



T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NEFROLOJİ BİLİM DALI

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN
ÇOCUKLARDA ATEROSKLEROZ VE ARTER
SERTLİĞİ İLE ENDOTEL MİKROPARTİKÜL
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İN VİVO VE
İN VİTRO ARAŞTIRILMASI

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. İSMAİL DURSUN

KAYSERİ-2007



T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NEFROLOJİ BİLİM DALI

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN
ÇOCUKLARDA ATEROSKLEROZ VE ARTER SERTLİĞİ
İLE ENDOTEL MİKROPARTİKÜL DÜZEYLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İN VİVO VE İNVİTRO
ARAŞTIRILMASI

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. İSMAİL DURSUN

DANIŞMAN

Doç. Dr. M.HAKAN POYRAZOĞLU

KAYSERİ-2007

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	I
KISALTMALAR	II
TABLO LİSTESİ	III-IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
RESİM LİSTESİ	V
EK TABLO LİSTESİ	VI
ÖZET	VII-IX
SUMMARY	X-XII
GİRİŞ VE AMAÇ	1-4
GENEL BİLGİLER	5-30
A. Kronik böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler hastalık	5-6
Epidemiyoloji	6
B. KBY' de kardiyovasküler hastalık risk faktörleri	7-15
1. Hipertansiyon	8-9
2. Lipit metabolizma bozuklukları	10
3. Kronik inflamasyon	11-12
4. Anemi	12
5. Hiperhomosisteinemi	13
6. Diyabet	13
7. Hiperparatroidi ve damar kalsifikasyonu	13-14
8. Oksidatif stres ve endotel hasarı	14-15
C. KBY' de kardiyovasküler bozuklukların spektrumu	15-18
1. Kardiyak yapı ve fonksiyon bozuklukları	15-16
a) Sol ventrikül hipertrofisi	15
b) Sol ventrikül fonksiyonu ve diyastolik fonksiyon bozukluğu	15-16
c) Sol ventrikül genişlemesi	16
2. Damar anormallikleri	16-17
3. Otonomik disfonksiyon	17
4. Kapak hastalıkları	18

5. İnfektif endokardit	18
D.KBY’de aterosklerotik risk belirteci olarak endotel fonksiyon bozukluğu	19-22
1. Endotel disfonksiyonu patofizyolojisi	20
a) Nitrik oksit	20
b) Asimetrik dimetilarginin	21
2. Endotel disfonksiyonunun patofizyolojik etkileri	21-22
E.Vasküler hastalıkların fizyopatolojisinde dolaşımdaki endotel hücrelerinin rolü	22-27
1. Mikopartikül oluşumunun biyokimyasal temelleri	23-27
F-Arteriyel sertleşme ve aterosklerozun değerlendirilmesi	27-30
1. Arteriyel sertleşme mekanizmaları	29-30
HASTALAR VE METODLAR	31-39
BULGULAR	40-53
TARTIŞMA	54-63
SONUÇLAR	64-65
KAYNAKLAR	66-82
EK TABLOLAR	83-95

TEŞEKKÜR

Hayatımın önemli kilometre taşlarından biri olan Pediatrik Nefroloji uzmanlık eğitimimin ilk basamağını tamamlamış bulunuyorum. Bu vesileyle;

- Yan dal uzmanlık eğitimim sırasında gerek çalışma disiplinleri gerekse akademik yaklaşımları ile bana örnek olan değerli hocalarım Prof. Dr. Ruhan DÜŞÜNSEL, Prof. Dr. Zübeyde GÜNDÜZ ve Doç. Dr. Hakan Poyrazoğlu'na
- Birlikte yan dal eğitimi aldığım Yard. Doç. Dr. Metin Kaya Gürgöze'ye
- Tez çalışması sırasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Türkan Patiroğlu'na, hücre kültürü konusunda sürekli sorularıyla bunalttığım DEKAM Müdürü ve Anatomi AD'den Doç. Dr. Harun Ülger'e Radyoloji AD'den Yard.Doç. Dr. Ali Yıkılmaz'a
- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD'den tüm hocalarıma ve birlikte çalıştığım değerli yan dal ve pediatri araştırma görevlilerine
- Çocuk Cerrahisi AD'den Prof. Dr. Mustafa Küçükaydın ve Üroloji AD'den Doç. Dr. Deniz Demirci'ye
- Sevgili Çocuk Nefroloji servis ve poliklinik hemşirelerimize
- DEKAM çalışanlarına
- Hastanemiz İmmunoloji, Çocuk Hematoloji, Biyokimya, Genetik, Seroloji, Nükleer Tıp Laboratuvarları ve sterilizasyon ünitesi çalışanlarına ve çalışanlarına,
- İstatistik konusunda yardımlarını esirgemeyen Sayın Ahmet Öztürk'e
- Çalışmaya katılan tüm hastalarımıza,
- Akademik hayatım boyunca kendilerini hep ikinci planda bıraktığım ve desteklerini esirgemeyen sevgili eşim ve çocuklarıma,

Teşekkür ediyor, şükranlarımı sunuyorum.

Dr. İsmail DURSUN

KISALTMALAR

KBY	:	Kronik böbrek yetmezliği
SDBY	:	Son dönem böbrek yetmezliği
KVH	:	Kardiyovasküler hastalık
SVH	:	Sol ventrikül hipertrofisi
KAH	:	Koroner arter hastalığı
eNO	:	Endotelyal nitrik oksit
USG	:	Ultrasound
İMK	:	İntima-media kalınlığı
KAİMK	:	Karotid arter intima-media kalınlığı
RAAS	:	Renin-anjiotensin aldosteron sistemi
ADMA	:	Asimetrik dimetil arjinin
LPL	:	Lipoprotein lipaz
Lp (a)	:	Lipoprotein (a)
sVCAM-1	:	Soluble vasküler hücre adezyon molekül-1
sICAM-1	:	Soluble intersellüler adezyon molekül-1
CRP	:	C-reaktif protein
MCP-1	:	Monosit kemoatraktan protein 1
SKB	:	Sistolik kan basıncı
DKB	:	Diyastolik kan basıncı
OKB	:	Ortalama kan basıncı
GFR	:	Glomerüler filtrasyon hızı
VKİ	:	Vücut kitle indeksi
PTH	:	Paratiroid hormon
MP	:	Mikropartikül
EMP	:	Endotelyal mikropartikül
HUVEC	:	İnsan umbilikal ven endotel kültürü
PWV	:	Nabız dalga hızı
AFLT	:	Aminofosfolipit translokaz
DMEM	:	Dulbecco's Modified Eagle's Medium
PBS	:	Fosfat buffer saline

TABLO LİSTESİ

		Sayfa
		<u>No</u>
Tablo I	Erişkin hastalarda kardiyovasküler hastalık sıklığı	7
Tablo II	KBY’de kardiyovasküler risk faktörleri	8
Tablo III	Böbrek hastalıklarında lipit metabolizması	10
Tablo IV	Hasta grubunda kronik böbrek yetmezliği nedenleri	41
Tablo V	Çalışma gruplarının epidemiyolojik ve klinik özellikleri	42
Tablo VI	Grupların biyokimyasal özellikleri	43
Tablo VII	Çalışma gruplarının CD 144 +EMP (in vivo) ve CD146+EMP (in vitro) düzeylerinin karşılaştırılması	43
Tablo VIII	KBY grubunda CD 144+EMP ile diğer parametreler arasındaki ilişki	44
Tablo IX	KBY grubunda CD 146+EMP ile diğer parametreler arasındaki ilişki	45
Tablo X	Çalışma gruplarının PWV ve karotid arter intima media kalınlığı açısından karşılaştırılması	45
Tablo XI	KBY grubunda PWV ile diğer parametreler arasındaki ilişki	46
Tablo XII	KBY grubunda karotid arter intima media kalınlığı ile diğer parametreler arasındaki ilişki	47
Tablo XIII	KBY grubunda karotid arter intima-media kalınlığı ile diğer parametreler arasındaki çoklu doğrusal regresyon analizi	48
Tablo XIV	KBY grubunda PWV ile diğer parametreler arasındaki çoklu doğrusal regresyon analizi	49
Tablo XV	Diyaliz gruplarının epidemiyolojik ve biyokimyasal özellikleri	50

Tablo XVI	Diyaliz gruplarının kan basıncı, karotid arter intima media kalınlığı, PWV ve endotel mikropartikül düzeyleri	50
Tablo XVII	Prediyaliz grubunda karotid arter intima media kalınlığı ile diğer parametreler arasındaki ilişki	51
TabloXVIII	Prediyaliz grubunda PWV ile diğer parametreler arasındaki ilişki	52
Tablo XIX	Prediyaliz grubunda karotid arter intima-media kalınlığı ile diğer parametreler arasındaki çoklu doğrusal regresyon analizi	52
Tablo XX	Prediyaliz grubunda PWV ile diğer parametreler arasındaki çoklu doğrusal regresyon analizi	53

ŞEKİL LİSTESİ

		Sayfa <u>No</u>
Şekil 1	Böbrek yetmezliğinde hipertansiyona katkı sağlayan faktörler	9
Şekil 2	Kronik böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler riskler ve akut faz cevabı	12
Şekil 3	Endotel hasarı ile başlayan ateroskleroz süreci	22
Şekil 4	Mikropartikül oluşum evreleri	25
Şekil 5	Endotel disfonksiyonunda mikropartiküllerin rolü	27
Şekil 6	Aortik arter de normal ve sertlik olduğu dönemde basınç dalgası	30

RESİM LİSTESİ

		Sayfa <u>No</u>
Resim 1	a) HUVEC vasatının 24. saat görünümü	37
	b) HUVEC vasatının yeterli yoğunluğa ulaşmış halinin görünümü	37
Resim 2	Bir hastanın flowsitometri çıktısının görünümü	38

EK TABLO LİSTESİ

		Sayfa
		<u>No</u>
Ek tablo I	KBY grubunun demografik özellikleri	83–84
Ek tablo II	Kontrol grubunun demografik özellikleri	84
Ek tablo III	KBY grubunun antropometrik ve kan basıncı ölçüm sonuçları	85–86
Ek tablo IV	Kontrol grubunun antropometrik ve kan basıncı ölçüm sonuçları	86
Ek tablo V	KBY grubunun kalsiyum-fosfor metabolizması değişkenlerinin değerleri	87–88
Ek tablo VI	KBY grubunda hemoglobin, albümin, GFR, BUN ve kreatinin değerleri	89–90
Ek tablo VII	KBY grubunun lipit ve lipoprotein ölçüm değerleri	91–92
Ek tablo VIII	Kontrol grubunun Lp(a) ölçüm sonuçları	93
Ek tablo IX	KBY grubunun CD 144, CD146, PWV ve KAİMK değerleri	94–95
Ek tablo X	Kontrol grubunun CD 144, CD146, PWV ve KAİMK değerleri	95

ÖZET

Giriş ve amaç: Kronik böbrek yetmezlikli(KBY) hastalarda endotel hasarı ile başlayan büyük arterlerdeki değişiklikler kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Arterlerdeki temel değişiklik arteriyel sertleşme ve intima media kalınlığında artıştır. Aktivasyon veya apopitozis endotel hücrelerinden mikropartiküllerin salınmasına yol açar ve endotel fonksiyon bozukluğunu artırır. Çalışmamızın amacı; böbrek yetmezliğinin farklı evrelerinde izlenen ve farklı diyaliz modelleri ile tedavi edilen kronik böbrek yetmezlikli çocuklarda, hem arteriyel sertleşme ve intima media kalınlığı ile endotel kaynaklı mikropartiküller arasındaki ilişkiyi, hem de kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ile arteriyel sertleşme, intima media kalınlığı ve endotel kaynaklı mikropartiküller arasındaki ilişkinin varlığını araştırmaktır.

Materyal ve metot: Yaşları 2–20 yıl arasında değişen KBY’li 70 hasta (25 periton diyalizi, 12 hemodiyaliz, 33 konservatif tedavi) ile yaş ve cins uyumlu 18 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Çalışma grupları diyaliz, prediyaliz ve kontrol grubu olarak belirlendi. Olguların antropometrik ve kan basıncı ölçümleri yapıldı, hemoglobin ve açlıkta lipoprotein (a) düzeyleri ölçüldü. Tüm olgularda hem in vivo (CD 144+EMP) hem de in vitro (CD146+EMP, HUVEC’de) endotel mikropartikül sayısı ölçüldü. Doppler ultrasonografi kullanılarak aortik pulse wave velocity (PWV) ve karotid arter intima-media kalınlığı (İMK) ölçüldü. Hasta grubunda BUN, kreatinin, albümin, lipitler, Ca, P ALP, PTH ve CRP düzeyleri ölçüldü. Çalışma grupları birbiri ile karşılaştırıldı. Daha sonra hemodiyaliz ve periton diyaliz grupları arasında karşılaştırma yapıldı.

Bulgular:

Değişkenler	Çalışma grupları		
	Diyaliz	Prediyaliz	Kontrol
PWV (m/sn) (Ort ± SD)	9.41±3.01	7.69±2.31	6.29±1.39
KAIMK (mm) (Ort. ± SD)	0.57±0.06	0.49±0.04	0.41±0.03
CD 144 (n/mikrolitre) [Ortanca (min-max)]	1430 (310–11685)	445 (65–14189)	208 (6–362)
CD 146 (n/mikrolitre) [Ortanca (min-max)]	635 (237–2964)	455 (123–1495)	255 (91–874)

Diyaliz grubunda PWV, karotid arter İMK, CD144 ve CD146+EMP düzeyleri prediyaliz ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$, Tablo). Yine prediyaliz grubunda karotid arter İMK, CD144 ve CD146+EMP düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$, Tablo)

KBY grubunda PWV ile karotid arter İMK, kan basınçları, yaş, PTH, CRP, CD144 ve CD146+EMP sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki, GFR ve albümin ile anlamlı negatif ilişki tespit edildi. Karotid arter intima media kalınlığı ile PWV, kan basınçları, yaş, hastalık süresi, CRP, CD144 ve CD146+EMP sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki, Hb, GFR ve albümin ile anlamlı negatif ilişki tespit edildi. CD144+EMP ile kan basınçları, yaş, hastalık süresi, CRP ve PTH arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki, Hb, GFR ve albümin ile anlamlı negatif ilişki tespit edildi. CD146+EMP ile kan basınçları, yaş ve CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edildi. Çoklu regresyon analizinde CD 144+EMP ve ortalama kan basıncı PWV' yi, ortalama kan basıncı ve diyaliz süresi karotid arter İMK'yı bağımsız olarak etkileyen en önemli değişkenler olarak tespit edildi.

Sonuç: Bulgularımız KBY’li çocuk hastalarda ateroskleroz ve arteriyel sertleşmenin varlığını göstermiştir. Bu çalışmada EMP düzeylerinin diyaliz ve prediyaliz gruplarında artmış olduğunun gösterilmesi üremik çocuklarda EMP’nin endotel fonksiyon bozukluğunu gösteren yeni bir belirteç olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler; ateroskleroz, arteriyel sertleşme, endotelyal mikropartikül, kronik böbrek yetmezliği, çocuk

THE RELATION BETWEEN CIRCULATING ENDOTHELIAL MICROPARTICLES AND ARTERIAL STIFFNESS AND ATHEROSCLEROSIS IN CHILDREN WITH CHRONIC RENAL FAILURE

SUMMARY

Introduction: Large arterial alterations triggered by endothelial damage are major causes of cardiovascular mortality and morbidity in patients with chronic renal failure (CRF). Major arterial alterations are increased arterial stiffness and intima-media thickness. Both cell activation and cell apoptosis can lead to endothelial microparticles (EMPs) release and can induce endothelial dysfunction.

Aims: In this study, we aimed to investigate the presence of arterial stiffness, atherosclerosis and some risk factors for cardiovascular disease, to examine the relationship between EMP and arterial stiffness and atherosclerosis in children with CRF.

Methods: Seventy patients with CRF (37 ESRD, 33 predialysis) aged 2-20 years and 18 age and sex matched healthy control were included in this study. The Study population was divided into three groups (group 1, dialysis; group 2, predialysis; and group 3 controls). In all subjects, anthropometrics and blood pressures measurements were made and the levels of hemoglobin and lipoprotein (a) were measured. In patients with CRF, the levels of serum BUN, creatinine, albumin, calcium, phosphate, ALP, PTH, lipids and CRP were also determined. Circulating EMPs were measured by flow cytometry, after staining of platelet-free plasma with phycoerythrin conjugated anti-CD144 monoclonal antibody and staining of the supernatant of HUVECs incubated with uremic platelet-free plasma of CRF patients

with phycoerythrin conjugated anti-CD146 monoclonal antibody. The cIMT and PWV were assessed using high-resolution ultrasound by an experienced radiologist.

Results:

Variables	Groups		
	Dialysis	Predialysis	Control
PWV (m/sn) (Mean ± SD)	9.41 ± 3.01	7.69 ± 2.31	6.29 ± 1.39
cIMT (mm) (Mean± SD)	0.57 ± 0.06	0.49 ± 0.04	0.41 ± 0.03
CD 144+EMP/μL [Median (min-max)]	1430 (310–11685)	445 (65–14189)	208 (6–362)
CD 146+EMP / μL [Median (min-max)]	635 (237–2964)	455 (123–1495)	255 (91–874)

The levels of PWV, cIMT, CD144+EMP and CD146+EMP in dialysis group were significantly higher than predialysis and control groups ($p < 0.05$, Table). Additionally, the levels of cIMT, CD144+EMP and CD146+EMP in predialysis group were significantly higher than control groups ($p < 0.05$, Table).

In CRF patients, the PWV was significantly positively associated with cIMT, blood pressures, age, PTH, CRP, CD144+EMP and CD146+EMP, and was significantly negatively associated with GFR and albumin. The cIMT was significantly positively associated with PWV, blood pressures, age, known duration of disease, CRP, CD144+EMP and CD146+EMP, and was significantly negatively associated with Hb, GFR and albumin. The CD144+EMP was significantly positively associated with blood pressures, age, known duration of disease, CRP and PTH, and was significantly negatively associated with Hb, GFR and albumin. The CD146+EMP was significantly positively associated with blood pressures, age and CRP. In multiple linear regression analysis, in CRF group, mean blood pressure and dialysis

duration were independently related to cIMT. The CD 144+EMP and mean blood pressure were independently related to PWV.

Conclusion: Our findings showed that arterial stiffness and carotid atherosclerosis occurred in children with CRF. In our study, increased EMP levels in predialysis and dialysis groups show that EMP may be a useful new marker of endothelial dysfunction in uremic children.

Key words; atherosclerosis, arterial stiffness, endothelial microparticles, chronic renal failure, child

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), glomeruler filtrasyon hızının (GFR) üç aydan daha uzun süre ve geri dönüşümsüz olarak azalması ile karakterize, mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek naklindeki gelişmelere rağmen son dönem böbrek yetmezlikli (SDBY) çocuklarda tahmini yaşam beklentisi kendi yaş grubundaki sağlıklı çocuklar ile karşılaştırıldığında oldukça düşüktür (1,2). Son yıllarda yapılan çalışmalarda diyaliz tedavisine devam eden genç erişkin (25–34 yaş) hastalarda ölümlerin önde gelen nedeni olarak kardiyovasküler hastalıklar (KVH) suçlanmaktadır ve sağlıklı genç erişkinlerle karşılaştırıldığında KVH nedenli ölüm 100 kat daha yüksektir (1). Son dönem böbrek yetmezlikli çocuklarda KVH, ölümlerin % 25'inden sorumludur (3). Çocukluk döneminde SDBY gelişmiş çocuk ve genç erişkinler beraber değerlendirildiğinde sağlıklı çocuklara göre KVH nedenli ölüm riski 1000 kat daha fazladır (1).

Çocukluk çağı SDBY'li olgularda KVH nedenli ölümlerin niçin yüksek olduğu sorusuna cevap verebilmek için bu hasta grubuna özgün KVH risk faktörlerinin belirlenmesi gereklidir. Kronik böbrek yetmezlikli çocuklar hipertansiyon, hiperlipitemi gibi klasik risk faktörlerine ek olarak anemi, hemodinamik aşırı yük, albumin düşüklüğü, yetersiz diyaliz, homosistein yüksekliği, kronik inflamasyon ve hiperparatroidi gibi üremi ve diyaliz tedavisi ile ilgili risk faktörlerine de sahiptirler. Erişkinlerde olduğu gibi, diyaliz tedavisi başlangıcında klinik olarak bulgu vermeyen KVH'a sahip olmasalar da klasik ve hastalığa bağlı risk faktörlerinin birleşmesi ile hızlanmış KVH gelişebilmektedir. Yapılan bir çalışmada, diyaliz tedavisine yeni başlayan çocukların % 69'unda sol ventrikül hipertrofisinin (SVH) var olduğu gösterilmiştir(4). Diyaliz öncesi dönemdeki anemi ve hipertansiyon SVH'nin nedeni olabilir. Bu yüzden çocuklarda klasik ve üremi ile ilişkili risk faktörlerinin böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde belirlenmesi KVH nedenli ölüm ve sekellerin azaltılması açısından önemlidir.

Klinik bulgu veren koroner arter hastalığı (KAH) KBY'li çocuklarda sık olmamasına rağmen KAH'a neden olan aterosklerozun çocukluk döneminde başladığı, bu sebeple ateroskleroz ve istenmeyen etkilerinin önlenmesi için gerekli çalışmaların çocukluk döneminde başlaması gerektiği kabul edilmektedir (5,6).

Aterosklerotik süreci başlatan en önemli olay damar endotel hasarıdır(7). Hasarlı endotel hücrelerinin nitrik oksit (eNO) salma yeteneğinin bozulması, vazokonstrüktör, proinflamatuvar ve protrombotik faktörlerin baskın hale gelmesine neden olarak aterosklerotik sürecin başlamasına, ilerlemesine ve aterom plağının oluşmasına yol açar(8). Endotel hasarı, damar hasarının göstergesi olarak kabul edilen endotel hücrelerinin kan damarlarından dolaşıma salınmasına neden olabilir(9). Çeşitli hasta gruplarında yapılan çalışmalarda, endotel kaynaklı

mikropartiküllerin (EMP) ölçülmesinin endotel hasarını değerlendirmek için kullanılabileceği gösterilmiştir. Endotel mikropartiküller; TNF- α , IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinler veya enfeksiyon ajanlarının aktivasyonu ile ya da apoptozis süresince endotel hücrelerden salınan küçük ($\leq 1,5\mu\text{m}$) veziküllerdir. Bu veziküller, sitoplazmik yapılar ve bazı hücre yüzey proteinlerini taşıyan negatif yüklü fosfolipitlerden oluşmaktadırlar. Yapılan çalışmalarda, trombositopenik purpura, paroksizmal nokturnal hemoglobinuri, çeşitli kanser türleri, sepsis, travma, diyabet, böbrek yetmezliği, KAH, hipertansiyon, multiple skleroz ve sistemik vaskülitli hastaların plazmalarında mikropartikül düzeylerinde belirgin yükseklik olduğu gösterilmiştir(10-15). Aterosklerotik süreç endotel hasarı ile başladığı için subklinik aterosklerotik hastalığın tanınması ve izlenmesinde EMP ölçümünün faydalı bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (10).

