyal hücrelerin okside LDL'ye maruziyeti sonucunda in vitro olarak endotel aktivasyon veya disfonksiyon markırı kabul edilen vWf, solubl vasküler hücre adezyon molekülü (sVCAM-1) ve E-selektin gibi çeşitli moleküller salınır [186, 189]. Bu markırlar endotel hasarının aktivasyon sürecini yansıtmakta ve bu markırların ateroskleotik ve trombotik hastalıkların kompleks gelişiminin bileşenleri olduğu

kabul edilmektedir [187, 189-192]. Zhang ve ark.ları primer FSGS'li hastalarda endotelial disfonksiyon belirteçlerini inceledikleri çalışmada endotelial disfonksiyon belirteçlerinin büyük ölçüde hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir [193]. Ayrıca, CECs ve vWf gibi endotel hasarı belirteçlerini tromboembolizmi olan hastalarda eşzamanlı olarak daha yüksek saptamışlar ve bu bulguların NS'lu hastalarda vasküler komplikasyonların patogenezinin açıklığa kavuşturulmasında yararlı olabileceğini belirtmişlerdir.

NS tedavi edilmediği veya tedaviye dirençli olduğu durumlarda kronik böbrek yetmezliğine ilerlemektedir. Kronik böbrek hastalıklarının tüm evrelerinde de kardiyovasküler hastalıklar morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir. Kronik böbrek hastalığı olanlar kardiyovasküler hastalık açısından normal popülasyona göre 30 kat daha fazla riske sahiptir [194, 195]. Kronik böbrek hastalığında kardiyovasküler mortalitedeki bu artışı sadece geleneksel kardiyovasküler risk faktörleriyle (yaş, hipertansiyon, DM, hiperlipidemi ve sigara gibi) açıklamak mümkün değildir. Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda ateroskleroz daha hızlı gelişmektedir. Bunun nedeni oksidatif stres, kronik inflamasyon, malnutrisyon, kalsiyum-fosfat dengesinde bozulmalar, iyi tedavi edilmemiş anemi ve genetik faktörler gibi farklı risk faktörlerinin (geleneksel olmayan risk faktörleri) sinerjik etkisi sonucunda, endotel işlev bozukluğunun gelişmesi ile açıklanmaya çalışılmaktadır [196-199]. Endotel işlev bozukluğu kardiyovasküler hastalığı saptamada etkin bir belirteçtir, kardiyovasküler hastalığın prognozunu tesbit eder ve ateroskleroz gelişimi ile yakın ilişki içindedir [200, 201].

Endotel işlevindeki bozukluk aterosklerozun başlamasında rol alan temel etmenlerden biridir. Ayrıca NO'in azalması sonucu gelişen endotel fonksiyon bozukluğu aterosklerotik sürecin anjiyografik olarak gösterilebilmesinden çok daha önce başlamaktadır.[202-204]. Aterosklerozun erken dönemde tespitinin kardiyovasküler mortalite ve morbidite açısından önemli olmasından dolayı endotel disfonksiyonu erken dönemde tespit edilmelidir. Bu yüzden son yıllarda ateroskleroz ile ilgili araştırmaların odak noktasını endotel fonksiyon ölçümleri ve endotel disfonksiyonunu geriletmeye yönelik girişimler oluşturmaktadır.

Endotel disfonksiyonu tedavi edilebilir ve geri döndürülebilir bir bozukluktur. Klasik ve nonklasik kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altına alınması endotel disfonksiyonunu düzeltecektir.

Bu çalışmada deneysel NS modeli için Wistar albino erkek sıçanlara adriamisin 5mg/kg/gün dozunda kuyruk veninden iv uygulandı. Literatürde adriamisin kullanılarak

oluşturulan NS modelinde farklı dozlar tanımlanmıştır. Daha önceki deneysel NS modellerinde 5mg/kg iv tek adriamisin enjeksiyonu uygulanması sonrası 3. hafta sonunda sıçanlarda proteinüri ile birlikte seyreden nefrotik sendrom olduğu gösterilmiştir [172]. Bizim çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla nefrotik sendrom grubunda 24 saatlik idrar değerlendirilmesinde giderek artan derecede proteinüri izlenmesi, serum total proteinin düşük saptanması bize deneysel NS modelinin başarı ile oluşturulduğunu göstermektedir.

Proteinüri ve hiperkolesteroleminin endotel disfonksiyonu gelişimi ile ilişkili olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir [205]. Çamyar ve ark.larının deneysel NS modelinde OCT'nin etkinliğini araştırdığı çalışmada OCT ile tedavi edilen NS grubunda NS grubuna göre proteinüriyi anlamlı olarak azalttığını saptamışlardır [206]. Biz de bu çalışmaya istinaden deneysel NS modelinde vasküler disfonksiyon üzerine OCT'nin etkinliğini araştırmayı amaçladık.

Khare ve ark.ları anjioplasti sonrası sıçan aortalarında somatostatin reseptör tip 1-5'in diferansiyel düzenlenmesini araştırdıkları çalışmalarında 5 somatostatin reseptöründe sıçan aortlarında ekspresse olduğunu bulmuşlardır [8]. Aortik denüstasyonun, zaman bağımlı indüklenen alt tip selektif somatostatin reseptör ekspresyonuna neden olduğunu ve en erken değişimin somatostatin reseptörü tip 1 ve 2 ekspresyonunda meydana geldiğini saptamışlardır. Somatostatin reseptörü tip 1 ve 2'nin mRNA ekspresyonu 3. ve 7. günler arasında pik değerlere ulaşmış, 14. günde bazal düzeylere gerilemiştir. Somatostatin reseptör tip 3 ve 4 ekspresyon düzeyleri 3-7. günlerde başlayarak kademeli olarak yükselmiş ve daha sonra yüksek seyretmişlerdir. 2 haftalık damar yaralanması sırasında somatostatin reseptör tip 5 ekspresyon düzeyinde değişiklik saptamamışlardır. Somatostatin analogu olan OCT'nin somatostatinin 2,3,5 alt reseptörleri üzerinden etki ettiği bilinmektedir. Bu nedenle deneysel NS modelinde vasküler disfonksiyon üzerine OCT'nin etkili olabileceğini düşündük.

Ulu ve ark.ları adriamisine maruziyet ve adriamisin ile oluşturulan nefrozun vasküler disfonksiyon üzerine farklı etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışmada sıçanlar kontrol grubu, adriamisin kontrol grubu ve adriamisin nefrozis grubu olmak üzere 3 farklı gruba ayrılmışlardır. Adriamisin kontrol grubunda, adriamisinin vasküler etkilerini incelemek için adriamisin enjeksiyonu boyunca sıçanların her iki renal arteri 12 dakika boyunca klempe edilmiştir. Adriamisin nefrozis ve adriamisin kontrol grubunda Ach'e gevşeme yanıtları kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da adriamisin enjeksiyonundan hemen sonra OCT tedavisi alan 3 haftalık sıçanların damar yanıtları

şöyleydi: Adriamisin alan grubun Ach'e verdiği gevşeme yanıtları kontrol grubuna göre literatürle uyumlu olarak anlamlı olarak azalmış bulundu. 3 haftalık OCT kontrol grubu ve adriamisin alan OCT grubu bozulmuş olan gevşeme yanıtlarını kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düzeltti. Ancak 6 haftalık grupların adriamisin enjeksiyonundan 6 hafta sonra bakılan Ach gevşeme yanıtları kontrole göre farklı değildi. Ayrıca OCT tedavisi Ach yanıtlarını hem kontrol grubuna hem de adriamisin grubuna göre anlamlı olarak azalttı.