Subklinik aterosklerotik hastalığın tanınması ve izlenmesinde Doppler Ultrasound (USG) ile karotid arter intima-media kalınlığının(İMK) ölçülmesi, arteriyel sertleşmeyi belirlemek için nabız dalga hızının (PWV) ölçümü, vasküler hasarı belirleme ve izlemede kullanılabilecek yöntemler arasındadır. Yapılan çalışmalarda PWV kardiyovasküler mortalite ile ilişkili bulunmuş (16), karotid arter İMK'nın KBY'li çocuklarda sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunması subklinik ateroskleroz ile ilişkilendirilmiştir (17,18).

Literatürde KBY'li hastalarda aterosklerozun ve arteriyel sertleşmenin Doppler USG yöntemleri ile değerlendirildiği ve endotel fonksiyonlarındaki değişikliklerin erken dönemde saptanmasını kolaylaştıran EMP ölçümü ile karşılaştırıldığı bir erişkin çalışması dışında hiçbir çalışma yoktur (10).

Kardiyak ve vasküler anormalliklerin KBY'nin erken dönemlerinde başladığı bilirse de böbrek yetmezliğinin hangi döneminde ilk olarak ortaya çıktığı bilinmemektedir.

Bizim çalışmamızın amacı böbrek yetmezliğinin farklı evrelerinde izlenen ve farklı diyaliz modelleri ile tedavi edilen kronik böbrek yetmezlikli çocuklarda arteriyel sertleşme ve İMK ile endotel kaynaklı mikropartiküllerin arasındaki ilişkinin varlığını araştırmaktır. Ayrıca ateroskleroza ve arteriyel sertleşmeye yatkınlığı artıran faktörler ile EMP'nin ilişkisi olup olmadığını araştırarak sınırlıda olsa KBY hastalarında vasküler bozukluk etiyopatogenezine katkı sağlamaktır.

GENEL BİLGİLER

A-KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK

Diyaliz ve organ nakli tedavisindeki gelişmelere rağmen, KBY'li hastalarda yaşam beklentisi düşüktür (18). Böbrek yetmezliği çocukluk döneminde gelişmiş genç erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda, hastaların beklenen yaşam sürelerinin az olmasının en olası nedeninin hızlanmış aterosklerotik kalp hastalığı ve erken gelişen kardiyomiyopati olduğu öne sürülmüştür (19,20). Almanya'da yapılan bir çalışmada otuz yıllık sürede diyaliz tedavisine alınan çocuk hastalar değerlendirilmiş ve KBY hastalarında tüm ölümlerin %41'inden KVH'ların sorumlu olduğu saptanmıştır. Sırası ile serebrovasküler olay, konjestif kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü ve kalp durması kardiyovasküler ölümlerin nedenleri olarak bulunmuştur (21). Yeni Zelanda'da yapılan bir çalışmada, yirmi yaşından önce renal yerine koyma tedavisi

başlanan hastalarda ölüm oranının, sağlıklı çocuklardan 30 kat yüksek olduğu tespit edilmiştir (22). Amerikan Ulusal Böbrek Bilgi Sistemi verilerine göre, SDBY’li çocukluklarda ve genç erişkinlerde KVH’a bağlı ölüm sıklığı genel çocuk nüfusundan 1000 kat daha fazladır ve her yaş grubunda ani kalp durması, en yaygın ölüm nedenidir. Genel çocuk nüfusunda KVH nedenli ölümlerin yıllık sıklığı %3 kadardır (23). Ülkemizde Türk Nefroloji Derneği 2005 verilerine göre, erişkin KBY’li hastalardan hemodiyaliz ve periton diyalizi tedavisine devam eden olgularda ölümlerin %42–44.5’inden KVH sorumlu tutulmaktadır. Böbrek nakli yapılan olgularda bu oran %16.7’ye kadar düşmektedir (24). SDBY’de bu ölüm riskinin artışında hızlanmış aterosklerozun katkısından sıklıkla söz edilmektedir. KBY’li hastalarda kardiyovasküler mortalitenin ateroskleroz dışındaki belirlenmiş diğer sebepleri ise anemi, arteriyosklerozis, vasküler kalsifikasyon, sol ventrikül hipertrofisi ve değişken enerji metabolizmasıdır (25).

EPİDEMİYOLOJİ

Kronik böbrek yetmezliğinde KVH sıklığı hakkında kesin bilgiler elde etmek zordur. Diyaliz ve nakil yapılan hastalarda daha net bilgi elde edilebilirken, diyaliz öncesi dönemde KVH sıklığının belirlenmesi oldukça zordur. Özellikle erişkin KBY’li olgularda SDBY sürecine girildiğinde klinik olarak belirgin KVH var olabileceğinden üremi veya renal yerine koyma tedavisinden hangisinin kardiyovasküler ölümden sorumlu olduğunu klinik ve epidemiyolojik çalışmalarla tespit etmek çok güçtür (25).

Erişkin KBY’li olgularda KAH ve konjestif kalp yetmezliği, kardiyovasküler nedenli ölümlerin en sık sebepleri iken çocuklar ve genç erişkinlerde bu nedenler oldukça nadirdir. KBY’li çocuk olgularda ölümlerin kesin sebebini izah etmek çoğu zaman

mümkün olmadığından, yapılan araştırmalarda özellikle dört yaş altı çocuklarda ani kalp durmasının en sık ölüm nedeni olduğu tespit edilmiştir (23). Erişkin KBY’li olgularda belirlenebilen KVH sıklığı tablo I’ de gösterilmiştir (24,26).

Tablo I. Erişkin hastalarda kardiyovasküler hastalık sıklığı (%) (24,26)

	KAH (Klinik)	SVH (Eko bulgusu)	KKY (klinik)	Aritmi
Genel nüfus	5–12	20	5	Bilinmiyor
Kronik böbrek yetersizliği	Bilinmiyor	25–50	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Hemodiyaliz	19,7	48,8	10,7	10,3
Periton diyalizi	17,8	47,9	15,1	6,7
Renal transplantasyon	18,8	64,6	5,2	11,5

KAH : Koroner arter hastalığı, SVH : Sol ventrikül hipertrofisi, KKY : Konjestif kalp yetmezliği

B-KBY’de KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSK FAKTÖRLERİ

Çocukluk döneminde böbrek yetmezliği sürecine girmiş genç erişkin KBY’li olgularda yapılan çalışmalar KVH gelişiminde rol oynayan patofizyolojik mekanizmaların ve risk faktörlerinin kısmen de olsa belirlenmesine katkıda bulunmuştur. KBY’li erişkin hastalarda olduğu gibi, KVH’nın ilerlemesinde klasik ve KBY ile ilişkili iki grup risk faktörünün rol oynadığı düşünölmektedir (Tablo 2) (19,27). Bu risk faktörlerinin bazılarında kısaca bahsedilecektir.

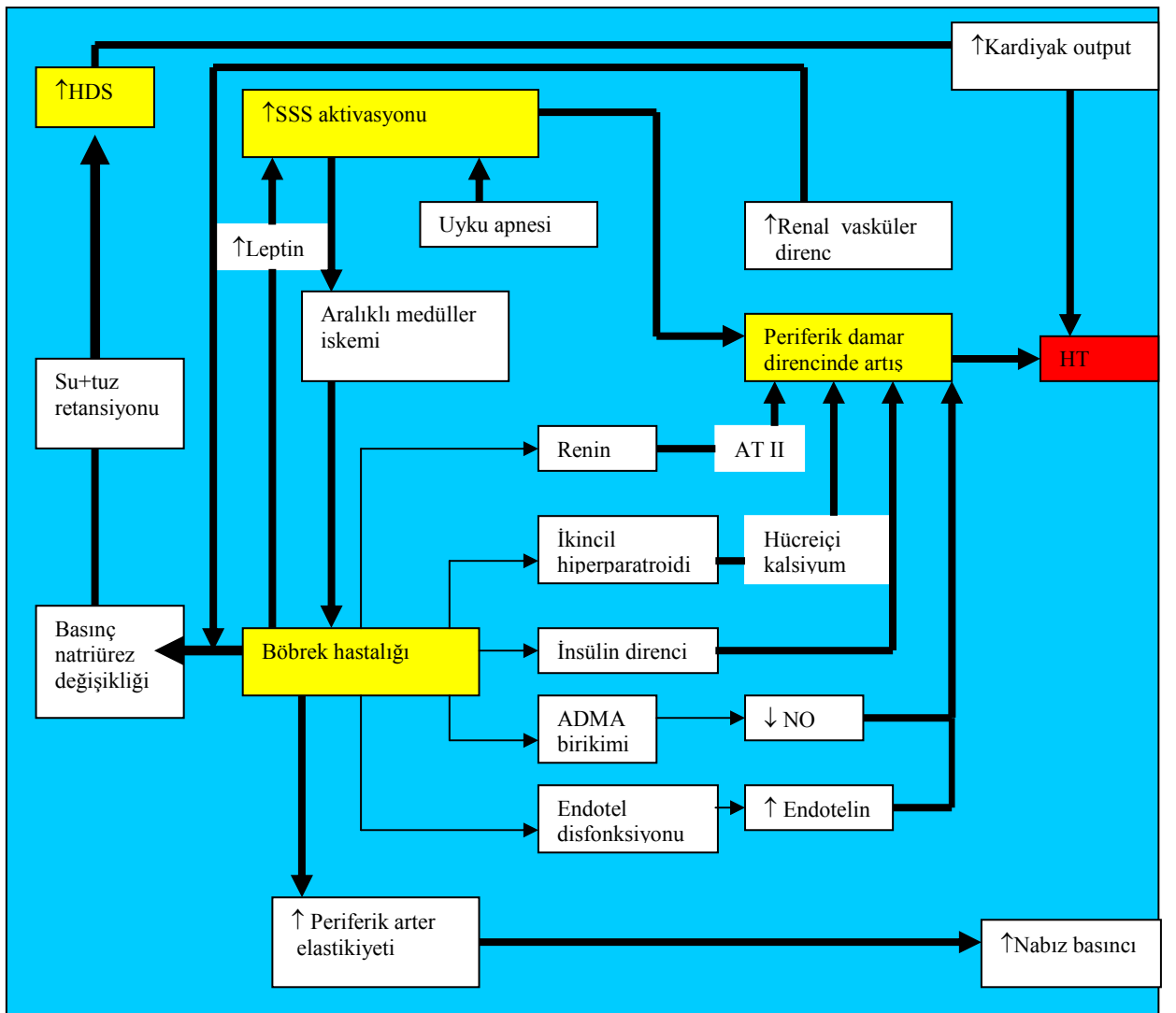
Tablo II. KBY' de kardiyovasküler risk faktörleri (19,27)

Klasik risk faktörleri	Üremi ile ilişkili risk faktörleri
<ul style="list-style-type: none">• Yaş• Beyaz ırk• Erkek cinsiyet• Hipertansiyon• LDL yüksekliği• HDL düşüklüğü• Sigara kullanımı• Psikososyal stres• Diabetes mellitus• Sedanter yaşam• KVH için aile öyküsü• Şişmanlık• Sol ventrikül hipertrofisi	<ul style="list-style-type: none">• GFR'de azalma• Proteinüri• Renin anjiotensin aldosteron sistemi aktivitesinde artma• Hiperparatroidi• Lipit metabolizma bozuklukları• Hipoalbuminemi• Hemodinamik yüklenme• Anemi• Trombojenik faktörler• Hiperhomosisteinemi• Oksidatif stres ve endotel hasarı• Enfeksiyonlar• Kronik enflamasyon

1) Hipertansiyon

KBY'li çocuklarda hipertansiyon sıklığı, böbrek yetmezliğine neden olan birincil hastalığa göre değişmekle birlikte, yapılan bir çalışmada; ABD'de deki çocukluk çağı böbrek hastalığı kayıt sistemine alınan olguların %38'inin antihipertansif tedavi aldığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada glomerulonefrit ve polikistik böbrek hastalığı olan olguların %80'inde antihipertansif kullanıldığı vurgulanmıştır (28). Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da hipertansiyon, KBY gelişimi ve ilerlemesinden sorumlu bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (29,30). Mitsnefes ve arkadaşları (31) tarafından yapılan bir çalışmada, hipertansiyonu olan KBY'li olguların, kan basıncı normal olan KBY'li olgulara göre daha erken renal yerine koyma tedavisine ihtiyaç duydukları tespit edilmiştir ve hipertansiyonun KBY'nin ilerlemesini hızlandıran bağımsız bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır. Hipertansiyon tedavi edilebilir bir risk faktörü olduğundan KBY'li hastalarda kan basıncı yüksekliğinin doğru olarak saptanması gereklidir ve bunun için tek ölçümden ziyade 24 saatlik ayaktan kan basıncı ölçümünün yapılması tavsiye edilmektedir. Böbrek yetmezliğinde hipertansiyon, volüm ve renin bağımlı olarak basitçe ayrılabilirse de bazı hastalarda

kuru ağırlığa ulaşılmasına rağmen kan basıncının çoklu ilaç tedavisi ile kontrol altına alınabilmesi birden fazla faktörün etiolojiden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. KBY'li hastalarda kan basıncı yüksekliğine sıvı fazlalığı, periferik damar direncinin artırıcı faktörler (Renin-angiotensin aldosteron sistemi (RAAS), ikincil hiperparatroidi, insülin direnci, endotel fonksiyon bozukluğu ve NO sentezini azaltan asimetrik dimetilargininde (ADMA) artma ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu neden olmaktadır (Şekil 1)(25).



Şekil 1. Böbrek yetmezliğinde hipertansiyona katkı sağlayan faktörler (25)

2) Lipit metabolizma bozuklukları

Böbrek hastalığının kendisi ve tedavide kullanılan ilaçlara bağlı olarak çeşitli lipit ve lipoprotein anormallikleri tanımlanmıştır. KBY’de lipoprotein metabolizmasını düzenleyen lipoprotein lipaz (LPL) enziminin sentezinde azalma, insülin direnci, LPL inhibitörlerinin birikimi, lipoprotein bileşiminde apoprotein C-III’ün apoprotein C-II’ye oranında artma, hiperparatroidi ve kronik enflamasyon gibi LPL inhibitörlerinin etkisi ile lipit metabolizmasında bozukluklar meydana gelebilir. Akut enflamatuvar cevap olarak ortaya çıkan hipoalbuminemi Lipoprotein (a) [Lp(a)] düzeyini artırarak aterogeneze katkı sağlamaktadır (25). Makrofajlar köpük hücresi oluşturmak amacı ile kullanacakları lipitlerini temel olarak plazma LDL-kolesterolünden alır. Makrofajların oksidize LDL’ye ilgisi fazladır. Okside LDL subendotelyal alanda ateroskleroz için en önemli yapı taşı olarak kabul edilmektedir. Okside LDL endotel hasarını tetikler, makrofajlarda köpük hücre oluşumuna yol açar ve inflamasyonu indükler (32). Böbrek yetmezliğinde görülen lipit anormallikleri Tablo II’de gösterilmiştir.

Tablo III. Böbrek hastalıklarında lipit metabolizması (25)

	KBY	HD	PD	Transplantasyon
Trigliserid	+	+	+	+
Total kolesterol	FD	FD	+	+
HDL kolesterol	-	-	-	FD
LDL kolesterol	FD*	FD*	+	+
Lipoprotein (a)	+	+	+	+

(+) : Üremik olmayan kontrollerden yüksek, (-) : Üremik olmayan kontrollerden düşük, * içerik değişir, FD : Üremik olmayan kontrollerden farklı değil, PD: Periton diyalizi, HD: Hemodiyaliz

3) Kronik inflamasyon

İnflamasyonun KBY'li hastalarda damar hasarına neden olması olası dört yolla gerçekleşir. 1) İnflamasyon lipoprotein yapı ve fonksiyonunda değişiklik yapar. 2) Plazma proteinlerinin bileşiminde değişiklik yapar. 3) Damar endotelinde değişiklik yapar 4) Mononükleer hücre, nötrofil ve trombosit yüzeylerinde özgül ligandların sunumunda artmaya neden olarak damar hasarı oluşturur. İnflamasyon soluble vasküler hücre adezyon molekül-1(sVCAM-1) ve soluble intersellüler adezyon molekül-1(sICAM-1) ekspresyonunu değiştirerek monositlerin endotel hücresine bağlanmasına ve damar hasarına neden olur (7).

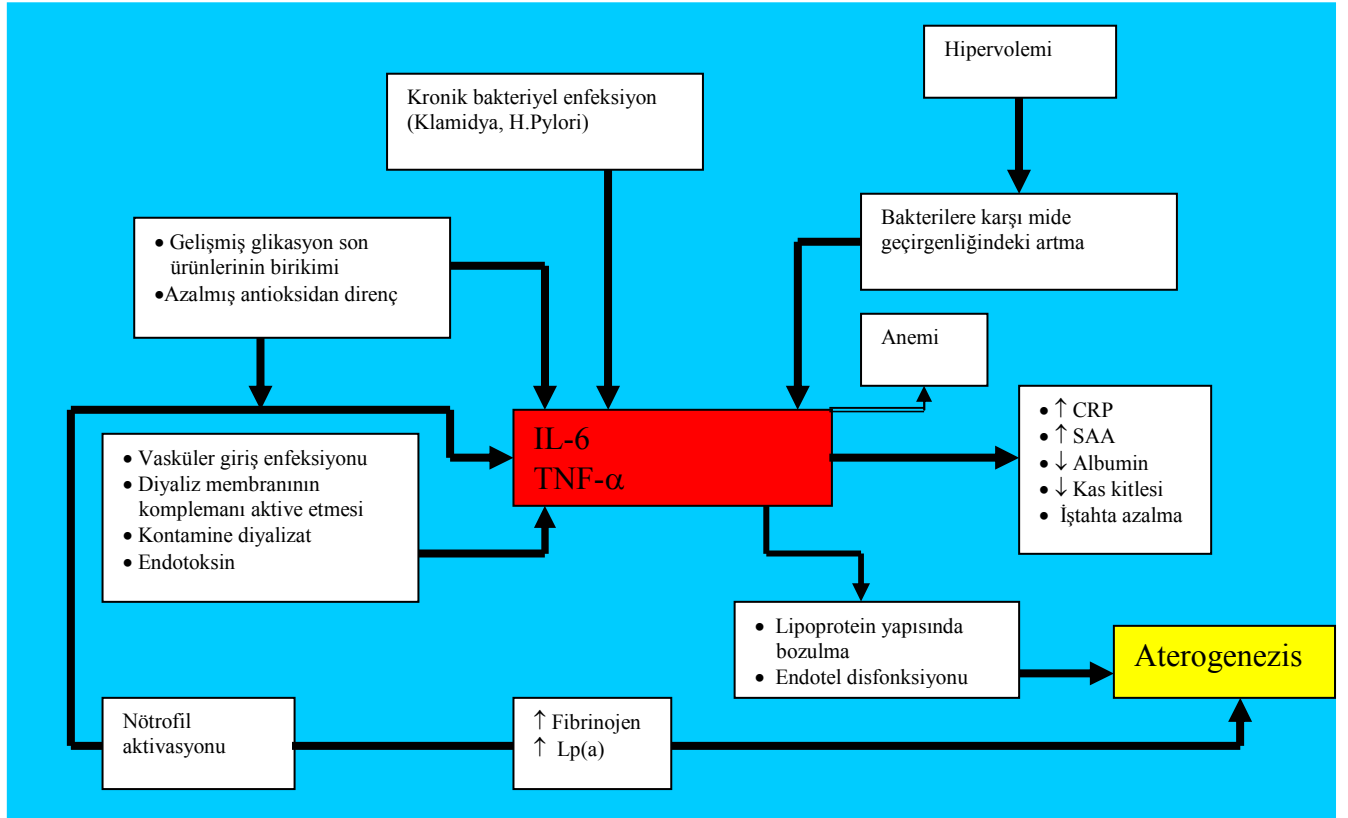
Hemodiyaliz hastalarında C-reaktif protein (CRP) yüksekliği ve albümin düşüklüğü kardiyovasküler olaylar için bağımsız risk faktörüdürler. Her ikisi de proinflamatuvar sitokin, fibrinojen ve soluble adezyon moleküllerinin düzeylerinde artma ile ilişkilidir ve endotel fonksiyon bozukluğunun varlığını gösterir (25). CRP'nin proateroenik etkisini kompleman sisteminin aktivasyonu, LDL'ye bağlanma ve doku faktörünün uyarılması yolu ile gösterdiği düşünülmektedir. KBY'de proinflamatuvar sitokinlerin renal klirensi azaldığı için sıklıkla KBY ve enflamasyon birlikte bulunmaktadır. IL-6 karaciğerden CRP, makrofajlardan monosit kemoatraktan protein 1(MCP-1), endotel hücrelerinden sitokin ve adezyon moleküllerinin salınmasına neden olur. IL-6 seviyesinin GFR ile negatif ilişki gösterdiği saptanmıştır. KBY'li hastalarda tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve fibrinojenin kardiyovasküler ölüm için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (33).

İnflamasyonda akut faz yanıtının neden kronik aktivasyona ilerlediği bilinmemektedir. Albümin düşüklüğünün SVH, kalp yetmezliği ve kapak kalsifikasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Malnütrisyonlu hastalarda B₆, B₁₂, folik asit alımı azalabileceğinden, bu vitaminlerin alımındaki azalma homosistein

yüksekliği ve NO üretiminde azalmaya yol açabilir (25). Kronik böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler riskler ve akut faz cevabı şekil 2’de gösterilmiştir (25).

4) Anemi

Anemi çocuklarda ve erişkinlerde KBY’nin en sık komplikasyonlarından biridir. KBY’nin erken dönemlerinde ortaya çıkar ve yetmezliğin ilerlemesine katkı sağlar. Sol ventrikül genişlemesine ve SVH’ye neden olarak kardiyovasküler mortalite ve morbiditeye yol açabilir (34). Aneminin eritropoietin ile tedavi edilmesi SVH’de düzelmeye neden olur (25).



Şekil 2. Kronik böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler riskler ve akut faz cevabı (25)

5) Hiperhomosisteinemi

Homosistein diyetle alınan metioninden elde edilen, sülfidril içeren bir amino asittir ve genel toplumda olduğu gibi KBY'li hastalarda da aterojenik potansiyele sahip olduğu bilinmektedir. Homosistein potansiyel aterojenik etkisini; oksidatif stres, endotelde antitrombotik mekanizmalarda değişiklik ve damar matriksine direkt hasar vererek oluşturur (35). KBY'de homosistein seviyeleri önemli ölçüde yüksek olabilir ve serum kreatinin konsantrasyonu ile ilişkilidir(25). Merkezimizde daha önceden yapılan çalışmalarda serum homosistein düzeyleri KBY'li çocuk hastalarda sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve serum homosistein düzeyleri ile serum kreatinin düzeyleri arasında pozitif ilişki tespit edilmiştir (18, 35). Homosistein yüksekliği proksimal tübüllerde homosistein katabolizmasının azalması, üremik toksinlere bağlı olarak ekstrarenal homosistein metabolizmasında azalma ile ilişkili olabilir. Homosistein konsantrasyonunun düşürülmesi kardiyovasküler hastalığı önlemede yardımcı olabilir. Folik asit seviyesi normal olsa bile KBY'li hastalarda folik asit tedavisi homosistein seviyesini azaltabilir. Vitamin B12 ve B6'nın ayrı ve ilave bir etkisi tespit edilmemiştir (36).

6) Diyabet

Kan şekeri yüksekliği ileri glikasyon son ürünlerine (AGEs) yol açarak NO'nun vasodilatör etkisini bozarak endotel disfonksiyonuna yol açar. AGEs reaktif oksijen türlerinin ortaya çıkmasını kolaylaştırır ve vasküler inflamasyonu hızlandırır (25).

7) Hiperparatroidi ve damar kalsifikasyonu

Kronik böbrek yetmezlikli hastalar damar kalsifikasyonu için risk altındadırlar. Serum fosfat düzeyindeki yükseklik damar kalsifikasyonu gelişmesinin güçlü bir göstergesidir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda dolaşımda vasküler kalsifikasyonu önleyen fetuin A adlı glikoprotein azalmasının diyaliz hastalarında

vasküler kalsifikasyon ve mortalite için risk faktörü olduğu saptanmıştır(33). Kemiğin kalsiyum ve fosfatı tamponlama yeteneğinin azalmasından kaynaklanan ve düşük PTH ile seyreden dinamik kemik hastalığında da vasküler kalsifikasyon riskinin arttığı saptanmıştır. Diyaliz hastalarında malnütrisyonla ilişkili olarak düşünülen düşük PTH düzeyleri de kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Hiperparatroidinin kalsiyum içeren fosfor bağlayıcılarla veya D vitamini ile tedavi edilmesi, kalsiyum fosfat ürünlerinde artmaya yol açarak yaygın yumuşak doku kalsifikasyonunun oluşumunu kolaylaştırmaktadır(25). Oh ve arkadaşları (20) tarafından yapılan bir çalışmada; çocukluk döneminde KBY'si başlamış yaşları 13–39 arasındaki olguların %92'sinde koroner arterlerde kalsifikasyon saptanmıştır. Olguların kalsiyum skorları kümülatif serum kalsiyumu, kalsiyum fosfat çarpımında yükseklik, PTH, CRP ve homosistein düzeylerindeki yükseklik ile ilişkili bulunmuştur. Üremik hastalarda, hiperparatiroidizm, artmış miyokardial kalsiyum içeriği ile birliktedir ve bu miyokardın kasılma fonksiyonunu bozar. Aşırı PTH yüksekliği beta hücreleri üzerinden glukoz metabolizmasını, lipoprotein lipaz aktivitesini azaltarak lipid metabolizmasını etkileyerek aterogenezise katkıda bulunur (37,38).

8) Oksidatif stres ve endotel hasarı

Oksidatif stres; oksidan ürünler ve antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengesizliği ifade eder. Protein, karbonhidrat ve lipidlerin oksidasyonuna yol açar. Reaktif oksijen radikalleri NO seviyelerini azaltır, damar düz kas hücrelerinde çoğalmayı ve proinflamatuvar sitokinlerin salınmasını uyarır. KBY'li hastalarda oksidan stresin artmasında antioksidanların eksikliği, ilerlemiş yaş, diyabet, inflamasyon, biyoyumsuz membranların ve sıvıların kullanımı etkili olabilir (33). Üreminin esas belirteci olan oksidatif stresin inflamasyon ile doğrudan bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Oksidatif stresin bir belirteci ve NO'nun endojen inhibitörü

olan ADMA yüksekliğinin diyaliz hastalarının %52'sinde ölümlerle, %34'ünde KVH riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (39).

Damar endoteli aterosklerotik sürecin ilk başlangıç yeridir. Endotel hasarı damar düz kas hücre çoğalmasını, intimal bölgede yağlı çizgilenmeyi ve plak oluşumunu başlatır. Bu şekilde ateromlar oluşur. Ateroskleroz boyunca endotel bütünlüğünün bozulması aterosklerotik plak oluşumu için inflamatuvar sürecin yerleşmesine katkı sağlar (40).

C- KBY'de KARDİOVASKÜLER BOZUKLUKLARIN SPEKTRUMU

1. KARDİYAK YAPI VE FONKSİYON BOZUKLUKLARI

a) Sol ventrikül hipertrofisi

Sol ventrikül hipertrofisi hafif böbrek yetersizliği döneminde başlar ve böbrek fonksiyonları bozuldukça giderek ilerler. Hafif veya orta dereceli böbrek yetersizliği olan çocukların yaklaşık %30'unda SVH'de artma saptanmıştır (4, 41). Diyaliz tedavisinin başlangıcında çocuk olguların %69-82'inde SVH'nin olduğu ve hastaların %40-75'inde SVH'nin diyaliz tedavisi boyunca devam ettiği gösterilmiştir (19,42,43). Retrospektif çalışmaların bir kısmında kan basıncı ve volüm kontrolü ile SVH'nin gerileyebileceğini gösterilmiştir (42,43). Tersine veriler olsa da SVH'nin transplantasyon sonrası da devam ettiğine inanılmaktadır(44). Hipertrofinin oluşmasında kan basıncı, anemi, kronik sıvı retansiyonu ve üreminin kendisinin etkili olduğuna inanılmaktadır (27).

b) Sol ventrikül fonksiyonu ve diyastolik fonksiyon bozukluğu

Erişkin KBY hastalarının aksine, çocuklarda sistolik sol ventrikül fonksiyonu genellikle korunurken çoğu hastada diyastolik fonksiyon bozukluğu mevcuttur (45-47). Doppler USG ile mitral akış hızının değerlendirildiği çalışmalarda sol ventrikül

gevşemesinin diyaliz ve prediyaliz grubunda kontrole göre belirgin şekilde bozulduğu saptanmıştır. Prediyaliz ve diyaliz hastaları karşılaştırıldığında diyaliz grubunda diyastolik fonksiyon bozukluğunun daha aşikar olduğu bulunmuştur (45). Diyalize devam eden hastalarda diyastolik fonksiyon bozukluğu anemi, hiperfosfatemi, kalsiyum fosfor çarpımının yüksekliği ve SVH ile ilişkilendirilmiştir (46).

c) Sol ventrikül genişlemesi

Sol ventrikül genişlemesi özellikle SVH'sı olmayan hastalarda kötü prognoz belirteçidir ve yetersiz SVH olarak adlandırılmaktadır. Sol ventrikül çapının duvar kalınlığına oranındaki artmanın nedeni olarak hiperparatiroidi, yaygın iskemik değişiklikler, kronik sıvı yükü veya yüksek akımlı arteriovenöz fistül olduğu düşünülmektedir (25).

2. DAMAR ANORMALLİKLERİ

Son dönem böbrek yetmezliği olan fakat ateroskleroz öyküsü olmayan hastalarda arteriyel yapıda baskın histolojik bulgular fibröz intimal kalınlaşma, internal elastik zarın parçalanması ve lipit depolanması olmaksızın medial kalsifikasyondur. Üremik hastalarda yaş, sigara, serum fosfor düzeyi ve PTH yüksekliği ile ilişkili olarak intima media kalınlığındaki artma Doppler USG ile gösterilmiştir. Arterlerde İMK artışı SVH ile ilişkilidir ve mortalite yüksekliğinin önemli bir göstergesidir (25).

Arteriyel kalsifikasyon üremide yaygındır ve düz röntgenogramlarda bile tespit edilebilir. İlerlemiş yaş, diyaliz süresi, plazma fosfat ve 1,25 vitamin D konsantrasyonlarının artışı arteriyel kalsifikasyonu artırabilir. Sistolik hipertansiyon ve hiperparatiroidi de arteriyel kalsifikasyona yol açabilir. Kalsifikasyon sıklıkla media tabakası ile sınırlıdır ve lümen içi obstrüksiyona yol açmaz. Kalsifikasyonun

yaygınlığı ile kalsiyum içeren fosfor bağlayıcıların kullanımı arasında ilişki olabilir (25).

Kalsifik üremik arteriopati (kalsifilaksi); ağırlı deri lezyonlarına ve gangrene neden olan, tromboza eğilim oluşturan, venüllerin intimal hiperplazisi ve küçük arterlerin kalsifikasyonu ile karakterize, KBY hastalarında nadir görülen vasküler anormalliktir ve prognozu oldukça kötüdür (25,48).

Hipertansiyonun eşlik ettiği KBY’de görülen diğer bir damar anormalliği venöz kompliyansa azalma ve venin media tabakasında kalınlaşmadır. Azalmış venöz kompliyans tuz duyarlı esansiyel hipertansiyonlu hastalarda tuz alımı ile hızlandırılabilir. Hemodiyaliz hastalarında da diyaliz tedavisi sırasında görülen hipotansiyon nedeninin venokonstrüksiyonda azalma olduğu düşünülmektedir (25).

3.OTONOMİK DİSFONKSİYON

Son dönem böbrek yetmezliğinde, sıvı yüklenmesi, hipertansiyon ve yaş ile ilişkili olduğu düşünülen baroreflaks duyarlılığında azalma vardır. Otonomik fonksiyon değişiklikleri ile kardiyovasküler mortalite arasında ilişki olmadığı kronik böbrek yetersizlikli ve SDBY’li hastalarda bildirilmiştir(25).

Daha önceden iki taraflı nefrektomi yapılmış hastalarda olmamasına rağmen, mikronörografi ile ölçülebilen artmış sempatik sinir boşalması SDBY’li hastalarda bildirilmiştir. Bu durum hasta böbrekten gelen artmış sempatik sinir boşalmasına sebep olan afferent uyarıyı göstermektedir. Dolaşımdaki katekolaminler artmıştır, ancak alfa ve beta uyarısına basınç cevabı ve adreseptör sayıları azalmıştır. Sempatik uyarıya basınç cevabının körelmesi, diyalizde sıvı alınması sırasında meydana gelen hipotansiyona katkıda bulunabilir(25).

4. KAPAK HASTALIĞI

Mitral kapak halkasında ve aort kapakçıklarında kalsifikasyon KBY'de yaygındır. Kalsifikasyon için risk faktörleri hiperparatiroidizm, yüksek kalsiyum fosfat ürünleri, diyaliz süresinin uzunluğu ve ilerlemiş yaştır. Kalsifikasyon valvular regürjitasyonla, bazen hemodinamik olarak önemli stenoz ve kondüksiyon (taşıma-nakletme) bozuklukları ve His demetinin tutulması sonucu tam kalp bloklarını içeren bozukluklar ile birlikte olabilir(25).

Mitral ve aort kapaklarının fonksiyonel regürjitasyonu SDBY'li hastalarda sık görülen bir bulgudur ve sıvı fazlalığının bir sonucu olarak kapak halkasının genişlemesinden kaynaklanmaktadır. Ultrafiltrasyonla sıvı fazlalığının düzeltilmesi kapak yetersizliğinin düzelmesine sebep olur ve yetersizliğin fonksiyonel veya yapısal kaynaklı olup olmadığını tespit eden tek yol budur (25).

5. ENFEKTİF ENDOKARDİT

Enfektif endokardit sıklığı SDBY'li hastalarda %2-4 arasında değişir. Özellikle hemodiyaliz hastalarında vasküler giriş yoluyla gelişen enfeksiyon enfektif endokarditin en önemli sebebidir. Enfeksiyon için kalıcı olmayan santral venöz kateterleri önemli kaynaktır. Bu kateterler takıldıktan sonra haftalar içinde kolonize olurlar ve onların kullanımı çoğunlukla periferal bakteriyemi ile birlikte dir. Kalsifiye kapakların enfeksiyona daha eğilimli olup olmadıkları kesin değildir. Aort kapağı mitral kapaktan daha fazla enfekte olur ve sağ taraf lezyonları pek sık değildir. Diyaliz tedavisi almayan hastalarda olduğu gibi kalp yetmezliği varlığı kapak replasmanı gerektirir ve erken cerrahi yapılmadığında mortalite yüksektir (25).

D- KBY'de ATEROSKLEROTİK RİSK BELİRTECİ OLARAK ENDOTEL FONKSİYON BOZUKLUĞU

Asetil kolinin damar genişlemesi yapabilmesi için endotel hücresine ihtiyaç duyduğunun saptanmasından beri hipertansiyon, KAH, kronik kalp yetmezliği, periferal arter hastalığı, diyabet ve KBY gibi farklı KVH şekillerinin fizyopatolojisinde endotel hücrelerinin önemi ortaya çıkmıştır (49).

Endotel; damar duvarı ile kan akımı arasında yerleşmiş vücudun en geniş organıdır. Mekanik ve hormonal uyarıları algılar. Ayrıca vazomotor fonksiyonu düzenleyen, inflamatuvar olayları tetikleyen, homeostazisi etkileyen maddeler salgılar. Endotel hücresi; NO, prostasiklin, endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör, C-tip natriüretik peptit, endotelin 1, anjiotensin II, tromboksan A₂, reaktif oksijen türleri, ICAM-1, VCAM-1, E-selektin, plazminojen aktivatör, doku faktör inhibitör, vWF, plazminojen aktivatör inhibitör ve fibrinojen salgılayarak profibrinolitik, antikoagulan, trombosit adezyon ve agregasyonunun önlenmesi, lökosit adezyon ve göçünün engellenmesi, düz kas hücre çoğalması ve göçünün önlenmesi, antiinflamatuvar etki, antioksidan etki ve vasodilatasyonun sürdürülmesi gibi karmaşık süreçleri düzenler (50-52).

Endotel fonksiyon bozukluğu; endotel bağımlı vasodilatasyonun bozulması yanında endotel aktivasyonu denilen ve aterosklerozun tüm evrelerinde etkili proinflamatuvar, proliferatif ve prokoagulan yapının oluşması ile karakterize bir durumdur (53). Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz arasındaki ilişkinin gösterilmesi, endotel fonksiyonunun değerlendirilerek ateroskleroza kişisel eğilimin belirlenebileceği ve endotel fonksiyon bozukluğunun kötü kardiyovasküler prognoz belirteci olabileceği ile ilgili görüşlerin öne sürülmesine neden olmuştur (52).

Endotel fonksiyon bozukluğunun hipertansiyonlu hastalarda damar genişleme yeteneğinde bozulma şeklinde ilk kez 1990 yılında tanımlanmasını takiben, yapılan çalışmalarda diyabet, KAH, konjestif kalp yetmezliği ve KBY'li hastalarda da endotel fonksiyon bozukluğunun olduğu görülmüştür (54-57). Hastalardaki endotel fonksiyon bozukluğunun hem KVH ile ilişkili hem de KVH'nın gelişmesi öncesinde var olan bir bozukluk olduğu kabul edilmektedir (58).

1. Endotel disfonksiyonu patofizyolojisi

Endotel disfonksiyonunun fizyopatolojisi karmaşık ve çoklu mekanizmaların suçlandığı bir süreçtir. Bu süreçte en çok suçlanan NO, ADMA, oksidatif stres, anjiotensin II, hiperhomosisteinemi ve diyabettir (49).

a) Nitrik oksit

Endotelden salgılanan vazodilatatör olup büyüme ve inflamasyonu baskılamının yanında trombositlerin kümelenmesini önleyici özelliğe sahiptir. Endotel fonksiyon bozukluğu ile giden durumlarda NO seviyesinin azaldığı gösterilmiştir. Azalma endotelial nitrik oksit sentaz aktivitesinde ve NO'nin biyoyararlanımındaki azalma ile ilişkilendirilmiştir (59). Reaktif oksijen türleri sitotoksik bir oksidan olan peroksinitrit oluşturarak protein fonksiyonunu etkiler ve NO'nun etkinliğini azaltarak endotel fonksiyon bozukluğuna yol açar. Peroksinitrit okside LDL'nin önemli bir mediatörüdür. Oksidatif stres damar duvarlarında proinflamatuvar bir sürecin başlamasına yol açar. Reaktif oksijen türleri VCAM-1 ve ICAM-1'in ayrıca MCP-1 upregülasyonuna yol açarak enflamasyonun oluşmasına ve NO biyoyararlanımında azalmaya neden olur (60). Oksidatif uyarımın damar yatağında en önemli kaynağı NADPH oksidaz, ksantin oksidaz, mitokondri ve ayrılmış nitrik oksit sentazdır (56,61,62).

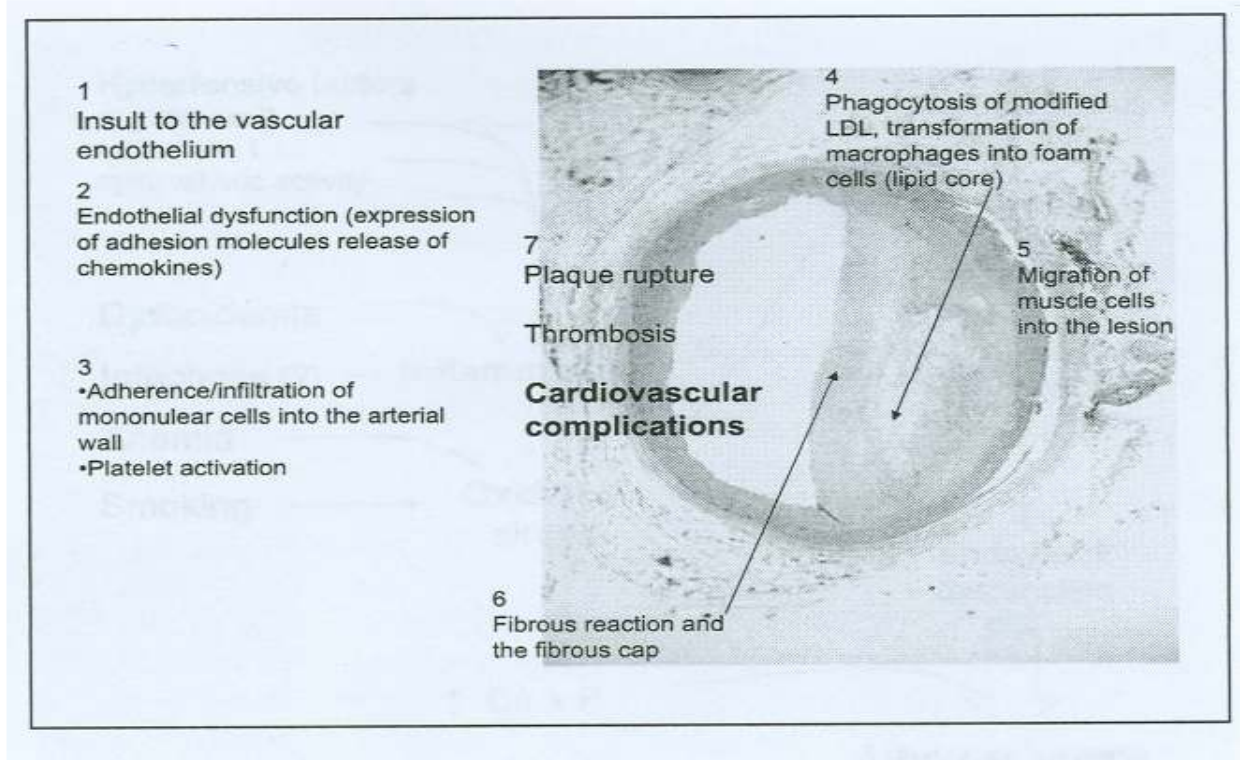
b)Asimetrik dimetilarjinin

Böbrekler yolu ile veya dimetilarginin dimetilaminohidrolaz enzimi ile sitrülline dönüşerek vücuttan uzaklaştırılan ADMA endotelial nitrik oksit sentazın yarışmalı inhibitörüdür (49). Böbrek yetmezlikli çocuklarda yapılan çalışmalarda ADMA düzeyleri ile aterosklerotik risk faktörleri arasında ilişki olduğu saptanmıştır (63).

2. Endotel disfonksiyonunun patofizyolojik etkileri

Arteriyoskleroz arter duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolmasıdır. Ateroskleroz ise tunika intimada lipit, hücre ve bağ dokusundan oluşan aterom plaklar ile karakterize, kan basıncı yüksek arterlerin hastalığıdır. Aterosklerotik süreci başlatan en önemli olay endotel hasarıdır. Endotel zedelenmesi ile birlikte bir savunma mekanizması olarak lökositlerin ve trombositlerin endotele yapışması kolaylaşır ve endotel prokoagulan özellik kazanır. Endotel vasoaktif moleküller, sitokinler ve büyüme faktörleri salgılar (64). Lökositlerin endotele yapışmasında endotelde eksprese olan selektin (E-selektin,P-selektin) ve immunoglobulin üst ailesi reseptörleri(ICAM-1,ICAM-2 ve VCAM-1) aracılık eder (65). Savunma mekanizması hasar yapıcı etkiyi ortadan kaldıramaz ise inflamatuvar süreç hızlanır ve düz kas hücre çoğalması uyarılır. Lümen açıklığını korumak için arter duvarı kompensatrik genişleme ile beraber kalınlaşır. Aterogenezin bu aşamalarında monosit kaynaklı makrofajlar ve T-lenfositler görev alır. Arter duvarında makrofaj ve lenfositlerin birikmesi ve aktif hale gelmesi, fokal nekrozu hızlandıracak hidrolitik enzimlerin, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınmasına neden olur. Monositler makrofajlara dönüşürler ve köpüksü hücreler haline gelmek için okside LDL'nin çoğunlukta olduğu lipoproteinleri yutarlar. Köpük hücresi ve nekrotik doku çevresi fibröz bir başlık ile çevrilir. Bu bölgeye devam eden mononükleer hücre infiltrasyonu, düz kas hücre göçü ve çoğalması fibrotik değişiklikleri hızlandırır ve

lümende daralmaya yol açar. Darlığın derecesine bağlı olarak kan akımı azalır ve iskemik organ hasarı ortaya çıkar. Fibröz başlık, lezyonda bulunan makrofajlar tarafından sentezlenen ve salınan metalloproteinazlar (kollagenaz, elastaz ve stromelisinler) ile parçalanabilir. Bu süreç plak dayanıksızlığına neden olarak prokoagulan doku faktörlerinin ve diğer hemostatik faktörlerin yerel aktivitesinde artma ile sonuçlanır ve aktif tromboza neden olur(64).(Şekil 3)



Şekil 3. Endotel hasarı ile başlayan ateroskleroz süreci (64)

E-VASKÜLER HASTALIKLARIN FİZYOPATOLOJİSİNDE DOLAŞIMDAKİ ENDOTEL HÜCRELERİNİN ROLÜ

Endotel vasküler hemostazisin sürdürülmesinde hayati önemi olan, damar ağacı boyunca uzanan 10^{14} den daha fazla endotel hücrelerinden oluşan, vücudun en geniş organlarından birisidir. Endotel proinflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri, enfeksiyon ajanları, lipoproteinler, oksidatif stres gibi uyarılara cevap verebilme yeteneğine sahiptir. Bu uyarılara cevap olarak endotel aktivasyonunun uzaması veya

aşırı yanıt vasküler hastalığın erken ve prelinik komponenti olan endotel fonksiyon bozukluğuna neden olur. Eğer endotel hücreleri birbirinden ayrılır ise hücre bütünlüğü kaybolur, apoptozis ve nekroz gelişir (9, 66). Deneysel çalışmalarda vasküler hastalığın başlangıcında endotelde meydana gelen değişikliklerin belirleyici faktör olduğu kanıtlanırsa da, in vivo olarak damar dokusu non invaziv olarak değerlendirilemediğinden insan hastalıklarının gelişiminde endotelin katkısı tam olarak gösterilememiştir. Bu probleme çözüm olarak patolojik durumlarda kan damarlarından ayrılan ve dolaşıma salınan endotel hücrelerinin değerlendirilmesi fikri öne sürülmüştür (9).

Mikropartiküller (MP) hücre zarından köken alan ve köken aldığı hücreye göre 0,2–2 µm boyutları arasında değişen inflamasyon, koagülasyon ve vasküler fonksiyonlarda rol alan küçük veziküllerdir. MP oluşumuna neden olan önemli iki hücresel olay aktivasyon ve apoptozistir (67).