Ulu ve ark.ları endotel aracısız direkt düz kas gevşetici, SNP'e gevşeme yanıtlarını kontrol grubuna kıyasla her iki adriamisin grubunda az oranda yükselmiş olarak saptamışlardır [207]. Adriamisin nefrotik sıçanlarda ve adriamisin kontrollerde Ach'e bozulmuş gevşeme yanıtlarının bozulmuş gevşeme kapasitesine atfedilemeyeceğini düşünerek gruplar arasındaki Ach ve SNP tepki oranlarını incelemişler ve bu durumun bozulmuş endotel bağımlı vazorelaksasyona sekonder olduğunu yorumlamışlardır. Bizim çalışmamızda 3 haftalık gruplar içinde adriamisin alan grupta SNP'ye verilen gevşeme yanıtları bozulmuş olarak bulundu. OCT tedavisi 3 haftalık grupta bozulan yanıtları düzeltti. 6 haftalık gruplar arasında SNP'ye verilen gevşeme yanıtlarında anlamlı farklılık saptanmadı. Ulu ve arkadaşları, SNP'ye korunan tepkilerin sıçanlardaki ekzojen NO'ya vasküler düz kas düzeyindeki gevşeme kapasitesindeki genel bozuklukları göz ardı edeceğini belirtmişlerdir.

PE, α_1 -reseptör agonistidir. Ca^{+2} kanalları yoluyla hücre dışı kalsiyum girişi aktive eder ve bir inozitol-1,4,5-trifosfat (IP3)-duyarlı mekanizma ile sarkoplazmik retikulumdan hücre içi kalsiyum salıverilmesini uyarır [208]. Vasküler yapıların bu agonistlere verdiği kasılma yanıtı damar sağlığı açısından önemlidir ve genellikle bu tür yanıtlar endotel sağlamlığını gösterirler.

Adriamisin ile tedavi edilen sıçanların aortlarında adriamisin'in neden olduğu gevşeme yanıtlarında azalma, PE ile indüklenen kasılma yanıtlarında artışa yol açabileceğini düşündürebilir. Sıçan aortlarında spontan açığa çıkan NO'nun, α -adrenerjik agonist ve bazal endotelden kaynaklanan NO tarafından indüklenen kontraksiyonların fonksiyonel antagonisti olduğu bilinmektedir [209]. Böylece, adriamisin tarafından bozulmuş NO üretiminin PE yanıtlarında artışa yol açtığı düşünülebilir. Olukman ve ark.ları doksorubisin ile tedavi edilen sıçan aortlarında PE'e kontraktıl yanıtlarda önemli ölçüde azalma tespit etmişlerdir [210]. Murata ve ark.ları doxorubisin tedavisi ile PE'e kontraktıl yanıtta azalmayı mantıklı şekilde açıklamışlardır [211]. Murata ve ark.ları, in vitro tavşan mezenterik arterlerde noradrenalin ile indüklenen kontraksiyonların doksorubisin ile inhibe olduğunu ve bu etkinin α_{1A} -

adrenoreseptör ekspresyonunda azalma sonucu oluştuğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda 3 haftalık grubun adriamisin alan grupta endoteli sağlam aorta preparatlarında PE ile elde edilen kasılma yanıtlarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede azalmış olduğu bulundu. 3 haftalık grubun adriamisin alan grupta OCT tedavisi bu bozulan yanıtları daha da artırdı. 3 haftalık grubun endotelsiz aort preparatlarında PE'e verilen kasılma yanıtlarında istatistiksel bir fark bulunmadı. 6 haftalık grubun PE'e kasılma yanıtları hem endotelli hem de endotelsiz damarlarda kontrole göre anlamlı olarak düşük bulundu. OCT tedavisi sonrası azalan bu kasılma yanıtlarının düzeldiği görüldü.

Ulu ve ark.larının adriamisine maruziyet ve adriamisin ile oluşturulan nefrozun vasküler disfonksiyon üzerine farklı etkilerini inceledikleri çalışmalarında anjiotensin II'ye aortik vazokonstriktör tepkinin nefrotik sıçanlarda anlamlı derecede arttığını saptamışlardır. L-NAME ekleyerek anjiotensin II'ye aortik kasılma yanıtlarını tekrar değerlendirdiklerinde L-NAME ile aortik vazokonstriktör yanıtta önemli bir iyileşme saptamamışlardır ve bu durumun NS'da gelişen bazal NO aktivitesinde azalma ile ilişkili olduğunu yorumlamışlardır. Çalışmada Fenilefrin EC₅₀ ile ön kasılma yaptırılan damarlara bir non-sipetik NOS inhibitörü olan L-NAME eklendiğinde hem 3 haftalık adriamisin alan grupta hem de 6 hafta adriamisine maruz kalan grupta kasılma yanıtlarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük olduğunu gördük. OCT tedavisi bozulan kasılma yanıtlarını üç haftalık grupta düzeltmedi. Bu sonuç bize adriamisinin endotel hasarını NOS sistemi aracılığı ile oluşturduğunu göstermiştir. Altı haftalık grupta OCT tedavisi azalan bu yanıtları artırsa da sonuçlar istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Altı haftalık grupta OCT'nin farklı etki göstermesi üç haftadan sonra nefroz bulgularının düzelmesiyle ilişkili olabilir. Ayrıca, Ou ve ark.larının yüksek yağlı diyet ile uyarılan obez sıçanların ince bağırsakta NOS ekspresyonuna OCT'nin etkilerini inceledikleri çalışmada OCT tedavisinin nNOS, eNOS ve iNOS ekspresyonunu inhibe ederek kilo kaybına yol açabileceğini bildirmişlerdir [37]. Çalışmamızda OCT tedavisinin kasılma yanıtlarını düzeltmemesi OCT'nin eNOS inhibisyonu nedeni ile olabilir.