1. Mikropartikül oluşumunun biyokimyasal temelleri

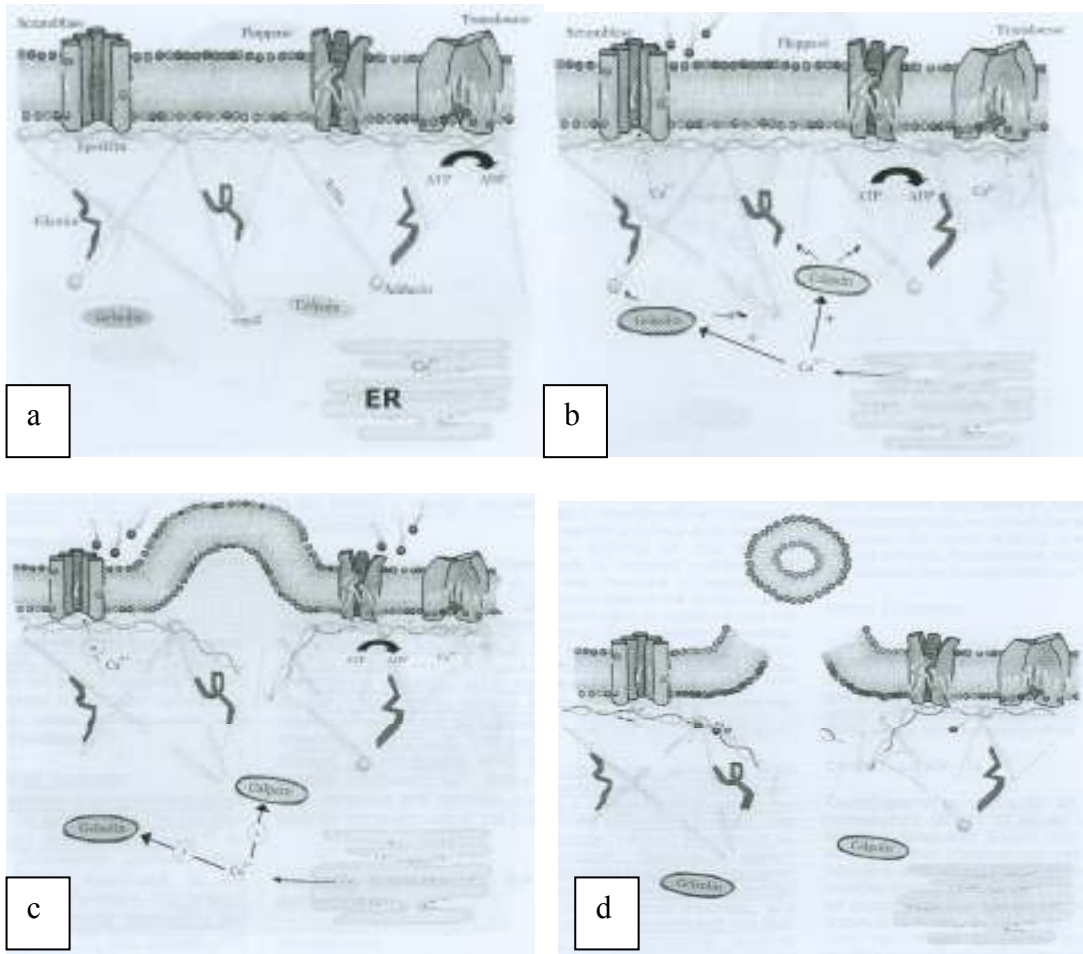
a) Hücre membran fosfolipitleri ve membran asimetrisi: Membran fosfolipitlerinden fosfotidilkolin ve sifingomiyelin membran dış yüzeyinde, fosfotidilserin ve fosfotidiletolanamin iç yüzeyinde yer alırlar. Bu asimetri karmaşık transmembran enzimatik denge ile sağlanır. Aktivasyon ve/veya apoptozis fosfolipit asimetrisinin bozulmasına ve hücre dış yüzeyinin fosfotidilserine maruz kalmasına yol açarak protrombotik sürecin başlamasına neden olur(67-69). Fosfotidilserin; koagülasyon faktörlerini etkili şekilde bağlayabilme özelliğine sahiptir (70,71). Bu özelliklerinden dolayı KVH'larda hiper koagülasyonun gelişmesinde çok önemli rolleri olduğuna inanılmaktadır (69).

b) Enzimatik yollar: Hücre membran asimetrisinin sürdürülmesinde beş enzim görev alır. Bunlar gelsolin (sadece trombositlerde var), aminofosfolipit translokaz, floppaz,

skramblaz ve kalpain'dir. Bu enzimler hücrenin istirahat halinde asimetrisinin devamını sağlarlar. Gelsolin, hücre içi kalsiyum arttığında trombosit iskeletindeki aktin liflerinin sonunda bulunan kep şeklindeki proteinleri uzaklaştırır. Bu proteinlerin uzaklaşması aktinin reorganize olmasına ve trombositin büzülmesine neden olur. Aminofosfolipit translokaz ise membran dış yüzeyinden iç yüzeyine aminofosfolipit (fosfotidilserin ve fosfotidiletanolamin) transportu için oldukça özgül ATP bağımlı bir enzimdir. Stoplazmik kalsiyum artışı aminofosfolipit translokazı inhibe eder. Floppaz ATP bağımlı bir enzimdir ve lipitlerin hücre iç yüzünden dış yüzüne taşınmasına aracılık eder. Skramblaz daha çok trombositlerde yer alır ve fosfolipitlerin membranı geçmelerine yardımcı olur. Hücre içi kalsiyum arttığında aminofosfolipit translokaz inhibe olurken skramblaz aktif hale gelir, fosfolipit asimetrisi bozulur ve hücre dış yüzeyi fosfotidilserine maruz kalır. Kalpain trombosit aktivasyonu, apoptozis ve nekroz olduğu durumlarda endoplazmik retikulumdan kalsiyum salınması ile aktif hale gelir. Aktin liflerini bölerek mikropartikül oluşumunu kolaylaştırır (71-75)(Şekil 4).

Sitozol içerisindeki kalsiyum artışı mikropartikül salınmasının en önemli basamağını oluşturmaktadır. Hücresel aktivasyon sonucu endoplazmik retikulumdan kalsiyumun sitozole çıkması ile kalpain ve gelsolin aktif hale gelir. Kalpain uzun aktin liflerini böler, gelsolin aktin ucundaki kep şeklindeki proteinleri parçalar, skramblaz aktif hale geçerken AFLT inaktive olur. Bu olaylar sonucu fosfolipit asimetrisi bozulmaya başlar, membran iskeletindeki aktin ve spektrin parçalanır ve hücre zarında dışa doğru kesecikler oluşarak membrandan kopar (67,69). Hücre aktivasyonu ve apoptoziste mikropartikül oluşumu ve salınması farklı olabilir. Endotel hücreleri bakteriyel lipopolisakkarid, inflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1), LDL ve reaktif oksijen radikalleri tarafından uyarılınca mikropartikül oluşturabilirler. Bu aşamada

en önemli adım hücre içi kalsiyum düzeylerinde yükselmedir (76-78). Apoptoziste, apoptotik hücrelerden salınan MP'ler aktivasyon sırasında salınanlara göre lipit ve protein içerikleri, aynı zamanda patofizyolojik etkileri açısından farklı olabilir. Apoptozis; hücre kontraksiyonu ve DNA parçalanmasından ibarettir. Bu yüzden apoptozis kaynaklı EMP'ler nükleer materyal içerirler. Apoptozis başlar başlamaz caspase-3'ün uyardığı Rho-kinaz aktivasyonu sonucu aktin-miyozin kontraksiyonu ile beraber hücre zarında dışa doğru tomurcuklanma başlar (79).

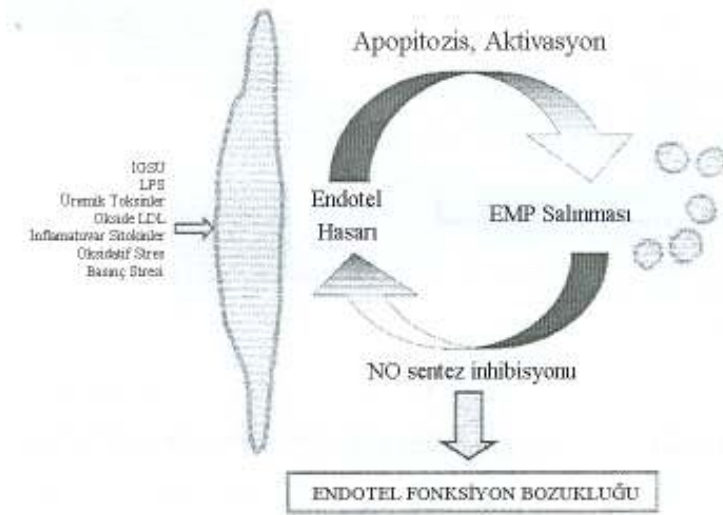


Şekil 4. Mikropartikül oluşum evreleri (67). a) istirahat halinde b) hücre aktivasyonu başlamış c) zarın tomurcuklanması d) mikropartikül oluşumu ve salınması (açıklamalar metin içinde)

Dolaşımdaki mikropartiküllerin çoğu trombositlerden kaynaklansa da eritrosit, lökosit ve endotel hücrelerinden de MP oluşabilmektedir. MP oluşumuna neden olan

altta yatan hastalığa bağlı olarak, MP'nin cinsi ve içeriği değişebilmektedir. İnflamasyon, koagülasyon ve vasküler fonksiyonlardan sorumlu MP'ler farklı olabilir (69,80,81). Aterosklerozun gelişmesinde ilk adım olan inflamasyonda, ilk olarak lökositler endotele yapışır ve ardından transendotelyal göç ederler (82). Endotel hücresi üzerinde bulunan özgül adezyon reseptörleri damar duvarına lökositleri çekerler, lökositler ve lökosit kaynaklı MP'ler üzerinde bu reseptörler için ligandlar vardır (69). Trombosit kaynaklı MP, inflamasyonu endotel hücrelerine araziidonik asit vererek CD54 (ICAM-1) upregülasyonuna ve monositlerin adezyonuna neden olarak başlatabilir. Lökositler damar duvarına yerleşince endotel hücresi sitokin, büyüme faktörleri salgılar ve damar düz kas hücre çoğalması ile beraber plak oluşumu meydana gelir (83,84). Trombosit kaynaklı MP'ler CD 42b, CD31, CD 62P, CD63, CD41a ve CD 61 yüzey antijenlerini taşıırken, EMP'ler CD 144, CD 146, CD 62E ve CD105 gibi farklı yüzey antijenlerini taşırlar (67).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda MP'lerin proinflamatuvar, koagülasyonu artırıcı ve vasküler fonksiyonlar üzerine etkisi gösterilmesine rağmen MP'nin KVH patogeneğinde esas olarak belirleyici mi yoksa bu hastalıkların sonucu mu olduğu kesin olarak bilinmemektedir (69). Ancak MP'ün endotel hücrelerinden NO salınmasına zarar vererek endotel fonksiyon bozukluğuna yol açtığı düşünülmektedir (10,76) (Şekil 5).



Şekil 5. Endotel disfonksiyonunda mikropartiküllerin rolü (76)

Son dönemde yapılan deneysel çalışmalar KVH'larda endotel MP'lerin plazma düzeyindeki artmanın endotel disfonksiyonun özgül bir belirteci olduğunu göstermiştir. SDBY'li hastalarda yapılan çalışmada endotelial CD 144+ (VE-Cadherin) MP'lerin sayısının brakial arterin akım-aracılı genişlemesi ile negatif ilişki gösterdiği saptanmıştır (10). Periferik damar hastalıkları, KAH, aort anevrizmasında dolaşımdaki MP düzeylerinde önemli değişiklikler olduğu ve tip II diyabetli hastalarda KAH'ın gelişebileceğini tahmin etmede yardımcı bir gösterge olduğu saptanmıştır (85). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda üremik toksinlerin EMP salınımına neden olduğu (10,85), EMP düzeyindeki yüksekliğin endotel ve arteriyel disfonksiyon ile sıkı bağlantılı olduğu gösterilmiştir (10).

F. ARTERİYEL SERTLEŞME VE ATEROSKLEROZUN

DEĞERLENDİRİLMESİ

Günümüzde aterosklerozun çocukluk çağında oluşmaya başladığı ve kardiyovasküler komplikasyonların orta ya da geç yaşlarda ortaya çıktığı kabul edildiğinden ateroskleroz ve aterosklerozun komplikasyonlarının önlenmesi için gerekli çalışmalara çocukluk çağında başlanmasını tavsiye edilmektedir (5,6). Ancak

subklinik veya preklinik aterosklerozun tespiti için tam bir tanısal testin olmaması erken dönem aterosklerotik lezyonların tanısı ve izlenmesine engel olmaktadır. KBY'nin seyri sırasında vasküler sistemle ilgili en belirgin değişiklik arter sertliğinde artma, aterosklerozun erken belirteçlerinde artma (intima-media kalınlığı) ve klinik/subklinik ateromatöz hastalığın ortaya çıkmasıdır (86).

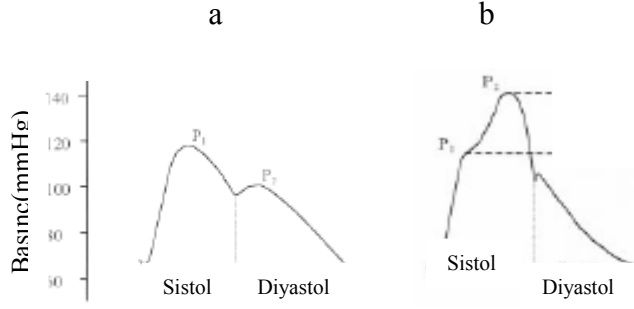
Teknolojideki gelişmeler sayesinde damar duvarlarındaki kalınlaşma ve arteriyel vasodilatasyon fonksiyonundaki bozulma gibi erken değişiklikler non invaziv USG ile değerlendirilebilir. Erişkin ve çocuk hastalarda yapılan çalışmalarda karotid intima-media kalınlığının ölçülmesinin subklinik ateroskleroz için güvenilir bir yöntem olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca KVH için var olan risk faktörleri ile karotid intima media kalınlığı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir(87-90). Merkezimizde yapılan bir çalışmada KBY'li çocuklardaki aterosklerotik risk faktörleri ile karotid intima-media kalınlığı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (17). İMK'da artma KBY'nin seyri sırasında büyük arterlerin sertliği ile ilişkilidir. Arterlerdeki sertlik genel ve böbrek yetmezliği grubunda kardiyovasküler mortalite ve morbidite için risk faktörüdür. Arteriyel sertliğin ölçülmesinde en yaygın kullanılan metod "pulse wave velocity (PWV)" olarak ifade edilen nabız dalga hızının ölçülmesidir(91-94). Arter sertliğinin en göze çarpan sonuçları sistolik kan basıncında (SKB) artma, diyastolik kan basıncında (DKB) düşme, buna bağlı olarak gelişen sol ventrikül art yükünün artması ve koroner perfüzyonun bozulmasıdır (16). SKB ve nabız basıncında artma, DKB'de düşme, sol ventrikül hipertrofisi genel toplum ve KBY'li hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbidite için bağımsız risk faktörleridir (95-99). Blacher ve arkadaşlarınca (16) yapılan çalışmada da PWV değerinde her 1 m/sn artış mortalite riskinde 1.39 artışa neden olduğu bulunmuştur. Covic ve

arkadaşlarının (93) hemodiyaliz tedavisi alan 14 çocukta yaptıkları çalışmada PWV değeri kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir.

Arteriyel sertleşme mekanizmaları

Proksimal geniş arterlerin elastikiyeti duvar yapılarındaki elastinin kollajene oranının yüksek olmasından kaynaklanır ve uç arterlere gidildikçe bu oran azalır. Yaşın artması ve/veya aterosklerotik risk faktörleri elastik liflerde dejenerasyona yol açar. Elastin ve kollajene ek olarak arteriyel duvarın düz kas kitlesi, tonusu ve endotel damar elastikiyetini etkiler. Ayrıca anjiotensin dönüştürücü enzim polimorfizmi, fibrillin-1 ve endotelin reseptör genindeki mutasyonların arteriyel sertleşmeden sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Sistolde kanın sol ventrikülden atılması periferde doğru arteriyel basınç dalgasını başlatır. Direncin yüksek olduğu bir yere gelince dalga geri yansır. Farklı elastik yapı ve dalga yansıması nedeni ile arteriyel sistem boyunca arteriyel basınç dalgasının şekli değişkenlik gösterir. Normal bireylerde geniş çaplı arterler kan akımını sağlayacak şekilde uyum gösterebildiğinde arteriyel dalga genişleyerek yayılır. Başlangıç sistolik basınç dalgası SKB'den sorumludur ve yansıyan basınç dalgası diyastolde aorta varır. Neticede DKB artar ve koronerler dolar. Kardiyovasküler risk faktörleri varlığında eğer arter sertleşmiş ise bu dalganın yayılması yeterince olmaz. Yansıyan basınç dalgası daha erkenden oluşur DKB yeterince artmaz ve koroner kanlanma yetersiz olur (91)(Şekil 6)

Aorta



Şekil 6. Aortik arterde normal(a) ve sertlik(b) olduğu dönemdeki basınç dalgası (91)

Aort sertleşmesinin ölçümü için kullanılan en güvenilir yöntem PWV'dir ve aortik PWV'nin 13 sn'nin üzerinde olması hipertansif hastalarda kardiyovasküler mortalite için çok güçlü bir gösterge olarak kabul edilmektedir (91,100). KVH riski taşıyan bireylerde hem endotelial fonksiyon bozukluğu hem de arteriyel sertlik çoğu zaman birlikte ve kardiyovasküler risk faktörlerinin arter sertleşmesi üzerindeki etkisini endotel fonksiyon bozukluğu yaparak oluşturduğuna inanılmaktadır (91).

HASTALAR VE METOD

Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı tarafından takip edilen KBY'li 70 hasta (25 periton diyalizi, 12 hemodiyaliz, 33 konservatif tedavi) ile kontrol grubu olarak uygun yaş ve cinsiyette 18 sağlıklı çocuk alındı. Çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı ve hastalar yapılan çalışma hakkında bilgilendirilerek katılımları sağlandı.

Tüm vakaların antropometrik ölçümleri, sistemik muayeneleri ve kan basıncı ölçümleri yapıldı. Ağırlık ölçümü periton diyaliz hastalarında periton diyaliz sıvısı boşaltıldıktan sonra, hemodiyaliz hastalarında ise diyaliz seansı sonrasında yapıldı. Kilogram cinsinden ölçülen ağırlığın metre cinsinden ölçülen boy uzunluğunun karesine bölünerek (kg/m^2) vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Kan basıncı ölçümü 15 dakikalık bir dinlenme süresi sonrasında, yatar pozisyonda uygun büyüklükte

manşon kullanılarak sfigmomanometre ile yapıldı. Ortalama kan basıncı (OKB) şu formül kullanılarak hesaplandı. $OKB = DKB + (SKB - DKB)/3$.

Olguların hepsinden 8-12 saatlik açlıktan sonra kan örnekleri alındı. Hemodiyaliz hastalarında kan örnekleri diyaliz girişinde alındı. Vakalardan alınan kan örneklerinde hemoglobin, BUN, kreatinin, total protein, albümin, trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve PTH hemen çalışılırken, diğer parametreler için kan örneklerinin serumları ayrılarak, serumlar çalışma gününe kadar -80°C 'de saklandı. EMP değerlendirilmesi amacı için $0,129 \text{ mol L}^{-1}$ sodyum sitrattan 0,5 cc olan tüpe 4,5 cc kan alındı. Trombositten fakir plazma elde etmek için alınan kan örneği 160 g devirde 10 dakika santrifüj edildi, daha sonra 13000 g devirde 2 dakika santrifüj daha yapıldıktan sonra çalışma gününe kadar -80°C 'de saklandı (11).

BUN, kreatinin, total protein, albümin, trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz düzeyleri hastanemiz merkez laboratuvarında Conelab 60i otoanalizör ile Thermo Electron Corporation (Thermo Clinical Labsystems Oy, ratastie 2, P.O. Box 100 FIN-01620 Vantaa, Finland) firmasının bu maddeler için ürettiği reagent setler ile yapıldı. BUN, kreatinin, trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, kalsiyum ve fosfor düzeyleri mg/dl olarak, total protein ve albümin düzeyleri g/dl olarak, alkalen fosfataz düzeyleri ise U/L olarak ifade edildi.

Hemoglobin düzeyi hastanemiz pediatrik hematoloji laboratuvarında Beckman Coulter Gen-S system 2 aleti ile ölçüldü ve g/dl olarak ifade edildi.

PTH düzeyleri hastanemiz Nükleer Tıp Anabilim Dalı laboratuvarında Gamacounter aleti ile BioSource Europe S.A. firmasının (Bio Source Europe S.A. 8,Rue de

I'Industrie, B-1400 Nivelles-Belgium) ürettiği kitler kullanılarak ölçüldü ve pg/ml olarak ifade edildi.

Lipoprotein (a) ölçümü hastanemiz Seroloji laboratuvarında Dade Behring cihazı ile Dade Behring firmasının ürettiği N Latex Lp(a) isimli 16774421 katalog no'lu kitler kullanılarak kantitatif olarak ölçüldü ve g/L olarak ifade edildi.

Kreatinin klirensi hesaplanırken Schwartz formülü kullanıldı (101).

Schwartz formülü : kreatinin klirensi = $k \times \text{boy (cm)}/\text{serum kreatinini}$

$k = 1-12$ yaş çocuklarda 0.55, 13-21 yaş kızlarda 0.55, 13-21 yaş erkeklerde 0.7

ULTRASONOGRAFİK ÖLÇÜMLER :

Damar sertliğinin noninvaziv değerlendirilmesi arteriyel pulse wave velocity (aPWV), ölçülerek değerlendirildi (91). Karotid arter İMK ateroskleroz belirteci olarak ölçüldü. Tüm ölçümler PowerVision 6000 (Toshiba SSA-370A, Japan) cihaz ve yüksek çözünürlüklü 7.5-MHz elektronik lineer transdüser kullanılarak gerçekleştirildi. En az 10 adet net ve üniform dalga spektrumu elde edildikten sonra donmuş görüntüde manuel olarak brakiyel arterin yakın ve uzak duvarlarının iç yüzlerine kursor yerleştirilerek çap ölçümü yapıldı. Ultrasonografi incelemeleri kendisine hastalar hakkında bilgi verilmeyen İMK ölçümleri konusunda tecrübeli çocuk radyoloji uzmanı tarafından yapıldı. Tüm ölçümler hasta supin pozisyonunda iken 5 dakikalık istirahattan sonra sessiz ve ısısı 23°C olan bir odada yapıldı. Üç uçlu EKG elektrodları yerleştirildikten sonra her hasta için ortalama 30 dakika sürede karotid arter İMK, aPWV için ölçümleri yapıldı.

PWV ölçümü: Asmar ve arkadaşlarının (102) kullandığı yöntem temel alınarak yapıldı. Referans noktası olarak sol karotid arterin bulböz kısmı ve bifürkasyon noktasına 1 cm mesafedeki sol ana femoral arter belirlendi. Bu iki noktadaki arteriyel

akımın Doppler spektrumu belirlendi. Her bir kardiyak siklusu temsil eden en az 10 adet net ve uniform dalga spektrumu elde edildikten sonra, üç farklı siklusta EKG'deki R dalgası piki ile pik sistolik hızın yükselmeye başladığı nokta arasındaki zaman farkı ölçüldü ve hesaplamalarda bu üç ölçümün aritmetik ortalaması kullanıldı. Karotid arterden femoral artere geçiş zamanı femoral arterin gecikme süresi, karotid arterin gecikme süresinden çıkarılarak matematiksel olarak hesaplandı. Karotid arter ile femoral arter arasındaki mesafe vücut yüzeyinden mezür yardımı ile ölçüldü. aPWV hesaplamak için aşağıdaki formül kullanıldı (91).

$$aPWV(m/s) = \text{karotid-femoral uzaklık}(m) / \text{karotid-femoral geçiş zamanı}(s)$$

Karotid arter İMK ölçümü: Sonografik İMK ölçümleri Pignoli ve arkadaşlarınca (103) kullanılan yöntem temel alınarak yapıldı. Sırtüstü yatar pozisyonda sol karotid arterin longitudinal iki boyutlu görüntüsü mümkün olan en büyük büyütme ile elde edildi ve uygun pozisyonda donduruldu. Karotid arter posterior duvarı birbirine paralel iki hiperekoik çizgi ve ortalarında hipoekoik alan şeklinde gösterildi. Posterior duvardaki içteki ilk hiperekoik çizgi (intima) ile iki hiperekoik çizgi arasında kalan alan (media) İMK olarak ölçüldü. Ölçümlerde referans olarak bifurkasyonun 1 cm proksimalindeki karotid arter bulbusu seçildi. Optimal bir görüntü elde edildiğinde EKG'nin R dalgasında donduruldu ve beş adet ölçüm yapıldı. Minimum ve maksimum değerler çıkarıldıktan sonra geriye kalan üç ölçümün aritmetik ortalamaları US cihazında hesaplandı ve istatistiksel analizlerde kullanıldı. Karotid arter çapları İMK ölçülen görüntüde lümenin iç yüzeylerine kursor yerleştirilerek yapıldı.

İNSAN UMBLİKAL VEN ENDOTEL HÜCRE KÜLTÜRÜ (HUVEC)

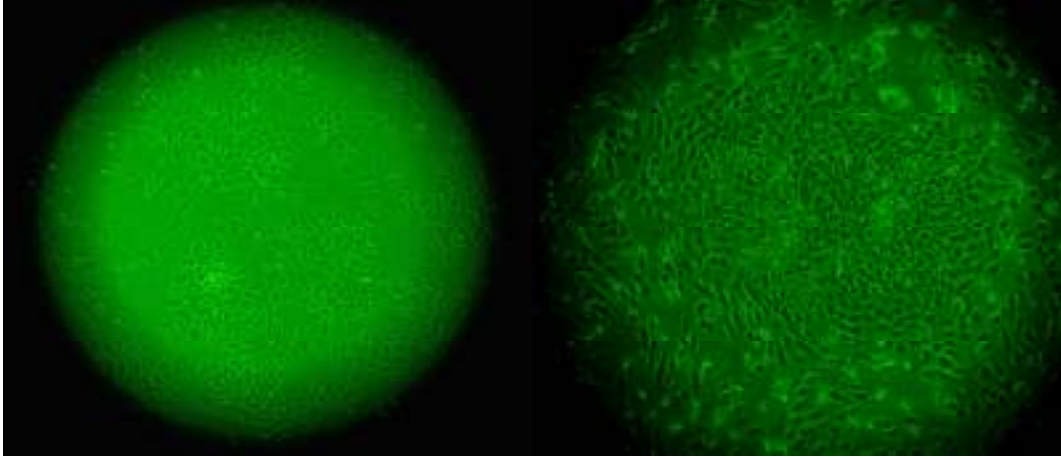
Tampon sıvıların hazırlanması: HANK'S tamponu litreye 9,5 g olacak şekilde distile su içine hazır toz formu (Sigma-Aldrich) katılarak elde edildi ve pH metre ile pH 7.4'e ayarlandı. Fosfat buffer saline (PBS) hazır toz formundan (Biological Industries) litreye 9,6 gram olacak şekilde distile su ile hazırlandı. Her iki tamponda 0,22 mikronluk filtrelerden geçirilerek steril edildi ve kullanılmaya kadar -26°C'de saklandı.

Besi yeri hazırlanması: Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) toz formu (HyClone, Kat. No: SH30003.03) litreye 13,4 gr olacak şekilde distile su ile hazırlandı ve pH 7.4 olarak ayarlandı. 0,22 mikronluk filtrelerden geçirilerek steril edildi Tam kültür besi yeri elde etmek için 80 cc DMEM içine, 20 cc dana serumu (FCS) ve 1 cc penisilin/streptomisin ilave edildi.

HUVEC Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Hastanesi ile Kayseri Doğum ve Çocuk Hastanesi Doğum Ünitesi'nden normal doğum veya sezeryan sonrası göbek kordonu alınıp Jaffe ve arkadaşları (104) tarafından rapor edilen protokol temel alınarak, Hakan Çetinsaya Deneysel Araştırmalar Merkezi Hücre Kültür Laboratuvarı'nda hazırlandı. Tüm işlemlerde mutlaka steril malzemeler kullandı.

1. Umblikal kord steril şartlarda doğum salonunda plasentadan alındı. HANK'S tamponu ile dolu steril kap içerisine yerleştirildi ve iki saati geçmemek üzere işleme kadar 4⁰ C de tutuldu.
1. Kort incelenerek klemp izleri olan bölgeler kesildi.
2. Umblikal venin lümeni ucu pürüzsüz ve künt bir kılavuz yardımı ile 2 cm boyunca kanule edildi ve steril 8 Fr beslenme sondasının 3 cm'lik uç kısmı damar lümenine yerleştirilerek sabitlendi
3. Umblikal ven lümeni 50 ml PBS ile yıkanarak kanlar uzaklaştırıldı.

4. Umblikal ven içine %0.2 collagenase (PAA'dan, Kat.no: K21-240) dan 10 ml verildi. Umblikal kord her iki ucu kapalı olacak şekilde HANK'S tamponu içeren petri kutusunda 15 dakika 37 derecede bekletildi.
5. İçerisinde 10 cc tam kültür besi yeri olan 50 ml'lik falcon tüp içerisine kordun bir ucu yerleştirilerek diğer uçtan umblikal ven içine 30 ml PBS verilerek hücrelerin tüp içine akması sağlandı
6. Hücreler 900 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve üstteki süpernatant steril pipetle yavaşça çekilerek atıldı. Tabanda kalan hücreler üzerine tam kültür besi yeri ilave edilerek önce karıştırıldı ve daha sonra 900 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi, süpernatant uzaklaştırıldı. Bu işlem iki defa daha tekrarlandı.
7. Daha sonra tüpün dip kısmında biriken hücreler üzerine 2-2,5 cc tam kültür besi yeri ilave edilerek karıştırıldı ve 25 mm petri kaplarına ekildi.
8. Petri kapları %5 CO₂ ve 37⁰C'de inkübe edildi. 24 saat sonra petri kaplarındaki hücreler PBS ile yıkandı ve besi yeri ilave edildi. Hücreler 48 saatte bir defa taze kültür vasatı tam değiştirilerek beslendi (Resim1)
9. Birinci hafta sonunda kültür kabının tabanını dolduğunun (Resim 2,3) görülmesi üzerine hücreler önce PBS ile yıkandı. Daha sonra 1-2 cc % 0.05 Tripsin/EDTA petri kabındaki hücre ortamına konuldu ve 1-2 dakika 37⁰C de inkübe edildi. Hücrelerin tabandan kalktığı görüldü.
10. Steril pipetle, içinde tam kültür besi yeri olan bir tüpe aktarıldı ve 7., 8. ve 9. işlemler tekrarlandı. Tüm hücreler 2. pasajda kullanıldı.



Resim 1. (a) HUVEC vasatının 24. saat görünümü (b) Yeterli yoğunluğa ulaştığındaki görünümü

İn vivo EMP çalışma protokolü

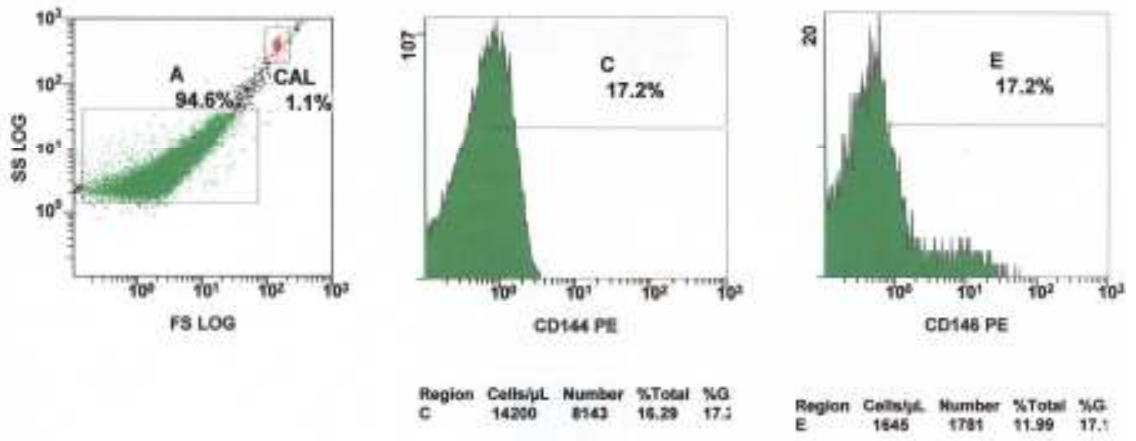
Hastalardan alınıp daha önce hazırlanan trombositlen fakir plazma Benmari içinde 37⁰C 'de çözüldükten sonra flow-sitometrik analiz için kullanılan özel tüp içine 50 mikrolitre hasta plazması + 10 mikrolitre monoklonal antikor(mAb) (CD 144)(Beckman Coulter) konulduktan sonra 15 dakika karanlık ortamda bekletildi. Daha sonra 50 mikrolitre flow-count florofor (Beckman-Coulter)+ 500 mikrolitre isoflow konulduktan sonra flowsitometride 1,5 mikrometre çapından küçük 20000 hücre geçirildikten sonra mAb ile boyanan hücrelerin sayısı logaritmik olarak verildi.

İn vitro EMP çalışma protokolü

Her bir hasta için ayrı ayrı hazırlanmış flasklarda yeterince yoğunluğa ulaşmış hücrelere besi yerinde %20 konsantrasyonda hasta plazması (2 cc medium + 0.5 cc trombositlen fakir plazma) ilave edildi. 24 saat beklemeyi takiben süpernatanın 50 mikrolitresi 10 mikrolitre monoklonal antikor(mAb) (CD 146)(Beckman Coulter) konulduktan sonra 15 dakika karanlık ortamda bekletildi. Daha sonra 50 mikrolitre flow-count florofor (Beckman-Coulter)+500 mikrolitre isoflow konulduktan sonra

flowsitometride 1,5 mikrometre çapından küçük 20000 hücre geçirildikten sonra mAb ile boyanan hücrelerin sayısı logaritmik olarak verildi.

Flowsitometri ile EMP düzeyi ölçülen bir hastanın sonucu aşağıda gösterilmiştir



Resim 2. Bir hastanın flowsitometri ile ölçülen CD 144 ve CD 146+EMP sonuçları

İstatistiksel analizler

Araştırma verilerinin değerlendirilmesinde SPSS 15.0 ile Sigma Stat 3.1 istatistik paket programlarından yararlanıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğine Shapiro-Wilk Normallik Testi ile bakıldı. Normal dağılım gösteren parametreler ortalama \pm SD, anormal dağılım gösteren parametreler ise ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerde iki grup için karşılaştırmalarda Bağımsız iki örnek t testi, 3 ve daha fazla grup için karşılaştırmalarda Tek Yönlü Varyans Analizi kullanılmıştır. Tek Yönlü Varyans Analizi sonucu fark çıkan grupların karşılaştırılması Tukey Testi ile yapıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise iki grup için karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi, 3 ve daha fazla grup için karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis H Testi kullanılmıştır. Kruskal-Wallis H Testi sonucu fark çıkan grupların karşılaştırılması Dunn's Yöntemi ile yapıldı. Gruplar arası oranların karşılaştırılmasında Ki kare testi

kullanıldı. Parametreler arası ilişki araştırılırken normal dağılım gösteren parametrelerde Pearson korelasyon katsayısı, anormal dağılım gösteren parametrelerde Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. Karotid arter intima-media kalınlığını ve arteriyel sertliği etkileyen faktörlerin belirlenmesinde multiple lineer regresyon analizi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde $p<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma, diyaliz grubunda 20 erkek, 17 kız, prediyaliz grubunda 23 erkek 10 kız, kontrol grubunda 11 erkek, 7 kız olmak üzere 88 olguyu kapsamaktadır. Çalışmaya alınan KBY'li olguların (diyaliz ve prediyaliz) hepsinde böbrek yetmezliği çocukluk çağında başlamış olup ortalama tanı yaşı 9.1 ± 5.0 ve bilinen ortalama hastalık süresi 3.7 ± 3.4 yıl (0.5–14.7 yıl) idi. Çalışma grubunda KBY sıklıkla obstrüktif üropatiye, reflü nefropatisine, nörojenik mesaneye ve bilinmeyen nedenlere ikincil olarak meydana gelmekteydi (Tablo IV). KBY'li hastaların ve kontrol grubunun genel özellikleri ek tablolarda gösterilmiştir (Ek tablo I ve II). KBY'li hastaların ortalama yaşı 12.8 ± 4.7 olup 43'ü erkek, 27'si kız, kontrol grubunun ortalama yaşı 12.1 ± 4.4 olup 11'i erkek, 7'si kız idi.

Tablo IV. Hasta grubunda kronik böbrek yetmezliği nedenleri

Hastalıklar	n (%)
Obstrüktif üropati	20 (28,5)
Reflü nefropatisi	9 (12,8)
Nörojenik mesane	9 (12,8)
Kistik hastalık	5 (7,1)
Amiloidoz	4 (5,7)
Sistinozis	3 (4,2)
Taş	2 (2,8)
Bilinmeyen	9 (12,8)
Diğer	9 (12,8)
Poliarteritis nodoza	2
Nekrotizan glomerulonefrit	1
Renal tubuler asidoz	1
Tubulointersitisyel nefrit	1
Alport sendromu	1
Diyabetes insipitus	1
Diyabetes mellitus	1
Fanconi Sendromu	1
Toplam	70

A- ÇALIŞMA GRUPLARI ARASINDAKİ KARŞILAŞTIRMALAR

Diyaliz, prediyaliz ve kontrol grubu karşılaştırıldığında her üç grup arasında cinsiyet ve VKİ açısından fark saptanmadı ($p > 0.05$). Diyaliz grubunun yaşı prediyaliz grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi ($p < 0.05$, Tablo V). Kan basıncı açısından gruplar karşılaştırıldığında SKB diyaliz grubunda prediyaliz ve kontrol gruplarından, DKB ve OKB ise diyaliz grubunda prediyaliz grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi ($p < 0.05$, Tablo V)

Tablo V. Çalışma gruplarının epidemiolojik ve klinik özellikleri

Değişkenler	Çalışma grupları			p
	Diyaliz	Prediyaliz	Kontrol	
Sayı (n)	37	33	18	-
Cinsiyet (E/K)	20/17	23/10	11/7	>0.05
Yaş (yıl) (ort. ± SD)	14.6 ± 3,6 ^a	10.8 ± 5,0	12.1 ± 4,4	<0.05
VKI (kg/m ²) (ort. ± SD)	18.6 ± 4,3	17.6 ± 3,3	19.9 ± 3,4	>0.05
SKB (mmHg) (ort. ± SD)	117 ± 21 ^{a,b}	101 ± 13	103 ± 9	<0.05
DKB (mmHg) (ort. ± SD)	77 ± 16 ^a	62 ± 11	74 ± 7	<0.05
OKB (mmHg) (ort. ± SD)	90 ± 17 ^a	75 ± 11	83 ± 8	<0.05

^a p<0.05 prediyaliz grubu ile karşılaştırıldığında, ^b p<0.05 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Grupların biyokimyasal parametreleri:

Kontrol grubunda sadece Hb ve Lp(a) düzeylerine bakıldığından Hb ve Lp (a) hariç diğer parametreler açısından üç grup arasında karşılaştırma yapılmadı.(Tablo VI). Diğer biyokimyasal parametreler açısından diyaliz ve prediyaliz grupları arasında karşılaştırma yapıldı. Hb düzeyleri diyaliz ve prediyaliz gruplarında kontrol grubuna göre, diyaliz grubunda prediyaliz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu(p<0.05, Tablo VI). Diyaliz grubunda Lp(a) düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken (p<0.05), diyaliz grubunda Lp (a) prediyaliz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıya yakın yüksek tespit edildi (p=0.08). CRP ve PTH düzeyleri diyaliz grubunda prediyaliz grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Albümin düzeyleri diyaliz grubunda prediyaliz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edildi (p<0.05, Tablo VI). Lipit profili, kalsiyum, fosfor ve ALP düzeyleri açısından diyaliz ve prediyaliz grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo VI . Grupların biyokimyasal özellikleri

Değişkenler	Çalışma grupları			
	Diyaliz (n=37)	Prediyaliz (n=33)	Kontrol (n=18)	p
Hb (mg/dl) ^α	10.2 ± 1.7 ^{a,b}	11.9 ± 1.3 ^b	13.5 ± 1.5	<0.05
CaxP (mg ² /dl ²) ^α	43.8 ± 10.6	46.8 ± 8.2	-	-
CRP (mg/dl) ^β	11(2.98-160) ^a	3 (2.0-19.1)	-	<0.05
ALP (U/I) ^β	233 (55-829)	183 (50-739)	-	-
PTH (pg/ml) ^β	94 (5.6-992) ^a	23 (6.6-318.5)	-	<0.05
Albümin (gr/dl) ^α	3.3 ± 0.7 ^a	4.0 ± 0.6	-	<0.05
Lp(a) (g/L) ^β	0.31 (0,1–1.37) ^b	0.18 (0,1–1.04)	0.1 (0,1–0,3)	<0.05

^α : Ort. ± SD, ^β : ortanca (min-max), ^a p<0.05 prediyaliz grubu ile karşılaştırıldığında, ^b p<0.05 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Grupların CD 144 + EMP (in vivo) ve CD146+ EMP (in vitro) düzeylerinin karşılaştırılması:

Diyaliz grubunda CD144 ve CD146 + EMP düzeyleri prediyaliz ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Aynı zamanda prediyaliz grubunda CD144 ve CD146 +EMP düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi (p<0.05, Tablo VII).

Tablo VII. Çalışma gruplarının CD 144 +EMP (in vivo) ve CD146+EMP (in vitro) düzeylerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Çalışma Grupları			
	Diyaliz (n=37)	Prediyaliz (n=33)	Kontrol (n=18)	p
CD 144 (n/mikrolitre) [ortanca (min-max)]	1430 (310–11685) ^{a,b}	445 (65–14189) ^b	208 (6–362)	<0.05
CD 146 (n/mikrolitre) [ortanca (min-max)]	635 (237–2964) ^{a,b}	455 (123–1495) ^b	255 (91–874)	<0.05

^a p<0.05 prediyaliz grubu ile karşılaştırıldığında, ^b p<0.05 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Endotelyal mikropartikülün (CD144+EMP ve CD146+EMP) diğer değişkenlerle ilişkisi:

Hasta grubunda CD144+EMP ile çalışma parametreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında CD144+EMP ile yaş, hastalık süresi, SKB, DKB, OKB, CRP ve PTH, arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edildi ($p<0.05$, Tablo VIII). Ayrıca GFR, Hb ve albumin ile CD144+EMP arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki tespit edildi ($p<0.05$, Tablo VIII). CD146+EMP ile çalışma parametreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında CD146+EMP ile yaş, SKB, DKB, OKB ve CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edildi ($p<0.05$, Tablo IX).

Tablo VIII. KBY grubunda CD144+EMP ile diğer parametreler arasındaki ilişki

Değişkenler	CD144+EMP (n=70)	
	r	P
GFR	-0.71	0.001
PTH	0.48	0.001
CRP	0.47	0.001
Hb	-0.43	0.001
Albümin	-0.39	0.001
DKB	0.35	0.003
OKB	0.35	0.003
SKB	0.33	0.005
Hastalık süresi	0.30	0.009
Yaş	0.28	0.01

Tablo IX. KBY grubunda CD146+EMP ile diğer parametreler arasındaki ilişki

Değişkenler	CD146+EMP (n=70)	
	r	P
SKB	0.38	0.001
DKB	0.36	0.002
OKB	0.36	0.002
CRP	0.35	0.003
Yaş	0.25	0.03

Grupların PWV ve karotid arter intima-media kalınlığı açısından karşılaştırılması

Diyaliz grubunda PWV değeri prediyaliz ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu($p<0.05$, Tablo X). Prediyaliz ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Karotid arter İMK açısından diyaliz grubunda prediyaliz ve kontrole göre anlamlı derecede yükseklik tespit edildi ($p<0.05$, Tablo X). Benzer şekilde prediyaliz grubunda karotid arter İMK kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu($p<0.05$, Tablo X).

Tablo X. Çalışma gruplarının PWV ve karotid arter intima media kalınlığı açısından karşılaştırılması

Değişkenler	Çalışma grupları			P
	Diyaliz (n=37)	Prediyaliz (n=33)	Kontrol (n=18)	
PWV (m/sn) (ort. ± SD)	9.41 ± 3.01 ^{a,b}	7.69 ± 2.31	6.29 ± 1.39	<0.05
KAIMK (mm) (ort. ± SD)	0.57 ± 0.06 ^{a,b}	0.49 ± 0.04 ^b	0.41 ± 0.03	<0.05

^a $p<0.05$ prediyaliz grubu ile karşılaştırıldığında, ^b $p<0.05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Hasta grubunda nabız dalga hızının (PWV) diğer değişkenlerle ilişkisi:

Diyaliz ve prediyaliz hastalarının oluşturduğu hasta grubunda PWV ile çalışma parametreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında PWV ile yaş, SKB, DKB, OKB, CRP, PTH, karotid arter İMK, CD144 ve CD146+EMP arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edildi ($p<0.05$, Tablo XI). Ayrıca GFR ve albümin ile PWV arasında anlamlı negatif ilişki, Hb ile PWV arasında anlamlıya yakın negatif ilişki saptandı (Tablo XI)

Tablo XI. KBY grubunda PWV ile diğer parametreler arasındaki ilişki

Değişkenler	Nabız dalga hızı (PWV) (n=70)	
	r	P
KAİMK	0.47	0.001
CD144	0.47	0.001
SKB	0.44	0.001
OKB	0.43	0.001
DKB	0.41	0.001
CD146	0.31	0.008
Yaş	0.30	0.01
PTH	0.29	0.01
CRP	0.27	0.02
GFR	-0.26	0.02
Albümin	-0.25	0.03
Hb	-0.21	0.07

Karotid arter intima-media kalınlığının diğer değişkenlerle ilişkisi :

Hasta grubunda karotid arter intima-media kalınlığı ile çalışma parametreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında karotid arter İMK ile yaş, hastalık süresi, diyaliz süresi, SKB, DKB, OKB, CRP, PWV, CD144 ve CD146+EMP arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edildi ($p<0.05$, Tablo XII). Ayrıca GFR, Hb ve albumin ile karotid arter İMK arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki tespit edildi($p<0.05$, Tablo XII).