Olukman ve ark.larının yaptıkları çalışmada doksorubisin ile tedavi edilen sıçanlarda eNOS ve iNOS protein ekspresyonunda önemli derecede artış saptamışlardır [210]. Duquaine ve ark.larının adriamisin ilişkili endotel disfonksiyonunu araştırdıkları çalışmalarında, tek doz doksorubisin tedavisi ile tavşan aortlarında endotelyal oksijen radikallerinin üretimi ile birlikte azalmış plazma NO düzeylerinin eşlik ettiğini, Ach'e ve A23187'e gevşeme yanıtlarında defekt olduğunu göstermişlerdir [212]. Doksorubisin hızlı bir şekilde superoksit radikalleri oluşturur. Bunu doz bağımlı eNOS'un redüktaz domainine bağlanarak enzimin

oksijenaz alanının elektron akışını saptırmasıyla oluşturur. Doksorubisin böylece NO üretiminde azalma ile birlikte eş zamanlı süperoksit üretiminde artışa neden olur. Ach'in muskarinik reseptörlerden NO salınımını kolaylaştırdığı iyi bilinmektedir. A23187 ise reseptör bağımsız NO salınımını sağlar. A23187 ve Ach endotel hücreleri içinde hücre içi Ca'u arttırarak eNOS'u aktive eder. Böylece Olukman ve ark.ları Ach ve A23187'e azalmış yanıtların Ach reseptör/sinyal iletiminden daha çok eNOS aktivitesinde olası bir defekt nedeniyle oluştuğunu düşünmüşlerdir [210]. Bu bulgu ayrıca doksorubisin tarafından eNOS aktivitesinde artış olmasına rağmen NO oluşumunda azalma ile birlikte oksijen radikallerindeki artışın gevşetici yanıtlarda azalmadan sorumlu olabileceği hipotezini de desteklemektedir. Bizim çalışmamızda, 3 haftalık gruplar arasında adriamisin alan gruplarda Ach'e gevşeme yanıtları kontrol grubuna göre literatürle uyumlu olarak anlamlı olarak azalmış bulundu. Akut 3 haftalık dönemde OCT tedavisi ile Ach'e gevşeme yanıtları kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düzelmiş saptandı. Ancak 6 haftalık gruplar arasında adriamisin alan sıçanlarda Ach'e gevşeme yanıtlarında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu bulgulara ek olarak NO'in bazal salınımının azaldığını L-NAME yanıtlarına verilen cevabın azalmış olması ile de ortaya koymuş olduk. 6 haftalık olan kronik dönemde OCT tedavisi Ach'e gevşeme yanıtlarını hem kontrol hem de adriamisin grubuna göre anlamlı olarak azalttı. Kronik dönemde OCT tedavisiyle Ach'e gevşeme yanıtlarının azalması NOS aktivitesindeki bir defekte veya adriamisinin vaskülotoksik etkisinin kronik dönemde kaybolmasına sekonder olabilir.

Adriamisinin vaskülotoksik etkileri bilinmektedir. Ulu ve ark.ları adriamisin ile oluşturulan deneysel NS modelinde vasküler yatağın adriamisine maruziyeti ile NS'un niteliksel olarak vasküler disfonksiyon üzerine farklı etkilerinin olduğunu saptamışlardır [207]. Adriamisine maruziyetin endotelyum bağımlı vazodilatasyonda azalmaya neden olduğunu ve bu azalmanın büyük ihtimalle nefrotik sendrom tarafından ileri bir bozulma olmadan stimüle edilmiş NO salınımında bozulma sonucu oluştuğunu belirttiler. Diğer taraftan vasküler yatakta adriamisine maruziyetin ek bir etkisi olmadan, nefrotik sendromun azalmış NO salınımıyla ilişkili olduğunu ve bu durumun vazokonstriktör uyarıda normal vasküler modülasyonda bozulmaya yol açtığını belirttiler. Bizim çalışmamızda 3 haftalık akut dönemde adriamisin ile oluşturulan NS modelinde adriamisine maruziyet sonrası PE kasılma yanıtlarının kontrol grubuna göre ileri derecede azalmış olduğu saptandı. OCT tedavisi akut 3 haftalık dönemde PE kasılma yanıtlarını daha da azalttı. Ancak 6 haftalık kronik dönemde adriamisine maruziyet sonrası PE'e kasılma yanıtlarının da kontrol grubuna göre azalmış

olduğu bulundu. Ancak OCT tedavisi 6 haftalık kronik dönemde PE'e azalmış kasılma yanıtlarını düzelttiği görüldü. OCT tedavisiyle 6 haftalık PE'e kasılma yanıtlarında düzelme saptanması bizim hipotezimizle uygun olarak nefrotik sendromlu bireylerde kronik dönemde gelişen vasküler disfonksiyon tedavisinde OCT tedavisinin kullanılabileceğini desteklemektedir.

Bu çalışma adriamisinle indüklenen NS modelinde vasküler disfonksiyon üzerine OCT'nin etkilerini araştıran ilk çalışmadır. Yapılacak olan daha ileri çalışmalar bu bulguların altında yatan mekanizmaları ortaya çıkarmak için yararlı olacaktır.

6. KAYNAKLAR

1. Floege J, Johnson R.J, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology, 4th Edition*. 2011 ISBN: 978-0-323-05876-6.
2. Orth, S.R. and E. Ritz, *The nephrotic syndrome*. N Engl J Med, 1998. **338**(17): p. 1202-11.
3. Nolasco, F., et al., *Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up*. Kidney Int, 1986. **29**(6): p. 1215-23.
4. Ordoñez, J.D., et al., *The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome*. Kidney Int, 1993. **44**(3): p. 638-42.
5. Dogra, G.K., et al., *Insulin resistance, dyslipidaemia, inflammation and endothelial function in nephrotic syndrome*. Nephrol Dial Transplant, 2002. **17**(12): p. 2220-5.
6. Jerjes-Sanchez, C., *Venous and arterial thrombosis: a continuous spectrum of the same disease?* Eur Heart J, 2005. **26**(1): p. 3-4.
7. Sharma, B., et al., *Endothelial dysfunction in children with idiopathic nephrotic syndrome*. Atherosclerosis, 2014. **233**(2): p. 704-6.
8. Khare, S., et al., *Differential regulation of somatostatin receptor types 1-5 in rat aorta after angioplasty*. FASEB J, 1999. **13**(2): p. 387-94.
9. Wu, X.N., *The mechanism of actions of Octreotide, Bupleurum-Peony Cheng Qi decoction and Dan Shan in severe acute pancreatitis*. World J Gastroenterol, 1999. **5**(3): p. 249-251.
10. Wu, X.N., *Treatment revisited and factors affecting prognosis of severe acute pancreatitis*. World J Gastroenterol, 2000. **6**(5): p. 633-635.
11. Eddy, A.A. and J.M. Symons, *Nephrotic syndrome in childhood*. Lancet, 2003. **362**(9384): p. 629-39.
12. *Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children*. Kidney Int, 1978. **13**(2): p. 159-65.