Tablo XII. KBY grubunda karotid arter intima media kalınlığı ile diğer parametreler arasındaki ilişki

Değişkenler	Karotid-intima media kalınlığı (n=70)	
	r	P
DKB	0.68	0.001
OKB	0.68	0.001
SKB	0.63	0.001
Yaş	0.62	0.001
CRP	0.53	0.001
CD144	0.48	0.001
PWV	0.47	0.001
CD146	0.39	0.001
GFR	-0.35	0.002
Diyaliz süresi	0.34	0.03
Albümin	-0.30	0.001
Hb	-0.25	0.03
Hastalık süresi	0.23	0.05

Hasta grubunda karotid arter intima-media kalınlığının bağımlı değişken, OKB, yaş, diyaliz süresi, GFR, CRP, albümin, CD144 +EMP'nin bağımsız değişkenler olarak kullanıldığı çoklu doğrusal regresyon analizi sonucunda ortalama kan basıncı karotid arter intima-media kalınlığını etkileyen en önemli bağımsız faktör olarak tespit edildi ($p<0.05$, Tablo XIII). Ayrıca diyaliz süresinin de istatistiksel olarak anlamlı derecede karotid arter intima-media kalınlığını etkilediği görüldü ($p=0.05$, Tablo XIII).

Tablo XIII. KBY grubunda karotid arter intima-media kalınlığı ile diğer parametreler arasındaki çoklu doğrusal regresyon analizi

Bağımsız değişkenler	Bağımlı değişken Karotid arter intima-media kalınlığı (n=70)			
	B	R (Beta)	t	P
OKB	1966	0,510	2,992	0,006
Diyaliz süresi	70360	0,337	2,019	0,053
CRP	0,0003	-0,183	-1,068	0,294
CD144	4270000	0,186	1,233	0,228
Yaş	1981	0,105	0,619	0,541
GFR	36370	0,018	0,118	0,907
Albümin	24720	0,002	0,015	0,988

Hasta grubunda PWV'nin bağımlı değişken, OKB, yaş, GFR, CRP, albümin, PTH, ve CD144 +EMP'nin bağımsız değişkenler olarak kullanıldığı çoklu doğrusal regresyon analizi sonucunda CD144+EMP PWV'yi etkileyen en önemli bağımsız değişken olarak tespit edildi ($p<0.05$, Tablo XIV). Ayrıca ortalama kan basıncının da PWV'yi istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkileyen diğer bir bağımsız değişken olduğu bulundu ($p<0.05$, Tablo XIV).

Tablo XIV. KBY grubunda PWV ile diğer parametreler arasındaki çoklu doğrusal regresyon analizi

Bağımsız değişkenler	Bağımlı değişken Nabız dalga hızı (PWV) (n=70)			
	B	R (Beta)	t	P
CD144	42910	0,446	4,092	0,001
OKB	459,6	0,275	2,195	0,032
PTH	2649	0,178	1,621	0,110
CRP	-0,01636	-0,179	-1,523	0,133
Albümin	-0,274	-0,071	-0,639	0,525
Yaş	292,9	0,049	0,439	0,662
GFR	-0,008	-0,043	-0,397	0,693

B- DİYALİZ GRUBUNUN (HEMODİYALİZ, PERİTON DİYALİZİ) KARŞILAŞTIRILMASI

Diyaliz gruplarının epidemiolojik ve biyokimyasal özellikler açısından karşılaştırılması:

Çalışmamızda diyaliz grubunu oluşturan olguların 12'sini hemodiyaliz, 25'ini periton diyalizi nedeni ile izlenen hastalar oluşturmaktaydı. Diyaliz grupları arasında cinsiyet açısından farklılık saptanmadı. Hemodiyaliz tedavisine devam eden olgular yaş açısından periton diyalizi tedavisine devam edenlere göre daha büyük olgulardan oluşmakta idi. Fakat yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$, Tablo XV). Diyaliz süresi periton diyaliz grubunda hemodiyaliz grubuna göre daha uzun olarak bulundu ($p<0.05$, Tablo XV). Diyaliz grupları arasında kalsiyum-fosfor metabolizması, lipit profilleri ve nütrisyonel değişkenler açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo XV. Diyaliz gruplarının epidemiolojik ve biyokimyasal özellikleri

Değişken	Çalışma grupları		p
	HD	PD	
Sayı (n)	12	25	-
Cinsiyet (E/K)	6/6	14/11	>0.05
Yaş (yıl) (ort. ± SD)	16.2 ± 2.3	13.8 ± 3.9	>0.05
Tanı yaşı (yıl) (ort. ± SD)	12.1 ± 3.1	8.3 ± 4.8	0.05
Bilinen hastalık süresi (yıl) [ortanca (min-max)]	3(0.5–13.5)	5(0.5–14.7)	>0.05
Diyaliz süresi (ay) [ortanca (min-max)]	6(2–96)	18(3–140)	<0.05
Hemoglobin (g/dl) (ort. ± SD)	10.3 ± 1.9	10.2 ± 1.7	>0.05

Diyaliz gruplarının kan basıncı, karotid arter intima media kalınlığı, PWV ve endotel mikropartikül düzeyleri açısından karşılaştırılması:

Hemodiyaliz grubunun SKB, DKB, OKB, PWV, karotid arter İMK, CD144 ve CD146+EMP değerleri periton diyalizi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu(p<0.05, Tablo XVI).

Tablo XVI. Diyaliz gruplarının kan basıncı, karotid arter intima media kalınlığı, PWV ve endotel mikropartikül düzeyleri

Değişkenler	Çalışma grupları		p
	HD (n=12)	PD (n=25)	
SKB (mmHg) (ort. ± SD)	134 ± 25	110 ± 14	<0.05
DKB (mmHg) (ort. ± SD)	90 ± 18	71 ± 11	<0.05
OKB (mmHg) (ort. ± SD)	104 ± 20	84 ± 12	<0.05
PWV (m/sn) (ort. ± SD)	11.7 ± 3.7	8.3 ± 1.8	<0.05
KAİMK (mm) (ort. ± SD)	0.60 ± 0.05	0.55 ± 0.06	<0.05
CD144 (n/mikrolitre) [ortanca (min-max)]	2000(742–11685)	1118(310–5827)	<0.05
CD146 (n/mikrolitre) [ortanca (min-max)]	994(552–2964)	553(237–2538)	<0.05

C- PREDİYALİZ GRUBUNDA ATEROSKLEROZ VE ARTERİYEL

SERTLEŞME İLE İLİŞKİLİ DEĞİŞKENLER:

Prediyaliz grubunda karotid arter intima-media kalınlığı ile çalışma parametreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında karotid arter İMK ile yaş, SKB, DKB, OKB, CRP, PWV, CD144 ve CD146+EMP arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki, albumin ile istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki tespit edildi ($p<0.05$, Tablo XVII).

Tablo XVII. Prediyaliz grubunda karotid arter intima media kalınlığı ile diğer parametreler arasındaki ilişki

Değişkenler	Karotid-intima media kalınlığı (n=33)	
	r	P
SKB	0.73	0.001
OKB	0.70	0.001
Yaş	0.66	0.001
DKB	0.62	0.001
CD144	0.51	0.002
CRP	0.51	0.002
CD146	0.40	0.002
PWV	0.36	0.03
Albümin	-0.35	0.04

Prediyaliz grubunda PWV ile çalışma parametreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında PWV ile karotid arter İMK ve CD144+EMP arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki, albumin ile istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki tespit edildi ($p<0.05$, Tablo XVIII). Ayrıca SKB ile PWV arasında istatistiksel olarak anlamlıya yakın pozitif ilişki tespit edildi ($p=0.07$, Tablo XVIII)

Tablo XVIII. Prediyaliz grubunda PWV ile diğer parametreler arasındaki ilişki

Değişkenler	Nabız dalga hızı (PWV) (n=33)	
	r	P
CD144	0.47	0.005
KAİMK	0.36	0.03
Albümin	-0.33	0.05
SKB	0.31	0.07

Prediyaliz grubunda karotid arter intima-media kalınlığının bağımlı değişken, SKB, yaş CRP ve CD144+EMP'nin bağımsız değişkenler olarak kullanıldığı çoklu doğrusal regresyon analizi sonucunda SKB, yaş ve CD144+EMP karotid arter intima-media kalınlığını etkileyen bağımsız faktörler olarak tespit edildi ($p<0.05$, Tablo XIX).

Tablo XIX. Prediyaliz grubunda karotid arter intima-media kalınlığı ile diğer parametreler arasındaki çoklu doğrusal regresyon analizi

Bağımsız değişkenler	Bağımlı değişken Karotid arter intima-media kalınlığı (n=33)			
	B	R (Beta)	t	P
SKB	0,001	0,403	3,391	0,002
Yaş	0,004	0,388	3,343	0,002
CD144	4600000	0,265	2,083	0,04
CRP	0,001	0,111	0,855	0,40

Prediyaliz grubunda PWV'nin bağımlı değişken, SKB, albümin ve CD144+EMP'nin bağımsız değişkenler olarak kullanıldığı çoklu doğrusal regresyon analizi sonucunda CD144+EMP PWV'yi etkileyen tek bağımsız faktör olarak tespit edildi ($p < 0.05$, Tablo XX).

Tablo XX. Prediyaliz grubunda PWV ile diğer parametreler arasındaki çoklu doğrusal regresyon analizi

Bağımsız değişkenler	Bağımlı değişken Nabız dalga hızı(PWV) (n=33)			
	B	R (Beta)	t	P
CD144	0,000	0,375	2,001	0,05
SKB	0,029	0,169	0,997	0,32
Albümin	-0,388	-0,099	-0,530	0,60

TARTIŞMA

Diyaliz tedavisi alan olgularda, 1970’li yıllarda aterosklerozla ilişkili komplikasyonların yüksek sıklıkla görüldüğü ve hemodiyaliz hastalarında aterosklerozun hızlandığı ileri sürülerek “hızlanmış ateroskleroz” kavramı ortaya atılmıştır (36). Günümüzde ise KBY’li erişkin hastalarda en önemli ölüm sebebinin KVH olduğu bilinmektedir. KVH’lardan kötü prognoza yol açan en sık neden arter okluzyonu ve plak oluşumu ile karakterize aterosklerozdur. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda başarılı diyaliz ve organ nakli tedavilerinin yaygın olarak kullanılmasına rağmen prematür kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm sağlıklı kişilere göre 20 kat daha fazladır (105). Son zamanlarda KBY’li çocuk ve genç erişkinlerde de KVH’nın en önemli mortalite ve morbidite nedeni olduğu öne sürülmektedir (1). Genç erişkin ve çocuk SDBY’li olgularda ölümlerin %23’ünden KVH sorumlu tutulmaktadır (23).

KBY'li çocuk ve genç erişkinlerin kardiyovasküler komplikasyonlardan dolayı niçin erken öldüklerini anlamak için KVH mortalite ve morbiditesi risk faktörlerinin belirlenmesinin gerekli olduğu düşünülmektedir (1). KBY'li hastalar genel populusyona göre KVH için klasik risk faktörlerine daha çok sahip olmanın yanında, ilave olarak üremi ile ilişkili risk faktörlerine maruz kalmaktadırlar. Erişkin hastaların çoğunda SDBY nedeni diyabet veya yaygın aterosklerozdur ve KBY'nin ilk evrelerinde zaten hastalar kardiyak hastalığa sahiptirler. Çocuklarda bu durum söz konusu değil iken bilindiği gibi böbrek yerine koyma tedavisi alan çocukların önemli bir kısmı KVH nedeni ile ölmektedir. Portman ve arkadaşları(106) tarafından yapılan bir çalışmada kronik diyaliz tedavisi alırken ölen 40 çocuğun otopsileri incelenmiş ve olguların %78'inin kardiyak arterlerinde hafiften ciddi dereceye uzanan aterosklerozun varlığı gösterilmiştir.

KBY'li çocuklarda kardiyak hastalığın gelişmesi ve hızlanmasında klasik ve üremi ile ilişkili risk faktörlerinin birlikteliğinin etkin olduğu düşünülmektedir(1). KBY'li olgularda görülen KVH'lar; ritim bozuklukları, KAH, sol ventrikül fonksiyon bozuklukları ve perikardiyal hastalıktır. Çocuk ve adölesan KBY'li olgular klinik olarak KVH düşündüren belirtiler göstermeden esas olarak ani kalp durması nedeni ile kaybedilmektedirler(107). KBY'li olgularda KAH'ın klasik risk faktörlerine ilaveten proinflamatuvar durum ve endotel fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(40). Klinik bulgu veren KAH, KBY'li çocuklarda sık görülmesine de KAH'ın esas nedeni olan aterosklerozun başlangıcındaki yağlı çizgilenmenin çocukluk ve adölesan dönemde başladığı ve komplikasyonların orta ya da geç yaşlarda ortaya çıktığı kabul edilmektedir (5,6,107).

Klinik ve epidemiolojik çalışmalarda erişkin üremik hastalarda büyük arterlerdeki fonksiyonel ve yapısal değişikliklerin yüksek mortaliteye katkı sağlayan bir faktör

olduğu gösterilmiştir(108). KBY'nin damar yapısı üzerine etkileri; arter yapısında sertleşme, atero/arterioskleroz ve subklinik veya klinik olarak belirgin ateromatöz hastalıktır(109). Günümüzde PWV ölçülerek belirlenebilen arteriyel sertleşmenin veya intima-media kalınlığı ölçülerek belirlenebilen ateromatöz hastalığın KBY hastalarında mortalite ve morbiditeyi tahmin etmede en güçlü belirleyiciler arasında olduğu düşünülmektedir (109-111). Çalışmalarda yüksek znrlkl USG diyaliz hastalarında karotid arter aterosklerozunun non invaziv değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmış ve karotid arter değişikliklerinin genel populusyonda olduğu gibi KBY'li hastalarda da sistemik aterosklerozun iyi bir göstergesi olduğu kabul edilmiştir(112-117). Hipertansiyon, diyabet ve hiperkolesterolemi gibi değişik tanılarla izlenen ocuk hasta gruplarında yapılan çalışmalarda karotid arter intima-media kalınlığının sağlıklı kontrollere kıyasla artmış olduğu tespit edilmiştir(90,118-121). Litwin ve arkadaşları (87) yaşları 10-20 arasında değişen 126 KBY'li çocuğun dahil edildiği çalışmalarında karotid arter intima-media kalınlıklarının kontrollere göre artmış olduğunu tespit etmişlerdir. Covic ve arkadaşları (93) ile Mitsnefes ve arkadaşları da (122) KBY'li çocuklarda karotid arter intima-media kalınlığının yaş ve cins uyumlu sağlıklı kontrollere kıyasla artmış olduğunu tespit etmişlerdir. Merkezimizde daha önce yapılan bir çalışmada da (17) benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda ateroskleroz varlığını araştırmak için ultrasonografik yöntemle ana karotid arter intima-media kalınlığının ölçümü yöntemi kullanıldı ve karotid arter intima media kalınlığı diyaliz grubunda prediyaliz ve kontrolden, prediyaliz grubunda kontrolden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Hemodiyaliz grubunun karotid arter intima media kalınlığı periton diyaliz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu bulgularımız hasta grubundaki aterosklerozun varlığını desteklemektedir ve literatür ile

uyumludur. Literatürde karotid arter intima-media kalınlığı ile hipertansiyon (17, 122,123), lipit anormallikleri (124, 125), Lp (a) (124), CRP (126), PTH (127) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki, albümin (87) ile istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki olduğu gösterilmiştir. Bizim hasta grubumuzda karotid arter intima-media kalınlığı ile kan basınçları, PWV, yaş, CRP, diyaliz ve hastalık süresi ile istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif ilişki, albumin, hemoglobin ve GFR arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede negatif ilişki tespit edildi. Hasta grubunda karotid arter intima-media kalınlığının bağımlı değişken, OKB, yaş, diyaliz süresi, GFR, CRP, albümin ve CD144+EMP'nin bağımsız değişkenler olarak kullanıldığı çoklu doğrusal regresyon analizi sonucunda OKB karotid arter intima-media kalınlığını etkileyen en önemli bağımsız faktör olarak tespit edildi. Sadece prediyaliz grubu değerlendirildiğinde karotid arter intima-media kalınlığı ile kan basınçları, yaş, PWV, CRP, CD144 ve CD146+EMP arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif, albumin ile istatistiksel olarak anlamlı derecede negatif ilişki tespit edildi. Prediyaliz grubunda karotid arter intima-media kalınlığının bağımlı değişken, SKB, yaş, CRP ve CD144+EMP'nin bağımsız değişkenler olarak kullanıldığı çoklu doğrusal regresyon analizi sonucunda sistolik kan basıncı karotid arter intima-media kalınlığını etkileyen bağımsız faktör olarak tespit edildi. Verilerimiz hasta grubumuzda, ateroskleroz ile ilişkisi daha önceki çalışmalarda belirlenmiş olan risk faktörlerinin varlığını ve aterosklerozun oluşumunda risk faktörlerinin etkili olduğunu, özellikle de kan basıncı yüksekliğinin etkili olduğunu desteklemektedir. Bu sonuçlarımız daha önceki çalışmalarla uyumludur. KBY hasta grubunda kan basıncının etkin kontrolünün önemini vurgulamak istiyoruz

Arteriyel sertlik, genel ve böbrek hastalarında kardiyovasküler mortalite ve morbidite için bağımsız risk faktörüdür. Kabul gören görüşe göre bugüne kadar arteriyel

sertliği değerlendirmede en yaygın ve en güvenle kullanılabilen yöntem PWV lmdr (16, 128). Yapılan alışmalarda Wang ve arkadaşları (129) KBY'nin ilerlemesi ile PWV arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Zoungas ve arkadaşlarınca (130) yapılan 207 erişkin KBY'li hastayı kapsayan bir çalışmada yüksek PWV değeri kardiyovasküler sonuçları belirleyen tek bağımsız değişken olarak tespit edilmiştir. Blacher ve arkadaşlarınca (16) yapılan çalışmada da PWV değerinde her 1 m/sn artış mortalite riskinde 1.39 artışa neden olduğu bulunmuştur. Covic ve arkadaşlarının (93) hemodiyaliz tedavisi alan 14 çocukta yapılan çalışmalarında PWV değeri kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir. Çalışmamızda arteriyel sertleşme, ultrasonografik yöntemle ana karotid ve femoral arterden ölümler yapıldıktan sonra PWV hesaplanarak belirlendi. Sonuçta PWV diyaliz grubunda prediyaliz ve kontrolden, prediyaliz grubunda kontrolden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Hemodiyaliz grubunun PWV değeri periton diyaliz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Bulgularımız daha önceki çalışmaların verilerini desteklemektedir. Elde ettiğimiz verilerin ışığında böbrek yetmezliğinin ciddiyeti arttıķa arteriyel sertleşmenin belirginleştiğini söyleyebiliriz. Ayrıca SDBY'li hastalarda diyaliz modelinin arteriyel sertleşme üzerine etkili olduğu söylenebilir. Bu periton diyalizi yapılan hastalarda hipertansiyonun daha iyi kontrol edilmesi ile ilişkili olabilir. Arteriyel sertleşme ile ilgili yapılan çalışmalarda PWV ile hipertansiyon (131,132), trigliserid (133), CRP (134) ve PTH (93) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki, albümin (131) ile istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki olduğu gösterilmiştir. Hasta grubumuzda PWV ile kan basıncıları, karotid arter intima-media kalınlığı, yaş, CRP, PTH ile istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif ilişki, albumin, hemoglobin ve GFR arasında istatistiksel olarak

anlamli derecede negatif iliski tespit edildi. Bulgularımız daha önce yapılan ve PWV ile KVH risk faktörlerinin iliskisini gösteren çalışma sonuçları ile uyumludur.

Literatürde arteriyel sertlik ve ateroskleroz arasındaki iliski ile ilgili tartışmalı sonuçlar mevcuttur (135-137). Van Popele ve arkadaşları (135) ateroskleroz ile arteriyel sertleşme arasında anlamlı pozitif iliski olduğunu ileri sürerken, Riley ve arkadaşları (136) iliskinin olmadığını bildirmişlerdir. Blacher ve arkadaşları (137) 110 erişkin hemodiyaliz hastasının değerlendirildiği çalışmalarında ateroskleroz ile arteriyel sertleşme arasında anlamlı iliski olduğunu göstermişlerdir. Araştırmacıların arteriyel sertlik ve ateroskleroz arasındaki iliski ile ilgili öne sürdükleri hipoteze göre; 1) Aterosklerozun varlığı arteriyel sertleşmeye yol açabilir. 2) Artmış arteriyel sertlik damar duvar hasarına ve ateroskleroza neden olabilir. 3) Ateroskleroz hem arteriyel sertliğin sonucu hem de ileri dönemde arteriyel sertliği artıran bir patoloji olabilir. 4) Arteriyel sertleşme ve ateroskleroz aralarında her hangi bir iliski olmaksızın arterde benzer bölgelerde meydana gelen bağımsız süreçler olabilir (126,128). Hasta grubumuzda PWV ile kan basınçları ve karotid arter intima-media kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif iliski tespit edildi. Hasta grubunda PWV'nin bağımlı değişken, OKB, yaş, diyaliz süresi, GFR, CRP, PTH, albümin ve CD144+EMP'nin bağımsız değişkenler olarak kullanıldığı çoklu doğrusal regresyon analizi sonucunda OKB ve CD 144+EMP PWV'yi etkileyen önemli bağımsız faktörler olarak tespit edildi. Bu sonuçlarla aterosklerozun arteriyel sertleşmeyi veya arteriyel sertleşmenin ateroskleroza etkilediği rahatlıkla söylenebilir. Biz bu iki faktörün birbiri ile iç içe olduğunu düşünmekteyiz.

Damar endoteli, NO gibi vazoaaktif maddeleri üretilerek aterosklerozun gelişiminin önlenmesi ve damar tonusunun korunmasında önemli rol üstlenmektedir. Endotel hasarı GFR'nin düşmeye başlayıp kan basıncının yükselmeye başladığı

KBY'nin erken evrelerinde gelişmeye başlamaktadır (138). Ateroskleroz boyunca endotel bütünlüğünün bozulması aterosklerotik plak oluşumu için gerekli enflamatuvar süreci başlatabilir (40). Endotel hasarı dolaşıma mikropatikül salınmasına neden olabilir. Dolaşımdaki mikropatiküller vasküler yapının kendisinin veya dolaşımdaki hücrelerin aktivasyon veya hasarının göstergesidir. Bu yüzden vasküler hastalıklar dolaşımdaki hücrelerden veya endotel hücrelerinden kaynaklanan mikropatikül düzeylerinde tespit edilebilir değişikliklere yol açabilirler (67). Son zamanlarda dolaşımdaki endotel hücrelerinin seviyesinin damar bütünlüğünü değerlendirmede yeni bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (9). Damar endotelinden mikropatikül salınması endotel fonksiyon bozukluğuna yol açan risk faktörleri tarafından düzenlenir (67). Preston ve arkadaşlarınca (12) ciddi hipertansiyonlu 24, hafif hipertansiyonlu 19 ve normotensif 16 kişiden oluşan kontrol grubunun dahil edildiği erişkin hastalarda yapılan EMP düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada; ciddi hipertansiyonlu hasta grubunda EMP düzeylerinin kontrole göre anlamlı yüksek olduğu, EMP'nin hem SKB hem de DKB ile anlamlı derecede pozitif ilişki gösterdiği tespit edilmiş ve EMP'nin kan basıncının endotel üzerine etkisini yansıtan bir belirteç olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca EMP yüksekliğinin ciddi hipertansiyonlu hastalarda görülen damar hasarının patogenezeine katkısı olabileceği düşünülmüştür. Son zamanlarda erişkin KBY hastalarında iki önemli çalışma yayınlanmıştır. Faure ve arkadaşları (85) 45 prediyaliz, 35 hemodiyaliz ve 36 kontrol grubunun değerlendirildiği çalışmalarında in vivo olarak plazma EMP düzeylerine, in vitro olarak HUVEC üzerine üremik toksinlerin etkilerini EMP düzeyi ölçerek değerlendirmişlerdir. Çalışmada; CD 144 ve 146 + EMP düzeylerinin prediyaliz ve hemodiyaliz grubunda sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu, EMP düzeylerinin hemodiyaliz

grubunda prediyaliz grubundan farklı olmadığı tespit edilmiştir. Amabile ve arkadaşları (10) 44 hemodiyaliz hastasının değerlendirildiği çalışmalarında; CD 144+EMP sayısının hasta grubunda kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamız da CD 144 ve CD 146+EMP düzeyi diyaliz grubunda prediyaliz ve kontrolden, prediyaliz grubunda kontrolden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi. EMP düzeyleri (CD 144 ve CD 146) hemodiyaliz grubunda periton diyalizi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Faure ve arkadaşlarından (85) farklı olarak EMP sayısı diyaliz grubunda prediyaliz grubundan anlamlı şekilde yüksek bulundu. Faure ve arkadaşlarının (85) yaptıkları çalışmada hasta grubunda EMP sayısı ile kan basıncı, albumin ve hemoglobin seviyeleri arasında ilişki saptanmamıştır. Diyaliz tedavisinin EMP düzeylerini değiştirmedeği görülmüştür. Öncesinde KVH'sı olanlarla olmayanlar arasında EMP düzeyleri açısından farklılık saptanmamıştır. Prediyaliz hastalarında GFR düzeyi ile EMP sayısı arasında ilişki saptanmamıştır. Üremik toksinlerle HUVEC muamele edildiğinde EMP düzeylerinde belirgin yükseklik saptanmıştır. Amabile ve arkadaşları (10) EMP düzeyleri ile PWV arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişkinin varlığını göstermişlerdir. PWV'nin bağımlı değişken yaş, CD 144 + ve CD 31 + / 41- MP'nin bağımsız değişken olarak kullanıldığı çoklu doğrusal regresyon analizi sonucunda CD 144 + ve CD 31 + / 41- MP'nin PWV'yi etkileyen bağımsız değişkenler oldukları bildirilmiştir. Ayrıca hasta grubunun EMP düzeylerinin akım aracılı genişleme ile negatif, PWV ile pozitif ilişki gösterdiği saptanmıştır. Çalışmamızda hem karotid arter intima-media kalınlığı hem de PWV ile CD144 ve CD146+EMP sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki saptandı. Hasta ve prediyaliz grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde CD 144 +EMP sayısının her iki durumda da PWV'yi etkileyen bağımsız faktör olduğu

bulundu. Çalışmamızda CD144+EMP ile kan basınçları, PTH, CRP, yaş, hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki bulunurken, Hb, GFR ve albümin ile CD144+EMP arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki saptandı. İn vitro CD146+EMP ile yaş, kan basınçları ve CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edildi. Çalışmamızın sonuçları EMP ile PWV arasındaki ilişkisi açısından Amabile ve arkadaşlarının (10) sonuçlarına benzerdir. Bu konuda çocuk KBY olgularında benzer çalışma olmadığından karşılaştırma yapılamamaktadır. KBY'li hastalarda EMP düzeylerin yüksekliği ateroskleroz progresyonu üzerine patofizyolojik etkiye sahip olabilir. Üremik hastalarda EMP'nin artması üremik toksinlerin yükselmesinden kaynaklanabilir. EMP değerlerinin yükselmesi arteriyel yapıda değişikliğe yol açabilir (10). Bizim sonuçlarımız KBY'nin erken dönemlerinde üremik toksinlerle ilişkili olarak endotel hasarının başladığını, KVH risk faktörlerinin artması ile endotel fonksiyon bozukluğunun giderek belirgin hale geldiğini, EMP ile subklinik ateroskleroz ve arteriyel sertleşme arasında etiyolojik bağlantı olabileceğini ve EMP'nin subklinik ateroskleroz ve arteriyel sertleşme için güvenilir bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak; KBY'li çocuklarda karotid arter intima-media kalınlığı ve PWV sağlıklı kontrollere göre artmış olup, bu durum olgularımızda aterosklerozun ve arteriyel sertleşmenin varlığını göstermektedir. Ateroskleroz üzerine etkili en önemli risk faktörü ortalama kan basıncı yüksekliğidir. Arteriyel sertleşme üzerine ise CD 144+ EMP ve ortalama kan basıncı yüksekliği en etkili risk faktörleridir. Bu çalışmada EMP düzeylerinin diyaliz ve prediyaliz gruplarında artmış olduğunun gösterilmesi üremik çocuklarda endotel fonksiyon bozukluğunun varlığını ve bu bozukluğun KBY'nin erken dönemlerinde de olabileceğini göstermektedir. Biz endotelial disfonksiyon, arteriyel sertleşme ve aterosklerozdan oluşan üç

patofizyolojik sürecin birbiri ile iç içe geçmiş halkalar olduğunu ve endotelial disfonksiyonun özellikle arteriyel sertleşmenin erken bir bulgusu belki de ilk basamağı olabileceğini düşünüyoruz. KBY'li çocuklarda KVH risk faktörlerinin daha erken dönemde fark edilip tedavi edilmesi hem KBY'nin ilerlemesini yavaşlatacak hem de KVH mortalite ve morbiditesinin azalmasına yol açacaktır. Klinik pratikte EMP'nin belirteç olarak kullanılabilmesi için hem daha büyük hasta gruplarında çalışmaların yapılması hem de sağlıklı kişilerde ölçümler yapılarak normal aralığının belirlenmesi gereklidir.

SONUÇLAR

1. KBY'li çocuk olgularda karotid ateroskerozu ve arteriyel sertleşme mevcuttur.
2. Ateroskleroz ve arteriyel sertleşme ile KBY'li çocuklarda görülen kardiyovasküler hastalık risk faktörleri arasında çok yakın ilişki mevcuttur.
3. Aterosklerozu ve arteriyel sertleşmeyi etkileyen önemli değişkenlerden birinin hipertansiyon olması KBY'li çocuklarda kardiyovasküler hastalık ilişkili problemlerin önlenmesinde sıkı kan basıncı kontrolünün gerekliliğini vurgulamak açısından önemlidir.
4. Arteriyel sertleşmeyi etkileyen en önemli faktörün CD144+EMP olması endotel fonksiyon bozukluğunun arteriyel sertleşmede etkili olduğunu düşündürmektedir.
5. Hasta grubumuzda PWV ile kan basınçları ve karotid arter intima-media kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif ilişki tespit edilmesinden yola çıkarak aterosklerozun arteriyel sertleşmeyi veya arteriyel sertleşmenin aterosklerozu etkilediğini rahatlıkla söylenebilir. Biz bu iki faktörün birbiri ile iç içe olduğunu düşünmekteyiz.
6. Hasta grubumuzda böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde bile EMP sayısının kontrolden belirgin şekilde yüksek olması ve böbrek yetmezliğinin ciddiyeti ile artmış olması KBY'nin progresyonunda endotel fonksiyon bozukluğunun rolü olduğunu düşündürmektedir.
7. Hemodiyaliz hastalarında aterosklerozun ve arteriyel sertleşmenin daha belirgin olması ayrıca bu hastalarda EMP sayısının fazla olması çocuklarda

periton diyalizinin daha iyi endotel stabilizasyonu sağlayabileceğini akla getirmektedir.

8. Bizim sonuçlarımız KBY'nin erken dönemlerinde üremik toksinlerle ilişkili olarak endotel hasarının başladığını, KVH risk faktörlerinin artması ile endotel fonksiyon bozukluğunun giderek belirgin hale geldiğini, EMP ile subklinik ateroskleroz ve arteriyel sertleşme arasında etiolojik bağlantı olabileceğini ve EMP'nin subklinik ateroskleroz ve arteriyel sertleşme için güvenilir bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.
9. Klinik pratikte EMP'nin belirteç olarak kullanılabilmesi için hem daha büyük hasta gruplarında çalışmaların yapılması hem de sağlıklı kişilerde ölçümler yapılarak normal aralığının belirlenmesi gereklidir

KAYNAKLAR

1. Mitsnefes MM. Pediatric end-stage renal disease: Heart as a target. *J Pediatr* 2002;141:162-4.
2. The USRDS 1998 Annual Report. Causes of death. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(Suppl): 81-8.
3. The USRDS 2001 Annual Data Report. Pediatric ESRD. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(Suppl): 107-16.
4. Mitsnefes MM, Kimball TR, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, Daniels SR. Left ventricular mass and systolic performance in pediatric patients with chronic renal failure. *Circulation* 2003; 107:864-8.
5. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-9.
6. Van Horn L, Greenland P. Prevention of coronary artery disease is a pediatric problem. *JAMA* 1997; 278: 1779-80.
7. Kaysen GA. Role of inflammation and its treatment in ESRD patients. *Blood Purif* 2002; 20: 70-80.
8. Vita JA. Endothelial function and clinical outcome. *Heart* 2005; 91: 1278-9.

9. Dignat-Gorge F, Sampol J. Circulating endothelial cells in vascular disorders: new insights into and old concept. *Eur J Haematol* 2000; 65: 215-20.
10. Amabile N, Guerin A, Boddaert J, et al. Circulating Endothelial Microparticles Are Associated with Vascular Dysfunction in Patients with End-Stage Renal Failure. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16: 3381-88.
11. Baulanger CM, Scoazec A, Ebrahimian T, et al. Circulating endothelial microparticles from patients with myocardial infarction cause endothelial dysfunction. *Circulation* 2001; 104: 2649–52.
12. Preston RA, Jy W, Jimenez JJ, et al. Effects of severe hypertension on endothelial and platelet microparticles. *Hypertension* 2003;41:211-7.
13. Mizrachi LB, Jy W, Jimenez JJ, et al. High levels of circulating endothelial microparticles in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2003;145:962–70.
14. Mallat Z, Benamer H, Hugel B, et al. Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2000; 101:841-3.
15. Minager A, Jy W, Jimenez JJ, et al. Elevated plasma endothelial microparticles in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 56:1319-24.
16. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434-9.

17. Poyrazoğlu HM, Düşünsel R, Yikilmaz A, et al. Carotid artery thickness in children and young adults with end stage renal disease. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:109-16.
18. National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to know? Special report from the National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(Suppl 3):1–121.
19. Mitsnefes MM. Cardiovascular complications of pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2006 Nov 21; (Online, basımda).
20. Oh J, Wunsch R, Turzer M, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 2002; 106:100–10.
21. Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M, et al. Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children: a Dutch cohort study. *Kidney Int* 2002; 61:621–9.
22. McDonald SP, Craig JC; Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2004; 350:2654–62.
23. Parekh RS, Carrol CE, Wolfe RA, Port FK. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr* 2002; 141:191–7.
24. Türkiye 2005 yılı Ulusal Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi Raporu. http://www.tsn.org.tr/registry/Registry_2005_Tr_Eng.pdf

25. Tomson CRV. Cardiovascular disease in chronic renal failure. In: *Comprehensive Clinical Nephrology*. Johnson RJ, Feehally J (Eds). Mosby, Philadelphia 2003, pp 887-904.
26. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Suppl 3): S112-9.
27. Flynn JT. Cardiovascular disease in children with chronic renal failure. *Growth Hormone & IGF Research* 2006; 16: 84-90.
28. Fivush BA, Jabs K, Neu AM, et al. Chronic renal insufficiency in children and adolescent: the 1996 annual report of NAPRTCS. *Pediatr Nephrol* 1998; 12:328-37.
29. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men, *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 13-18.
30. Wingen A.M, Fabian-Bach C, Schaefer F, Mehls O. Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. *Lancet* 1997; 349: 1117–23.
31. Mitsnefes M, Ho PL, McEnery PT. Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *J Am Soc Nephrol.* 2003 ;14:2618-22.
32. Homma Y. Predictors of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2004;11:265-70.
33. Roberts MA, Hare DL, Ratnaike S, Ierino FL. Cardiovascular biomarkers in CKD: pathophysiology and implications for clinical management of cardiac disease. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48:341–60.

34. Wong CS, Mak RH. Chronic kidney disease. In: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP(eds), Clinical pediatric nephrology(2nd ed) McGraw-Hill Health , London, UK, 2006, pp. 339-52.
35. Poyrazoglu HM, Dusunsel R, Narin F, et al. Homocysteine and left ventricular hypertrophy in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 193-8.
36. Linder A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Eng J Med* 1974; 290: 697-701.
37. Akmal M, Massry S, Goldstein D, Fanti P, Weisz A, Defronze A. Role of parathyroid hormone in the glucose intolerance of chronic renal failure. *J Clin Invest* 1985;75: 1037-44.
38. Akmal M, Kasim S, Soliman A, Massry S. Excess parathyroid hormone adversely affects lipid metabolism in chronic renal failure. *Kidney Int* 1990; 37: 854-8.
39. Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001; 358:2113–7.
40. Parekh RS, Gidding SS. Cardiovascular complications in pediatric end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 125-31.
41. Matteucci MC, Wuhl E, Picca S, et al. ESCAPE Trial Group. Left ventricular geometry in children with mild to moderate chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:218–26.
42. Mitsnefes MM, Daniels SR, Schwartz SM, Khoury P, Strife CF. Changes in left ventricular mass in children and adolescents during chronic dialysis. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:318–23.

43. Ulinski T, Genty J, Viau C, Tillous-Borde I, Descheoux E. Reduction of left ventricular hypertrophy in children undergoing hemodialysis. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:1171–8.
44. Mitsnefes MM, Schwartz SM, Daniels SR, Kimball TR, Khoury P, Strife CF. Changes in left ventricular mass in children and adolescents after renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2001;5:279–84.
45. Johnstone LM, Jones CL, Grigg LE, Wilkinson JL, Walker RG, Powell HR. Left ventricular abnormalities in children, adolescents and young adults with renal disease. *Kidney Int* 1996; 50:998–1006.
46. Colan SD, Sanders SP, Ingelfinger JR, Harmon W. Left ventricular mechanics and contractile state in children and adolescents with end-stage renal disease: effect of dialysis and renal transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:1085–94.
47. Mitsnefes MM, Kimball TR, Border WL, et al. Impaired left ventricular diastolic function in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 2004;1461–6.
48. Bakkaloglu SA, Dursun I, Kaya A, et al. Digital Calciphylaxis progressing to amputation in a child on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Trop Paediat* 2007; 27:149-52.
49. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial Dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1983-92.
50. Schiffrin EL. A critical review of the role of endothelial factors in the pathogenesis of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38: 3–6.
51. Verma S, Anderson TJ: Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; 105: 546–9.

52. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:168-75.
53. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:631-8.
54. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990;323: 22–7.
55. Monnink SH, van Haelst PL, van Boven AJ, et al. Endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease: A comparison of three frequently reported tests. *J Investig Med* 2002;50:19–24.
56. Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S, et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: Role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation* 2002;106: 3073–8.
57. Bolton CH, Downs LG, Victory JG, et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: Roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1189–97.
58. Taddei S, Virdis A, Mattei P, et al. Defective arginine-nitric oxide pathway in offspring of essential hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94: 1298–303.
59. Koppenol WH, Moreno JJ, Pryor WA, Ischiropoulos H, Beckman JS. Peroxynitrite, a cloaked oxidant formed by nitric oxide and superoxide. *Chem Res Toxicol* 1992;5: 834-42.
60. Griending KK, FitzGerald GA: Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: Basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation* 2003;108: 1912–6.

61. Hamilton CA, Brosnan MJ, Al-Benna S, Berg G, Dominiczak AF: NAD(P)H Oxidase inhibition improves endothelial function in rat and human blood vessels. *Hypertension* 2002; 40: 755–62.
62. Du X, Matsumura T, Edelstein D, et al. Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells. *J Clin Invest* 2003; 112: 1049–57.
63. Xiao S, Wagner L, Schmidt RJ, Baylis C. Circulating endothelial nitric oxide synthase inhibitory factor in some patients with chronic renal disease. *Kidney Int* 2001; 59: 1466–72.
64. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Inflammation and atherosclerosis in end-stage renal disease. *Blood Purif* 2003; 21: 29-36.
65. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory function of the vascular endothelium. *New Engl J Med* 1990; 323: 27-31.
66. George FD, Sampol J, Lip G, Blann AD. Circulating endothelial cells: Realities and promises in vascular disorders. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2004; 33:495-99.
67. Piccin A, Murphy WG, Smith OP. Circulating microparticles: pathophysiology and clinical implications. *Blood Reviews* 2007;21:157-71.
68. Zwaal RF, Bevers EM. Platelet phospholipid asymmetry and its significance in hemostasis. *Subcell Biochem* 1983; 9 ; 299–34.
69. VanWijk MJ, VanBavel E, Sturk A, Nieuwland R. Microparticles in cardiovascular Diseases. *Cardiovascular Research* 2003; 59:277-87.
70. Pitney WR, Dacie JV. A simple method of studying the generation of thrombin in recalcified plasma. *J Clin Pathol* 1953; 6:9.

71. Fox JE, Austin CD, Boyles JK, Steffen PK. Role of the membrane skeleton in preventing the shedding of procoagulant-rich microvesicles from the platelet plasma membrane. *J Cell Biol* 1990;111: 483–93.
72. Diaz C, Schroit AJ. Role of translocases in the generation of phosphatidylserine asymmetry. *J Membr Biol* 1996;151: 1–9.
73. McLaughlin PJ, Gooch JT, Mannherz HG, Weeds AG. Structure of gelsolin segment 1-actin complex and the mechanism of filament severing. *Nature* 1993;364: 685–92.
74. Belezny Z, Zachowski A, Devaux PF, Navazo MP, Ott P. ATP-dependent aminophospholipid translocation in erythrocyte vesicles: stoichiometry of transport. *Biochemistry* 1993; 32: 3146–52.
75. Zwaal RF, Comfurius P, Bevers M. Mechanism and function of changes in membrane-phospholipid asymmetry in platelets and erythrocytes. *Biochem Soc Trans* 1993; 21: 248–53.
76. Baulanger CM, Amabile N, Tedgui A. Circulating microparticles A potential prognostic marker for atherosclerotic vascular disease. *Hypertension* 2006; 48:180-6.
77. Combes V, Simon AC, Grau GE, et al. In vitro generation of endothelial microparticles and possible prothrombotic activity in patients with lupus anticoagulant. *J Clin Invest.* 1999;104:93-102.
78. Patel KD, Zimmerman GA, Prescott SM, McIntyre TM. Novel leukocyte agonists are released by endothelial cells exposed to peroxide. *J Biol Chem* 1992; 267:15168-75.

79. Coleman ML, Sahai EA, Yeo M, et al. Membrane blebbing during apoptosis results from caspase-mediated activation of ROCK I. *Nat Cell Biol* 2001;3:339-45.
80. Berckmans RJ, Nieuwland R, Boing AN, et al. Cell-derived microparticles circulate in healthy humans and support low grade thrombin generation. *Thromb. Haemost* 2001;85: 639–46.
81. VanWijk MJ, Nieuwland R, Boer K, et al., Microparticle subpopulations are increased in pre-eclampsia: possible involvement in vascular dysfunction? *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 450–6.
82. Issekutz TB, Issekutz AC, Movat HZ. The in vivo quantitation and kinetics of monocyte migration into acute inflammatory tissue. *Am J Pathol* 1981;103: 47–55.
83. Barry OP, Pratico D, Savani RC, Fitzgerald GA. Modulation of monocyte-endothelial cell interactions by platelet microparticles. *J Clin Invest* 1998; 102:136–44.
84. Mesri M, Altieri AC. Endothelial cell activation by leukocyte microparticles. *J. Immunol* 1998; 161: 4382–7.
85. Faure V, Dou L, Sabatier F, et al. Elevation of circulating endothelial microparticles in patients with chronic renal failure. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 566-73.
86. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37:1236–1241.

87. Litwin M, Wuhl E, Jourdan C, et al. Altered morphologic properties of large arteries in children with chronic renal failure and after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005;16: 1494-1500.
88. Litwin M, Trelewicz J, Antoniewicz J, et al. Intima media thickness and arterial elasticity in hypertensive children: Controlled study. *Pediatr Nephrol* 2004; 20 :767 –74.
89. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: A prospective study. *Lancet* 2001; 358 : 1400 –4.
90. Jarvisalo MJ, Jartti L, Nantö-Salonen K, et al. Increased aortic intima-media thickness. A marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation* 2001;104 : 2943 –7.
91. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:554-66.
92. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37:1236-41.
93. Covic A, Mardare N, Gusbeth-Tatomir P, et al. Increased arterial stiffness in children on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:729-35.
94. Schiffrin EL. Vascular stiffening and arterial compliance. Implications for systolic blood pressure. *Am J Hypertens* 2004 ;17:39S-48S.
95. Avolio AP, Chen S, Wang R, Zhang C, Li M, O'Rourke MF. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation*. 1983;68:50–8.

96. Nichols WW, O'Rourke MF. Properties of the arterial wall. In: McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 3rd ed. London: Edward Arnold; 1990:77–114.
97. Lehmann ED, Gosling RG, Sonksen PH. Arterial wall compliance in diabetes. *Diabet Med* 1992;9:114–9.
98. Wada T, Kodaira K, Fujishiro K, et al. Correlation of ultrasound-measured common carotid artery stiffness with pathological findings. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1994;14:479–82.
99. London GM, Marchais SJ, Safar ME, et al. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int* 1990;37:137–42.
100. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1111–7.
101. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 571-90.
102. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;26:485-90.
103. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-406.
104. Jaffe EA, Nachman RL, Becker CG, Minick CR. Culture of human endothelial cells derived from umbilical veins. Identification by morphologic and immunologic criteria. *J Clin Invest* 1973 ;52:2745-56.

105. Amann K, Ritz E. Cardiac structure and function in renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996;5:102-6.
106. Portman RJ, Hawkins E, Verani R. Premature atherosclerosis in pediatric renal patients:report of Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Ped Res* 1991;29:349.
107. Querfeld U. Is atherosclerosis accelerated in young patients with end-stage renal disease? The contribution of paediatric nephrology. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:719-22.
108. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men—the Framingham Heart Study, *J Am Med Assoc* 2002; 287:1003–10.
109. Asmar R. Benefits of blood pressure reduction in elderly patients. *J Hypertens* 2003; 21: S25–S30.
110. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *J Am Med Assoc* 2003;290 :199–206.
111. Davidson KW, Pickering TG, Jonas BS. Cautionary note on the use of pulse pressure as a risk factor for coronary heart disease [response]. *Circulation* 2001; 104:128–129.
112. Kennedy R, Case C, Fathi R, Johnson D, Isbel N, Marwick TH. Does renal failure cause an atherosclerotic milieu in patients with end-stage renal disease? *Am J Med* 2001; 110: 198-204.
113. Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T, et al. High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int* 1995; 48: 820-6.