13. Chun, M.J., et al., *Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants*. J Am Soc Nephrol, 2004. **15**(8): p. 2169-77.
14. Praga, M., et al., *Nephrotic proteinuria without hypoalbuminemia: clinical characteristics and response to angiotensin-converting enzyme inhibition*. Am J Kidney Dis, 1991. **17**(3): p. 330-8.
15. Parving, H.H., L. Tarnow, and P. Rossing, *Genetics of diabetic nephropathy*. J Am Soc Nephrol, 1996. **7**(12): p. 2509-17.
16. Shalhoub RJ. *Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function*. Lancet 1974; 2:556.
17. Sellier-Leclerc, A.L., et al., *A humanized mouse model of idiopathic nephrotic syndrome suggests a pathogenic role for immature cells*. J Am Soc Nephrol, 2007. **18**(10): p. 2732-9.
18. Longo D.L, Fauci A.S, Kasper D.L, Hauser S.L, Jameson J.L, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition. 2012. Volume 2. ISBN 978-0-07-174887-2*.
19. Kitiyakara, C., P. Eggers, and J.B. Kopp, *Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States*. Am J Kidney Dis, 2004. **44**(5): p. 815-25.
20. D'Agati, V., *The many masks of focal segmental glomerulosclerosis*. Kidney Int, 1994. **46**(4): p. 1223-41.
21. Morita M, White RH, Coad NA, Raafat F. *The clinical significance of the glomerular location of segmental lesions in focal segmental glomerulosclerosis*. Clin Nephrol 1990;33(5):211–219.
22. Austin, HA 3d, Antonovych, TT, MacKay, K, et al. *NIH Conference. Membranous nephropathy*. Ann Intern Med 1992; 116:672.
23. Wasserstein, A.G., *Membranous glomerulonephritis*. J Am Soc Nephrol, 1997. **8**(4): p. 664-74.

24. Rennke, H.G., *Secondary membranoproliferative glomerulonephritis*. *Kidney Int*, 1995. **47**(2): p. 643-56.
25. Smith, R.J., et al., *New approaches to the treatment of dense deposit disease*. *J Am Soc Nephrol*, 2007. **18**(9): p. 2447-56.
26. Cameron, J.S., et al., *Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis*. *Am J Med*, 1983. **74**(2): p. 175-92.
27. Strife, C.F., E.C. Jackson, and A.J. McAdams, *Type III membranoproliferative glomerulonephritis: long-term clinical and morphologic evaluation*. *Clin Nephrol*, 1984. **21**(6): p. 323-34.
28. Nasr, S.H., et al., *Dense deposit disease: clinicopathologic study of 32 pediatric and adult patients*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009. **4**(1): p. 22-32.
29. Denton, M.D. and A.K. Singh, *Recurrent and de novo glomerulonephritis in the renal allograft*. *Semin Nephrol*, 2000. **20**(2): p. 164-75.
30. Floege, J., *Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation: an update*. *Nephrol Dial Transplant*, 2003. **18**(7): p. 1260-5.
31. Vora JP, Ibrahim HAA. *Clinical manifestations and natural history of diabetic nephropathy*. In: Johnson RJ, freehally J (Eds). *Comprehensive Clinical Nephtology*. Mosby, 2nd ed. Spain: Elsevier Limited; 2003:425-37.
32. Marshall, S.M., *Recent advances in diabetic nephropathy*. *Postgrad Med J*, 2004. **80**(949): p. 624-33.
33. *Microalbuminuria Collaborative Study Group UK*. *Intensive therapy and progression to clinical albuminuria in patients with insülin dependent diabetes and microalbuminuria*. *BMJ* 1995;311:973-7.
34. Ruggenti P, Fassi A, Parvanova-Ilieva A, Bruno S, Petrov-Iliev I, Brusegan V, et al for the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. *Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2004;351:1941-51.

35. *Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Kidney Int, 1995. 47(6): p. 1703-20.*
36. *American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. Diabetes Care 2002;25 Suppl 1:85-96.*
37. *Gall, M.A., et al., Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. BMJ, 1997. 314(7083): p. 783-8.*
38. *Altıparmak MR, Apaydın S. Diyabetik nefropati. Yenigün M (Editör). Her yönüyle diabetes mellitus. 2.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi;2001:383-99.*
39. *Earle, K.K., et al., Variation in the progression of diabetic nephropathy according to racial origin. Nephrol Dial Transplant, 2001. 16(2): p. 286-90.*
40. *Cooper, M.E., Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. Lancet, 1998. 352(9123): p. 213-9.*
41. *Türkiye'de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon, Registry 2005. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, ART Ofset. İstanbul;2006:S-7.*
42. *Gertz, M.A., et al., Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. Am J Hematol, 2005. 79(4): p. 319-28.*
43. *Gertz, M.A. and R.A. Kyle, Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. Medicine (Baltimore), 1991. 70(4): p. 246-56.*
44. *Picken, M.M., New insights into systemic amyloidosis: the importance of diagnosis of specific type. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2007. 16(3): p. 196-203.*
45. *Kyle, R.A., et al., Long-term survival (10 years or more) in 30 patients with primary amyloidosis. Blood, 1999. 93(3): p. 1062-6.*

46. Skinner, M., et al., *High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study*. *Ann Intern Med*, 2004. **140**(2): p. 85-93.
47. Immonen, K., et al., *No improvement in survival of patients with amyloidosis associated with inflammatory rheumatic diseases -- data from the Finnish national registry for kidney diseases*. *J Rheumatol*, 2008. **35**(7): p. 1334-8.
48. Holmberg C, Tryggvason K, Kestila MK, Jalanko HJ. *Glomerular disease*. In: *Pediatric Nephrology*, Avner E, Eds. 5th Ed, New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004:501-664.
49. Kaysen, G.A., et al., *Albumin synthesis, albuminuria and hyperlipemia in nephrotic patients*. *Kidney Int*, 1987. **31**(6): p. 1368-76.
50. Valentini RP, Smoyer WE. *Nephrotic syndrome*. In: *Clinical Pediatric Nephrology*, Kher KK, Schnaper HW, Makker SP Eds. 2nd Ed, Boston: Little Brown and Company, 1992:1274-1290.
51. Muls, E., et al., *Lipoprotein distribution and composition in the human nephrotic syndrome*. *Atherosclerosis*, 1985. **54**(2): p. 225-37.
52. Perico, N., et al., *Blunted excretory response to atrial natriuretic peptide in experimental nephrosis*. *Kidney Int*, 1989. **36**(1): p. 57-64.
53. Rodríguez-Iturbe, B., J. Herrera-Acosta, and R.J. Johnson, *Interstitial inflammation, sodium retention, and the pathogenesis of nephrotic edema: a unifying hypothesis*. *Kidney Int*, 2002. **62**(4): p. 1379-84.
54. Rydzewski, A., M. Myśliwiec, and J. Soszka, *Concentration of three thrombin inhibitors in the nephrotic syndrome in adults*. *Nephron*, 1986. **42**(3): p. 200-3.
55. Vigano-D'Angelo, S., et al., *Protein S deficiency occurs in the nephrotic syndrome*. *Ann Intern Med*, 1987. **107**(1): p. 42-7.
56. Cosio, F.G., et al., *Plasma concentrations of the natural anticoagulants protein C and protein S in patients with proteinuria*. *J Lab Clin Med*, 1985. **106**(2): p. 218-22.

57. Zatz, R., et al., *Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1985. **82**(17): p. 5963-7.
58. De Sain-Van Der Velden, M.G., et al., *Evidence for increased synthesis of lipoprotein(a) in the nephrotic syndrome*. J Am Soc Nephrol, 1998. **9**(8): p. 1474-81.
59. D'Amico, G., *Statins and renal diseases: from primary prevention to renal replacement therapy*. J Am Soc Nephrol, 2006. **17**(4 Suppl 2): p. S148-52.
60. Kwan, B.C., et al., *Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease*. J Am Soc Nephrol, 2007. **18**(4): p. 1246-61.
61. Wheeler, D.C. and D.B. Bernard, *Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome: causes, consequences, and treatment*. Am J Kidney Dis, 1994. **23**(3): p. 331-46.
62. Appel, G., *Lipid abnormalities in renal disease*. Kidney Int, 1991. **39**(1): p. 169-83.
63. Radhakrishnan, J., et al., *The nephrotic syndrome, lipids, and risk factors for cardiovascular disease*. Am J Kidney Dis, 1993. **22**(1): p. 135-42.
64. Weiner, D.E. and M.J. Sarnak, *Managing dyslipidemia in chronic kidney disease*. J Gen Intern Med, 2004. **19**(10): p. 1045-52.
65. Stenvinkel, P., et al., *Lipoprotein(a) in nephrotic syndrome*. Kidney Int, 1993. **44**(5): p. 1116-23.
66. Crew, R.J., J. Radhakrishnan, and G. Appel, *Complications of the nephrotic syndrome and their treatment*. Clin Nephrol, 2004. **62**(4): p. 245-59.
67. Joven, J., et al., *Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome*. N Engl J Med, 1990. **323**(9): p. 579-84.
68. Yamauchi, A., et al., *Oncotic pressure regulates gene transcriptions of albumin and apolipoprotein B in cultured rat hepatoma cells*. Am J Physiol, 1992. **263**(2 Pt 1): p. C397-404.
69. BAXTER, J.H., H.C. GOODMAN, and J.C. ALLEN, *Effects of infusions of serum albumin on serum lipids and lipoproteins in nephrosis*. J Clin Invest, 1961. **40**: p. 490-8.

70. Vaziri, N.D. and K.H. Liang, *Acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase inhibition ameliorates proteinuria, hyperlipidemia, lecithin-cholesterol acyltransferase, SRB-I, and low-density lipoprotein receptor deficiencies in nephrotic syndrome*. *Circulation*, 2004. **110**(4): p. 419-25.
71. Shearer, G.C. and G.A. Kaysen, *Proteinuria and plasma compositional changes contribute to defective lipoprotein catabolism in the nephrotic syndrome by separate mechanisms*. *Am J Kidney Dis*, 2001. **37**(1 Suppl 2): p. S119-22.
72. Davies, R.W., et al., *Proteinuria, not altered albumin metabolism, affects hyperlipidemia in the nephrotic rat*. *J Clin Invest*, 1990. **86**(2): p. 600-5.
73. Don, B.R., et al., *The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and dietary protein restriction in the treatment of proteinuria*. *Am J Kidney Dis*, 1991. **17**(1): p. 10-7.
74. Shultz, P.J. and J.P. Tolins, *Adaptation to increased dietary salt intake in the rat. Role of endogenous nitric oxide*. *J Clin Invest*, 1993. **91**(2): p. 642-50.
75. Gansevoort, R.T., et al., *Antiproteinuric drugs in patients with idiopathic membranous glomerulopathy*. *Nephrol Dial Transplant*, 1992. **7 Suppl 1**: p. 91-6.
76. Keilani, T., et al., *Improvement of lipid abnormalities associated with proteinuria using fosinopril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor*. *Ann Intern Med*, 1993. **118**(4): p. 246-54.
77. Dullaart, R.P., et al., *Role of elevated lecithin: cholesterol acyltransferase and cholesteryl ester transfer protein activities in abnormal lipoproteins from proteinuric patients*. *Kidney Int*, 1993. **44**(1): p. 91-7.
78. Bianchi, S., et al., *A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease*. *Am J Kidney Dis*, 2003. **41**(3): p. 565-70.
79. Roth, K.S., B.H. Amaker, and J.C. Chan, *Nephrotic syndrome: pathogenesis and management*. *Pediatr Rev*, 2002. **23**(7): p. 237-48.
80. Kodner, C., *Nephrotic syndrome in adults: diagnosis and management*. *Am Fam Physician*, 2009. **80**(10): p. 1129-34.

81. Kirsch, R., et al., *Regulation of albumin synthesis and catabolism by alteration of dietary protein*. Nature, 1968. **217**(5128): p. 578-9.
82. ROTHSCHILD, M.A., et al., *Studies on albumin synthesis: the effects of dextran and cortisone on albumin metabolism in rabbits studied with albumin-I-131*. J Clin Invest, 1961. **40**: p. 545-54.
83. Edgar V Lerma, Jeffrey S. Berns, Allen R. Nissenson. *Focal segmental glomerulosclerosis*. Current Nephrology and Hypertension. 2009;222-28.
84. Bonetti, P.O., L.O. Lerman, and A. Lerman, *Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003. **23**(2): p. 168-75.
85. Kharbanda, R.K. and J.E. Deanfield, *Functions of the healthy endothelium*. Coron Artery Dis, 2001. **12**(6): p. 485-91.
86. Anderson, T.J., *Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans*. J Am Coll Cardiol, 1999. **34**(3): p. 631-8.
87. Herrmann, J. and A. Lerman, *The endothelium: dysfunction and beyond*. J Nucl Cardiol, 2001. **8**(2): p. 197-206.
88. Verma, S. and T.J. Anderson, *Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist*. Circulation, 2002. **105**(5): p. 546-9.
89. Augustin, H.G., D.H. Kozian, and R.C. Johnson, *Differentiation of endothelial cells: analysis of the constitutive and activated endothelial cell phenotypes*. Bioessays, 1994. **16**(12): p. 901-6.
90. Palmer, R.M., A.G. Ferrige, and S. Moncada, *Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor*. Nature, 1987. **327**(6122): p. 524-6.
91. Furchgott, R.F. and J.V. Zawadzki, *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine*. Nature, 1980. **288**(5789): p. 373-6.
92. Urakami-Harasawa, L., et al., *Importance of endothelium-derived hyperpolarizing factor in human arteries*. J Clin Invest, 1997. **100**(11): p. 2793-9.

93. Gimbrone, M.A., *Culture of vascular endothelium*. Prog Hemost Thromb, 1976. **3**: p. 1-28.
94. Jaffe, E.A., *Cell biology of endothelial cells*. Hum Pathol, 1987. **18**(3): p. 234-9.
95. Murad, F., *Discovery of some of the biological effects of nitric oxide and its role in cell signaling*. Biosci Rep, 1999. **19**(3): p. 133-54.
96. Marletta, M.A., *Nitric oxide synthase structure and mechanism*. J Biol Chem, 1993. **268**(17): p. 12231-4.
97. Brecht, D.S. and S.H. Snyder, *Nitric oxide: a physiologic messenger molecule*. Annu Rev Biochem, 1994. **63**: p. 175-95.
98. Behrendt, D. and P. Ganz, *Endothelial function. From vascular biology to clinical applications*. Am J Cardiol, 2002. **90**(10C): p. 40L-48L.
99. Rubbo, H., et al., *Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low-density lipoprotein*. Biol Chem, 2002. **383**(3-4): p. 547-52.
100. Kinlay, S., P. Libby, and P. Ganz, *Endothelial function and coronary artery disease*. Curr Opin Lipidol, 2001. **12**(4): p. 383-9.
101. Lüscher, T.F. and M. Barton, *Biology of the endothelium*. Clin Cardiol, 1997. **20**(11 Suppl 2): p. II-3-10.
102. Kılınç A, Kılınç K. *Nitrik oksit biyolojik fonksiyonları ve toksik etkileri*. Palme yayıncılık 2003.
103. Yung, L.M., et al., *Reactive oxygen species in vascular wall*. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets, 2006. **6**(1): p. 1-19.
104. Tomasian, D., J.F. Keaney, and J.A. Vita, *Antioxidants and the bioactivity of endothelium-derived nitric oxide*. Cardiovasc Res, 2000. **47**(3): p. 426-35.
105. Coleman, R.A., W.L. Smith, and S. Narumiya, *International Union of Pharmacology classification of prostanoid receptors: properties, distribution, and structure of the receptors and their subtypes*. Pharmacol Rev, 1994. **46**(2): p. 205-29.

106. Dai, X.Z. and R.J. Bache, *Effect of indomethacin on coronary blood flow during graded treadmill exercise in the dog*. Am J Physiol, 1984. **247**(3 Pt 2): p. H452-8.
107. Edlund, A., et al., *Coronary flow regulation in patients with ischemic heart disease: release of purines and prostacyclin and the effect of inhibitors of prostaglandin formation*. Circulation, 1985. **71**(6): p. 1113-20.
108. FitzGerald, G.A., et al., *Increased prostacyclin biosynthesis in patients with severe atherosclerosis and platelet activation*. N Engl J Med, 1984. **310**(17): p. 1065-8.
109. Duffy, S.J., et al., *Contribution of vasodilator prostanoids and nitric oxide to resting flow, metabolic vasodilation, and flow-mediated dilation in human coronary circulation*. Circulation, 1999. **100**(19): p. 1951-7.
110. Nagao, T. and P.M. Vanhoutte, *Endothelium-derived hyperpolarizing factor and endothelium-dependent relaxations*. Am J Respir Cell Mol Biol, 1993. **8**(1): p. 1-6.
111. Campbell, W.B. and D.R. Harder, *Endothelium-derived hyperpolarizing factors and vascular cytochrome P450 metabolites of arachidonic acid in the regulation of tone*. Circ Res, 1999. **84**(4): p. 484-8.
112. Miura, H., Y. Liu, and D.D. Gutterman, *Human coronary arteriolar dilation to bradykinin depends on membrane hyperpolarization: contribution of nitric oxide and Ca²⁺-activated K⁺ channels*. Circulation, 1999. **99**(24): p. 3132-8.
113. Vanhoutte, P.M., *[Endothelial dysfunction and atherosclerosis]*. Arch Mal Coeur Vaiss, 1997. **90 Spec No 6**: p. 9-19.
114. Yanagisawa, M., et al., *A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells*. Nature, 1988. **332**(6163): p. 411-5.
115. O'Leary, D.H., et al., *Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group*. Stroke, 1992. **23**(12): p. 1752-60.
116. Ortega Mateo, A. and A.A. de Artiñano, *Highlights on endothelins: a review*. Pharmacol Res, 1997. **36**(5): p. 339-51.

117. Best, P.J., et al., *Chronic endothelin receptor antagonism preserves coronary endothelial function in experimental hypercholesterolemia*. *Circulation*, 1999. **99**(13): p. 1747-52.
118. Zouki, C., et al., *Endothelin-1 enhances neutrophil adhesion to human coronary artery endothelial cells: role of ET(A) receptors and platelet-activating factor*. *Br J Pharmacol*, 1999. **127**(4): p. 969-79.
119. Marcum, J.A. and R.D. Rosenberg, *Anticoagulant active heparin-like molecules from vascular tissue*. *Biochemistry*, 1984. **23**(8): p. 1730-7.
120. Ferro, C.J. and D.J. Webb, *Endothelial dysfunction and hypertension*. *Drugs*, 1997. **53 Suppl 1**: p. 30-41.
121. *Braunwald Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular medicine. 6 th Edition. Chapter 30 page 996-999.*
122. Libby, P., P.M. Ridker, and A. Maseri, *Inflammation and atherosclerosis*. *Circulation*, 2002. **105**(9): p. 1135-43.
123. Cines, D.B., et al., *Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders*. *Blood*, 1998. **91**(10): p. 3527-61.
124. Thøgersen, A.M., et al., *High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor*. *Circulation*, 1998. **98**(21): p. 2241-7.
125. Ludmer, P.L., et al., *Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries*. *N Engl J Med*, 1986. **315**(17): p. 1046-51.
126. Panza, J.A., et al., *Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension*. *N Engl J Med*, 1990. **323**(1): p. 22-7.
127. Ross, R., *The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s*. *Nature*, 1993. **362**(6423): p. 801-9.

128. Ross, R., *Atherosclerosis is an inflammatory disease*. Am Heart J, 1999. **138**(5 Pt 2): p. S419-20.
129. Nakashima, Y., et al., *ApoE-deficient mice develop lesions of all phases of atherosclerosis throughout the arterial tree*. Arterioscler Thromb, 1994. **14**(1): p. 133-40.
130. Cunningham, K.S. and A.I. Gotlieb, *The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis*. Lab Invest, 2005. **85**(1): p. 9-23.
131. Cai, H. and D.G. Harrison, *Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress*. Circ Res, 2000. **87**(10): p. 840-4.
132. Geroulakos, G., et al., *Carotid intima-media thickness: correlation with the British Regional Heart Study risk score*. J Intern Med, 1994. **235**(5): p. 431-3.
133. Anderson, T.J., et al., *Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis*. Am J Cardiol, 1995. **75**(6): p. 71B-74B.
134. Vallance, P., et al., *Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure*. Lancet, 1992. **339**(8793): p. 572-5.
135. Hu, T., et al., *Farnesoid X receptor agonist reduces serum asymmetric dimethylarginine levels through hepatic dimethylarginine dimethylaminohydrolase-1 gene regulation*. J Biol Chem, 2006. **281**(52): p. 39831-8.
136. Mittermayer, F., et al., *Regular physical exercise normalizes elevated asymmetrical dimethylarginine concentrations in patients with type 1 diabetes mellitus*. Wien Klin Wochenschr, 2005. **117**(23-24): p. 816-20.
137. Bełtowski, J. and A. Kedra, *Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a target for pharmacotherapy*. Pharmacol Rep, 2006. **58**(2): p. 159-78.
138. Valkonen, V.P. and R. Laaksonen, *Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and acute vascular events*. Clin Chim Acta, 2004. **348**(1-2): p. 9-17.
139. Tarnow, L., et al., *Elevated plasma asymmetric dimethylarginine as a marker of cardiovascular morbidity in early diabetic nephropathy in type 1 diabetes*. Diabetes Care, 2004. **27**(3): p. 765-9.

140. Cooke, J.P., *Does ADMA cause endothelial dysfunction?* *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000. **20**(9): p. 2032-7.
141. Nijveldt, R.J., et al., *Net renal extraction of asymmetrical (ADMA) and symmetrical (SDMA) dimethylarginine in fasting humans.* *Nephrol Dial Transplant*, 2002. **17**(11): p. 1999-2002.
142. Nijveldt, R.J., et al., *Elimination of asymmetric dimethylarginine by the kidney and the liver: a link to the development of multiple organ failure?* *J Nutr*, 2004. **134**(10 Suppl): p. 2848S-2852S; discussion 2853S.
143. Kielstein, J.T., et al., *Functional changes in the ageing kidney: is there a role for asymmetric dimethylarginine?* *Nephrol Dial Transplant*, 2003. **18**(7): p. 1245-8.
144. Schulze, F., et al., *Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study.* *Am Heart J*, 2006. **152**(3): p. 493.e1-8.
145. Jansson, J.H., T.K. Nilsson, and O. Johnson, *von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death.* *Br Heart J*, 1991. **66**(5): p. 351-5.
146. Drexler, H. and A.M. Zeiher, *Endothelial function in human coronary arteries in vivo. Focus on hypercholesterolemia.* *Hypertension*, 1991. **18**(4 Suppl): p. II90-9.
147. Sorensen, K.E., et al., *Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility.* *Br Heart J*, 1995. **74**(3): p. 247-53.
148. Michel E. et al. *The clinical impact of endothelial dysfunction.* *Am. Coll. Cardiol.* 2003 **42**:1149-1160.
149. Uren, N.G., et al., *Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis.* *N Engl J Med*, 1994. **330**(25): p. 1782-8.
150. Shepherd, J., et al., *Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group.* *N Engl J Med*, 1995. **333**(20): p. 1301-7.

151. Gilligan, D.M., A.A. Quyyumi, and R.O. Cannon, *Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women*. *Circulation*, 1994. **89**(6): p. 2545-51.
152. Sack, M.N., D.J. Rader, and R.O. Cannon, *Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women*. *Lancet*, 1994. **343**(8892): p. 269-70.
153. Michelson, A.D., et al., *Effects of nitric oxide/EDRF on platelet surface glycoproteins*. *Am J Physiol*, 1996. **270**(5 Pt 2): p. H1640-8.
154. Tsao, P.S., et al., *Nitric oxide regulates monocyte chemotactic protein-1*. *Circulation*, 1997. **96**(3): p. 934-40.
155. Carr, A. and B. Frei, *The role of natural antioxidants in preserving the biological activity of endothelium-derived nitric oxide*. *Free Radic Biol Med*, 2000. **28**(12): p. 1806-14.
156. Duffy, S.J., et al., *Effect of ascorbic acid treatment on conduit vessel endothelial dysfunction in patients with hypertension*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001. **280**(2): p. H528-34.
157. Raitakari, O.T., et al., *Oral vitamin C and endothelial function in smokers: short-term improvement, but no sustained beneficial effect*. *J Am Coll Cardiol*, 2000. **35**(6): p. 1616-21.
158. Visioli, F., *Effects of vitamin E on the endothelium: equivocal? Alpha-tocopherol and endothelial dysfunction*. *Cardiovasc Res*, 2001. **51**(2): p. 198-201.
159. Lahlou, H., et al., *Molecular signaling of somatostatin receptors*. *Ann N Y Acad Sci*, 2004. **1014**: p. 121-31.
160. Csaba, Z. and P. Dournaud, *Cellular biology of somatostatin receptors*. *Neuropeptides*, 2001. **35**(1): p. 1-23.
161. Patel, Y.C., et al., *The somatostatin receptor family*. *Life Sci*, 1995. **57**(13): p. 1249-65.
162. Reisine, T. and G.I. Bell, *Molecular biology of somatostatin receptors*. *Endocr Rev*, 1995. **16**(4): p. 427-42.

163. Florio, T., et al., *Somatostatin and its analog lanreotide inhibit the proliferation of dispersed human non-functioning pituitary adenoma cells in vitro*. Eur J Endocrinol, 1999. **141**(4): p. 396-408.
164. de Herder, W.W. and S.W. Lamberts, *Somatostatin and somatostatin analogues: diagnostic and therapeutic uses*. Curr Opin Oncol, 2002. **14**(1): p. 53-7.
165. Chen, F., et al., *Mechanisms of action of long-acting analogs of somatostatin*. Regul Pept, 1993. **44**(3): p. 285-95.
166. Lamberts, S.W., et al., *Octreotide*. N Engl J Med, 1996. **334**(4): p. 246-54.
167. Günal, A.I., et al., *Short term reduction of left ventricular mass in primary hypertrophic cardiomyopathy by octreotide injections*. Heart, 1996. **76**(5): p. 418-21.
168. Plöckinger, U., R.M. Liehr, and H.J. Quabbe, *Octreotide long term treatment of acromegaly: effect of drug withdrawal on serum growth hormone/insulin-like growth factor-I concentrations and on serum gastrin/24-hour intragastric pH values*. J Clin Endocrinol Metab, 1993. **77**(1): p. 157-62.
169. Penn, R.D., J.A. Paice, and J.S. Kroin, *Octreotide: a potent new non-opiate analgesic for intrathecal infusion*. Pain, 1992. **49**(1): p. 13-9.
170. Saltz, L., et al., *Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and nonfunctional neuroendocrine tumors*. Cancer, 1993. **72**(1): p. 244-8.
171. Hoffmann, T.F., E. Uhl, and K. Messmer, *Protective effect of the somatostatin analogue octreotide in ischemia/reperfusion-induced acute pancreatitis in rats*. Pancreas, 1996. **12**(3): p. 286-93.
172. Lee, V.W. and D.C. Harris, *Adriamycin nephropathy: a model of focal segmental glomerulosclerosis*. Nephrology (Carlton), 2011. **16**(1): p. 30-8.
173. Bucciarelli, E., et al., *[Nephrotic syndrome in rats due to adriamycin chlorhydrate]*. Lav Ist Anat Istol Patol Univ Studi Perugia, 1976. **36**(2): p. 53-69.
174. Pippin, J.W., et al., *Inducible rodent models of acquired podocyte diseases*. Am J Physiol Renal Physiol, 2009. **296**(2): p. F213-29.

175. Jeansson, M., et al., *Adriamycin alters glomerular endothelium to induce proteinuria*. J Am Soc Nephrol, 2009. **20**(1): p. 114-22.
176. Cao, Q., et al., *IL-10/TGF-beta-modified macrophages induce regulatory T cells and protect against adriamycin nephrosis*. J Am Soc Nephrol, 2010. **21**(6): p. 933-42.
177. Lee, V.W., et al., *Adriamycin nephropathy in severe combined immunodeficient (SCID) mice*. Nephrol Dial Transplant, 2006. **21**(11): p. 3293-8.
178. Hayashi, K., et al., *Regression of glomerulosclerosis in response to transient treatment with angiotensin II blockers is attenuated by blockade of matrix metalloproteinase-2*. Kidney Int, 2010. **78**(1): p. 69-78.
179. Heikkilä, E., et al., *beta-Catenin mediates adriamycin-induced albuminuria and podocyte injury in adult mouse kidneys*. Nephrol Dial Transplant, 2010. **25**(8): p. 2437-46.
180. Deelman, L.E., et al., *Role of proteinuria in the regulation of renal renin-angiotensin system components in unilateral proteinuric rats*. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2003. **4**(1): p. 38-42.
181. Mandelbaum, A., et al., *Role of thromboxane in the altered vascular reactivity of pregnant rats with adriamycin nephropathy*. Nephrol Dial Transplant, 1999. **14**(5): p. 1124-8.
182. Cheng, H., et al., *Distinct roles for basal and induced COX-2 in podocyte injury*. J Am Soc Nephrol, 2009. **20**(9): p. 1953-62.
183. Lechner, B.L., et al., *The risk of cardiovascular disease in adults who have had childhood nephrotic syndrome*. Pediatr Nephrol, 2004. **19**(7): p. 744-8.
184. Cattaneo, M., *Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis*. Thromb Haemost, 1999. **81**(2): p. 165-76.
185. Mahmoodi, B.K., et al., *High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study*. Circulation, 2008. **117**(2): p. 224-30.
186. Chong, A.Y., A.D. Blann, and G.Y. Lip, *Assessment of endothelial damage and dysfunction: observations in relation to heart failure*. QJM, 2003. **96**(4): p. 253-67.

187. Makin, A.J., et al., *Assessment of endothelial damage in atherosclerotic vascular disease by quantification of circulating endothelial cells. Relationship with von Willebrand factor and tissue factor.* Eur Heart J, 2004. **25**(5): p. 371-6.
188. Mutin, M., et al., *Direct evidence of endothelial injury in acute myocardial infarction and unstable angina by demonstration of circulating endothelial cells.* Blood, 1999. **93**(9): p. 2951-8.
189. Blann, A.D., *Endothelial cell activation, injury, damage and dysfunction: separate entities or mutual terms?* Blood Coagul Fibrinolysis, 2000. **11**(7): p. 623-30.
190. Tohda, G., et al., *Expression of thrombomodulin in atherosclerotic lesions and mitogenic activity of recombinant thrombomodulin in vascular smooth muscle cells.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1998. **18**(12): p. 1861-9.
191. Cybulsky, M.I., et al., *A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis.* J Clin Invest, 2001. **107**(10): p. 1255-62.
192. Lip, G.Y. and A. Blann, *von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders?* Cardiovasc Res, 1997. **34**(2): p. 255-65.
193. Zhang, Q., et al., *Biomarkers of endothelial dysfunction in patients with primary focal segmental glomerulosclerosis.* Nephrology (Carlton), 2012. **17**(4): p. 338-45.
194. Foley, R.N., et al., *Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999.* J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(2): p. 489-95.
195. Foley, R.N., P.S. Parfrey, and M.J. Sarnak, *Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease.* Am J Kidney Dis, 1998. **32**(5 Suppl 3): p. S112-9.
196. Himmelfarb, J., et al., *The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia.* Kidney Int, 2002. **62**(5): p. 1524-38.
197. Cases, A., M. Vera, and J.M. López Gómez, *[Cardiovascular risk in patients with chronic renal failure. Patients in renal replacement therapy].* Nefrologia, 2002. **22** Suppl 1: p. 68-74.

198. Stenvinkel, P., *Interactions between inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction in end-stage renal disease*. J Ren Nutr, 2003. **13**(2): p. 144-8.
199. Panichi, V., et al., *C-reactive protein as a marker of chronic inflammation in uremic patients*. Blood Purif, 2000. **18**(3): p. 183-90.
200. O'Riordan, E., et al., *Endothelial cell dysfunction: the syndrome in making*. Kidney Int, 2005. **67**(5): p. 1654-8.
201. Suwaidi, J.A., et al., *Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction*. Circulation, 2000. **101**(9): p. 948-54.
202. Alexander RW, Hennigar RA, Griendling KK. *Hypertension: Mechanisms and therapy*. In: Braunwald E, Hollenberg N editors. *Atlas of Heart Diseases*. Philadelphia: Current Medicine Inc.; 1995. Chapter 4.
203. Colucci WS, Braunwald E. *Pathophysiology of heart failure*. In: Braunwald E, editör. *Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine*. 6th edition. Philadelphia: W.B. Saunders company; 2001.p.523.
204. Kaplan NM. *Clinical Hypertension*. 7th ed. Pennsylvania: Williams & Wilkins; 1998. p.234-246.
205. Stroes, E.S., et al., *Vascular function in the forearm of hypercholesterolaemic patients off and on lipid-lowering medication*. Lancet, 1995. **346**(8973): p. 467-71.
206. Camyar A. *Deneysel nefrotik sendrom modelinde oktreotidin etkinliği*, (SS: 42)http://www.turkhipertansiyon.org/kongre2013/sozlu_bildiriler.pdf.
207. Ulu, N., et al., *Vascular dysfunction in adriamycin nephrosis: different effects of adriamycin exposure and nephrosis*. Nephrol Dial Transplant, 2008. **23**(6): p. 1854-60.
208. Biguad, M., et al., *Endotoxin-induced impairment of vascular smooth muscle contractions elicited by different mechanisms*. Eur J Pharmacol, 1990. **190**(1-2): p. 185-92.
209. Eglème, C., T. Godfraind, and R.C. Miller, *Enhanced responsiveness of rat isolated aorta to clonidine after removal of the endothelial cells*. Br J Pharmacol, 1984. **81**(1): p. 16-8.

210. Olukman, M., et al., *Reversal of doxorubicin-induced vascular dysfunction by resveratrol in rat thoracic aorta: Is there a possible role of nitric oxide synthase inhibition?* Anadolu Kardiyol Derg, 2009. **9**(4): p. 260-6.
211. Murata, T., et al., *Chronic vascular toxicity of doxorubicin in an organ-cultured artery.* Br J Pharmacol, 2001. **132**(7): p. 1365-73.
212. Duquaine, D., et al., *Rapid-onset endothelial dysfunction with adriamycin: evidence for a dysfunctional nitric oxide synthase.* Vasc Med, 2003. **8**(2): p. 101-7.