114. Shoji T, Emoto M, Tabata T, et al. Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 2002; 61: 2187-2192.
115. Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C. Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima-media thickness in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12: 2458-64.
116. Yamasaki Y, Kodama M, Nishizawa H, et al. Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects: predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease. *Diabetes Care* 2000; 23: 1310-5.
117. Wendelhag I, Wiklund O, Wikstrand J. Atherosclerotic changes in femoral and carotid arteries in familial hypercholesterolemia: ultrasonographic assessment of intima-media thickness and plaque occurrence. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1404-11.
118. Tonstad S, Joakimsen O, Stensland-Bugge E et al. Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with familial hypercholesterolemia and control subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996 ;16 :984-91.
119. Pauciullo P, Iannuzzi A, Sartorio R et al. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in hypercholesterolemic children. *Arterioscler Thromb* 1994 ;14:1075-9.
120. Peppas-Patrikiou M, Scordili M, Antoniou A, Giannaki M, Dracopoulou M, Dacou-Voutetakis C. Carotid atherosclerosis in adolescents and young adults with IDDM. Relation to urinary endothelin, albumin, free cortisol, and other factors. *Diabetes Care* 1998 ;21:1004-7.

121. Virkola K, Pesonen E, Akerblom HK, Siimes MA. Cholesterol and carotid artery wall in children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: a controlled study by ultrasound. *Acta Paediatr* 1997;86:1203-7.
122. Mitsnefes MM, Kimball TR, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, Daniels SR. Abnormal carotid artery structure and function in children and adolescents with successful renal transplantation. *Circulation* 2004;110:97-101.
123. Saygili A, Barutçu O, Cengiz N, et al. Carotid intima media thickness and left ventricular changes in children with end-stage renal disease. *Transplant Proc* 2002;34:2073-5.
124. Nakashima A, Yorioka N, Asakimori Y, et al. Different risk factors for the maximum and the mean carotid intima-media thickness in hemodialysis patients. *Intern Med* 2003;42:1095-9.
125. Briese S, Wiesner S, Will JC, et al. Arterial and cardiac disease in young adults with childhood-onset end-stage renal disease-impact of calcium and vitamin D therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1906-14.
126. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;55:1899-911.
127. Civilibal M, Caliskan S, Adaletli I, et al. Coronary artery calcifications in children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1426-33.
128. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Arterial stiffness in renal patients: an update. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:965-77
129. Wang MC, Tsai WC, Chen JY, Huang JJ. Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005 ;45:494-501.

130. Zoungas S, McGrath BP, Branley P, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Atherosclerosis and Folic Acid Supplementation Trial (ASFAST) in chronic renal failure: a multicenter, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1108-16.
131. Matsumae T, Abe Y, Murakami G, Ishihara M, Ueda K, Saito T. Determinants of arterial wall stiffness and peripheral artery occlusive disease in nondiabetic hemodialysis patients. *Hypertens Res* 2007; 30: 377-85.
132. Covic A, Haydar AA, Bhamra-Ariza P, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Aortic pulse wave velocity and arterial wave reflections predict the extent and severity of coronary artery disease in chronic kidney disease patients. *J Nephrol* 2005;18:388-96.
133. Takenaka T, Kobayashi K, Suzuki H. Pulse wave velocity as an indicator of arteriosclerosis in hemodialysis patients. *Atherosclerosis* 2004;176:405-9.
134. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Adda H, Pannier B. Inflammation, arteriosclerosis, and cardiovascular therapy in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2003;84: 88-93.
135. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam study. *Stroke* 2001;32:454–60.
136. Riley WA, Evans GW, Sharrett AR, Burke GL, Barnes RW. Variation of common carotid artery elasticity with intimal-medial thickness: the ARIC study: Atherosclerosis Risk in Communities. *Ultrasound Med Biol* 1997; 23:157–64.
137. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001;38:938-42.

138. Morris ST, McMurray JJ, Rodger RS, Jardine AG. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1194-2000.

Ek tablo 1. KBY grubunun demografik özellikleri

No	İsim	Primer hastalık	Yaş (yıl)	Tanı yaş (yıl)	Hastalık süresi (yıl)	Cins
1.	UF	Diabetes insipidus	20	16	4	E
2.	BHK	Nörojenik mesane	13	12	1	E
3.	MB	Obstruktif üropati	14	12	2	E
4.	YF	Bilinmiyor	15	9	6	K
5.	RŞ	Amiloidoz	14	12	2	E
6.	GA	Nekrotizan Glomerulonefrit	16	15,5	0,5	K
7.	ÖG	Nörojenik mesane	16	12	4	E
8.	YO	Bardet Beadle+ Obstruktif üropati	20	12,25	7,75	E
9.	KY	Bilateral renal hipoplazi	16	15,5	0,5	K
10.	SE	Nörojenik mesane	17	15	2	K
11.	AB	Obstruktif üropati	19	5,5	13,5	K
12.	GÇ	Bilinmiyor	15	9	6	K
13.	ZD	Reflü nefropatisi	16	15,5	0,5	K
14.	MK	Kistik hastalık	16	14	2	K
15.	AC	Obstruktif üropati	9	3	6	E
16.	RŞ	Amiloidoz	13	12	1	E
17.	SK	Obstruktif üropati	9	1	8	E
18.	SK	Bilinmiyor	11	10	1	E
19.	NK	FJN	18	7,6	10,4	K
20.	ZA	Nörojenik mesane	11	1	10	K
21.	DT	TIN	14	12	2	K
22.	AŞ	Obstruktif üropati	13	12,5	0,5	E
23.	ADT	Obstruktif üropati	16	1,3	14,7	E
24.	ZT	Reflü nefropatisi	20	13	7	K
25.	BS	Obstruktif üropati	6	1	5	E
26.	AD	Amiloidoz	19	13,25	5,75	E
27.	İK	Sistinozis	10	5	5	E
28.	ÇS	Reflü nefropatisi	12	5,25	6,75	E
29.	SK	Reflü nefropatisi	18	9,25	8,75	K
30.	ÜÜ	Meningomyelose	10	8,5	1,5	K
31.	AV	Reflü nefropatisi	11	6	5	E
32.	VD	Kistik hastalık	17	12,25	4,75	E
33.	HG	Alport sendromu	16	13	3	E
34.	ÇÇ	PAN	16	12,5	3,5	K
35.	FB	Amiloidoz	20	12	8	K
36.	HK	Bilinmiyor	9	2	7	K
37.	TA	Obstruktif üropati	17	5,5	11,5	E
38.	AE	Nörojenik mesane	16	15	1	E
39.	AK	MLH+ Reflü nefropatisi	8	6	2	E
40.	GK	Obstruktif üropati	10	9,5	0,5	K
41.	İK	Obstruktif üropati	18	12	6	E
42.	YE	Obstruktif üropati	11	10,5	0,5	E
43.	DT	Reflü nefropatisi	9	8	1	K
44.	AK	Bardet Beadle + Reflü nefropatisi	15	14,25	0,75	E
45.	BK	Hiperoksalüri	12	11	1	K
46.	EE	Obstruktif üropati	12	11	1	E
47.	FÖ	Obstruktif üropati	2,5	0,16	2,34	E
48.	ŞÖ	RTA	14	2	12	K
49.	MT	Obstruktif üropati	10	8	2	E
50.	RÖ	Bilinmiyor	14	11,5	2,5	K
51.	YS	Sistinozis	5	3	2	E
52.	YD	Bilinmiyor	15	15,5	1	E
53.	MAD	Nörojenik mesane	12	8	4	E
54.	CD	Obstruktif üropati	2	0,08	1,92	E

Ek tablo 1 devam. KBY grubunun demografik özellikleri

55.	HA	Bilinmiyor	6	3	3	K
56.	DE	JNF(Senior Loken)	14	13,5	0,5	E
57.	HÇ	Obstruktif üropati	11	6	5	E
58.	ABY	Reflü nefropatisi	4,5	2	2,5	K
59.	MMG	Obstruktif üropati	6	5	1	E
60.	HT	Obstruktif üropati	9	6	3	E
61.	AGC	Sistinozis	5,5	0,33	5,17	K
62.	CA	Nörojenik mesane	16	15	1	E
63.	MT	Diyabetik nefropati	20	18	2	E
64.	ME	Kistik hastalık	2,5	0,58	1,92	E
65.	MT	Unilateral.renal agenezi	16	15	1	E
66.	GY	Fanconi sendromu	17	16	1	E
67.	SK	Nörojenik mesane	15	11,5	3,5	K
68.	MA	Nefrolitiazis	12	11,5	0,5	E
69.	EE	Reflü nefropatisi	14	13	1	K
70.	MY	Obstruktif üropati	2,5	1,5	1	E

Ek tablo II. Kontrol grubunun demografik özellikleri

No	İsim	Yaş (yıl)	Cins
1	GA	10	K
2	SD	8	K
3	LÖ	11	E
4	AG	10	E
5	HKE	6	K
6	FIK	8	K
7	NDY	13	K
8	AEG	17	E
9	EI	12	E
10	ZB	10	K
11	HY	12	K
12	AK	11	E
13	AE	9	E
14	AA	11	E
15	İK	10	E
16	ÜT	20	E
17	MAT	20	E
18	SA	21	E

Ek tablo III. KBY grubunun antropometrik ve kan basıncı ölçüm sonuçları

No	Ağırlık (kg)	BOY (cm)	VKİ (kg/m ²)	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)	OKB (mmHg)
1	50	165	18,37	100	60	73
2	20	120	13,89	110	70	83
3	30,7	135	16,84	150	110	123
4	34	147	15,73	190	120	143
5	30	140	15,31	140	110	120
6	37	144	17,84	140	90	106
7	35	140	17,86	120	80	93
8	50	158	20,03	160	100	120
9	50	152	21,64	140	100	113
10	34,5	126	21,73	120	90	100
11	37,5	149	16,89	110	70	83
12	23	124	14,96	130	80	97
13	51	150	22,67	120	80	93
14	35	145	16,65	120	80	93
15	18	107	15,72	100	60	73
16	29	140	14,8	120	80	93
17	22,5	112	17,94	100	60	73
18	23	121	15,71	110	70	83
19	39,5	141	19,87	110	80	90
20	22	110	18,18	100	60	73
21	44	156	18,08	100	70	80
22	37	141	18,61	120	80	93
23	46	156	18,9	130	90	103
24	53	159	20,96	110	70	83
25	18,8	105,5	16,89	100	60	73
26	30	144	14,47	90	60	70
27	21	115	15,88	90	50	63
28	78	140	39,80	130	80	97
29	41	151	17,98	120	90	100
30	19,5	100	19,5	100	60	73
31	37	143	18,09	100	60	73
32	55	154	23,19	120	80	93
33	52	158	20,83	100	60	73
34	50	157	20,28	120	80	93
35	39	151	17,10	120	80	93
36	20,5	117	14,98	80	60	67
37	56,8	164	21,12	140	80	100
38	45	160	17,58	120	80	93
39	20,8	113,5	16,15	100	60	73
40	26,5	118	19,03	100	60	73
41	58,5	166,5	21,1	120	80	93
42	23	122	15,45	100	65	77
43	22,2	113	17,39	90	60	70
44	71	158	28,44	120	80	93
45	50	154	21,08	100	60	73
46	34	146	15,95	110	70	83
47	9,3	79	14,9	110	70	83

Ek tablo III devam. KBY grubunun antropometrik ve kan basıncı ölçüm sonuçları

No	Ağırlık (kg)	BOY (cm)	VKİ (kg/m ²)	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)	OKB (mmHg)
48	29	142	14,38	100	60	73
49	26,5	132	15,21	100	60	73
50	38	150	16,89	100	50	67
51	11,8	82,5	17,34	90	70	77
52	47	150	20,89	115	70	85
53	32	143	15,65	100	60	73
54	12,5	85	17,3	110	50	70
55	14,3	90	17,65	85	40	55
56	40	155	16,65	105	75	85
57	25,5	127	15,81	100	60	73
58	12,5	90	15,43	80	40	53
59	23,7	118	17,02	100	60	73
60	21	112	16,74	90	60	70
61	12,5	89	15,78	90	60	70
62	22,5	140	11,48	110	70	83
63	57	161	21,99	145	90	108
64	11,4	85,5	15,59	100	60	73
65	40	155	16,65	90	60	70
66	38,8	150	17,24	80	40	53
67	43	133	24,31	110	60	76
68	30	137	15,98	100	60	73
69	55	152	23,81	90	60	70
70	10,5	83,5	15,06	80	60	67

Ek tablo IV. Kontrol grubunun antropometrik ve kan basıncı ölçüm sonuçları

No	Ağırlık (kg)	BOY (cm)	VKİ (kg/m ²)	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)	OKB (mmHg)
1	25,5	130	15,09	100	75	83
2	24	126	15,12	85	65	72
3	30	145	14,27	110	80	90
4	32,8	133,5	18,4	100	70	80
5	21,2	114	16,31	85	60	68
6	24,5	125	15,68	110	70	83
7	47,5	149	21,4	110	80	90
8	69	175	22,53	110	90	97
9	51	154	21,50	110	80	90
10	36	140	18,37	110	75	87
11	39	148	17,8	90	70	77
12	40	136	21,63	115	80	92
13	29	132	16,64	105	70	82
14	40	145	19,02	105	70	82
15	26	130	15,38	90	65	73
16	66	169	23,11	100	80	87
17	70	176	22,6	110	80	90
18	66	160	25,78	110	80	90

Ek tablo V. KBY grubunun kalsiyum-fosfor metabolizması değişkenlerinin değerleri

No	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Ca x P	ALP (U/l)	PTH (pg/ml)
1	7,5	6,4	48	319,2	224,42
2	9,4	3,4	31,96	190	13,4
3	8,9	6,2	55,18	305	94,86
4	8,9	4,4	39,16	294	732,37
5	9,2	2,9	26,68	124	27,96
6	8,6	6,1	52,46	55	6,81
7	8,9	5,2	46,28	200	668
8	9,8	6,4	62,72	268	32
9	9,8	3,8	37,24	143	104,44
10	9,1	4,8	43,68	233	274
11	9,2	3,2	29,44	550	992
12	10	4,1	41	130	72,86
13	8,4	5,8	48,72	198	74,39
14	9,4	2,2	20,68	204	15
15	9,4	4,6	43,24	282	57,5
16	8,1	5	40,5	188	56,67
17	9,9	4,3	42,57	302	52
18	8,7	5,3	46,11	168	116,62
19	9,3	5,2	48,36	197	5,6
20	9,6	3,4	32,64	612	57
21	9,1	5,1	46,41	289	286
22	8,8	5,6	49,28	579	131
23	8,8	6,5	57,2	526	329,1
24	10	5,6	56	575	432,3
25	8,2	3,6	29,52	341	315
26	6,2	4,3	26,66	829	336,23
27	7,9	4,8	37,92	664	577
28	9,2	6,1	56,12	196	94
29	9	4,1	36,9	224	44,36
30	9,6	4,3	41,28	165	11,76
31	9,8	4,2	41,16	279	10
32	9,6	6,4	61,44	99	157
33	8,8	5,4	47,52	87	36
34	6,8	4,8	32,64	341	141
35	7,5	6,5	48,75	173	115
36	8,5	6,4	54,4	275	60,34
37	8,8	7,2	63,36	160	468,1
38	9,3	5	46,5	128	25
39	9,5	5,1	48,45	208	20,47
40	8,5	7,9	67,15	194	219,35
41	9,2	4,5	41,4	106	16,77
42	9,4	6	56,4	136	55,4
43	9,5	4,3	40,85	306	18,54
44	9,6	4,2	40,32	380	32,86

Ek tablo V devam. KBY grubunun kalsiyum-fosfor metabolizması değişkenlerinin değerleri

No	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Ca x P	ALP (U/I)	PTH (pg/ml)
45	9,9	3,8	37,62	132	15,06
46	9,4	6,1	57,34	160	23
47	9,8	5	49	739	318,56
48	10,2	5	51	615	295
49	9,6	4,5	43,2	183	14,9
50	9,8	6,4	62,72	472	43
51	10	4,9	49	183	17,24
52	9,8	4,2	41,16	50	13
53	10	4,4	44	430	7,3
54	10,1	5,7	57,57	220	20
55	8,3	7,1	58,93	578	147,97
56	7,7	4,7	36,19	418	196
57	9,7	4,6	44,62	178	40,66
58	8,9	4,3	38,27	373	208,6
59	9,5	5,3	50,35	181	18
60	9,4	4,8	45,12	162	22,53
61	9,4	4,3	40,42	397	101,64
62	8,7	4,4	38,28	110	20
63	9,1	4,5	40,95	146	17,12
64	10,4	5,8	60,32	196	118,54
65	8,6	4,9	42,14	297	43,9
66	9,1	3,6	32,76	235	7,62
67	9,7	4,7	45,59	140	68,28
68	9,1	5,2	47,32	169	17
69	9,6	4,7	45,12	155	108,39
70	9,6	4,9	47,04	176	6,68

Ek tablo VI. KBY grubunda hemoglobin, albümin,GFR, BUN ve kreatinin değerleri

No	Hemoglobin (g/dl)	Albümin (g/dl)	BUN (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	GFR (ml/dk/1.73m ²)
1	9,8	4	132	7,1	16,26
2	8,1	3,6	66	4,7	17,86
3	12,5	4,6	55,5	6,8	13,89
4	8,9	2,5	100	10	8,09
5	10,1	2	53	5,4	18,13
6	12,9	2,6	60	7,4	10,7
7	12,8	3,1	49	3,7	26,47
8	8,1	3,5	56	8,3	13,31
9	10,6	4,4	58,4	9	9,29
10	13	4,6	65	5,5	12,6
11	8,8	4,3	64	9,6	8,54
12	8,3	4	52	7	9,74
13	8,2	3,5	38	7	11,79
14	8	2,8	43,8	6,4	12,46
15	9,4	2,5	66	5,3	11,1
16	9	2,4	63	10,2	9,6
17	13	3,6	40	4,1	15,02
18	11,8	2,6	109	7,9	8,42
19	10,2	3,3	40,9	8,5	9,12
20	10	2,7	48	6,6	9,17
21	13	3,2	30	7,2	11,92
22	11,1	3,8	56	6,1	16,16
23	9,1	3,6	55	11,6	9,41
24	7,8	3,8	62	13,6	6,43
25	9,9	2,9	58	5	11,61
26	7,1	2,1	59	7	14,38
27	8,6	2,8	80	6,4	9,88
28	12,1	2,9	62	9,9	7,78
29	10,1	3	30	7,6	10,93
30	11,6	3,4	41,8	3	18,33
31	12,5	4	30	3,6	21,85
32	11,6	3,7	43	10,1	10,67
33	12,8	4	44	4,8	23,02
34	10,1	3,3	47,9	10,4	8,3
35	10,1	3,4	70	12,8	6,49
36	10,1	3,4	46	4,3	14,97
37	9,5	2,8	60	13	8,82
38	12,6	4,6	52	3,1	37,37
39	9,3	4,2	34,9	1,5	41,62
40	11,1	3,6	64	3,5	18,54
41	12	4,1	47	4,4	26,47
42	10,9	4,1	52,5	3,1	21,65
43	11,9	4	54	3,7	16,8
44	13,4	4,5	21	1,9	57,82

Ek tablo VI devam. KBY grubunda hemoglobin, albümin,GFR, BUN ve kreatinin değerleri

No	Hemoglobin (g/dl)	Albümin (g/dl)	BUN (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	GFR (ml/dk/1.73m ²)
45	13,2	4,7	28	2,1	40,33
46	10,8	3,6	43	1,7	47,24
47	13	3,9	46	1,4	31,04
48	13	4,1	59	5,9	13,24
49	11,2	4,4	21	1,3	55,85
50	12	4,5	89	4,4	18,75
51	13	3,6	52	2	22,69
52	14,7	5,5	55	2,7	38,87
53	13	4,5	38	2,6	30,25
54	12,5	3,9	13	1	46,75
55	9,1	4,1	210	8,6	5,76
56	11,2	4	28	4,1	26,44
57	12,1	4,3	39,7	2,6	26,87
58	12,2	4,7	54	2,7	18,33
59	12	4,3	35	1,4	46,36
60	12,5	4,2	39	2	30,8
61	9,7	4	21,4	1,8	27,19
62	11	3,5	40	1,6	59,85
63	9,6	2	29,9	2,8	40,23
64	13,4	3,5	40	1,3	36,17
65	10,7	3	43,2	3,3	32,85
66	13,4	4,6	20	1,9	55,23
67	10,9	4	42	3,2	22,86
68	12,5	3,8	72	3	25,12
69	12	4,2	64	5,3	15,77
70	12	4	76	2,5	18,37

Ek tablo VII. KBY grubunun lipit ve lipoprotein(a) ölçüm değerleri

No	Total kolesterol (mg/dl)	HDL-kolesterol (mg/dl)	LDL-kolesterol (mg/dl)	Trigliserid (mg/dl)	Lp(a) (g/L)
1	179	33,6	119,2	131	0,31
2	161	58,1	77,7	126	0,10
3	111	31	52	31	0,82
4	168	21,7	99,7	233	0,40
5	129	25	120	96	0,22
6	244	71	144	144	0,67
7	142	26	31,2	93	1,03
8	227	43	104	276	0,10
9	154	30	96,6	137	0,10
10	178	37	125,9	78	0,12
11	96	36	43	82	0,12
12	138	29,8	87,2	105	0,10
13	155	31	90,8	166	0,71
14	159	27,3	96,1	158	0,48
15	136	36	78,8	106	0,10
16	84	26	46,6	57	0,34
17	183	60	107,8	76	0,10
18	142	30	78,8	166	0,42
19	162	33	109,8	96	1,12
20	279	44	120	265	1,37
21	139	43	82,7	56	0,15
22	195	70	132	154	0,10
23	121	34	89	104	0,48
24	169	36	120	189	0,36
25	183	64	110,2	44	0,44
26	129	29,4	73,4	131	0,65
27	146	60	71,4	73	0,25
28	123	52	48,2	82	0,39
29	130	29	89,6	76	0,10
30	221	40	89	206	0,58
31	160	60	100	138	0,18
32	146	28	102	76	0,25
33	163	28	107	140	0,11
34	187	36	135,6	77	0,20
35	186	35	124,4	133	0,98
36	248	37	171	196	0,10
37	165	30	121,6	67	0,86
38	139	45	82,8	51	0,10
39	130	30	79	105	0,50
40	148	29,4	91,4	136	0,10
41	109	20	72,59	82	0,10
42	120	41	49,2	149	0,17
43	145	47	88,6	47	0,10
44	203	25	113	325	0,25

Ek tablo VII devam. KBY grubunun lipit ve lipoprotein (a) ölçüm değerleri

No	Total kolesterol (mg/dl)	HDL-kolesterol (mg/dl)	LDL-kolesterol (mg/dl)	Trigliserid (mg/dl)	Lp(a) (g/L)
45	96	39	50,4	33	0,39
46	126	25	41,59	297	0,38
47	119	45,7	53	101	0,10
48	105	48,7	119,3	189	0,40
49	158	51	84,4	113	0,10
50	216	38	167,2	104	0,15
51	274	34	110	215	1,04
52	124	30	82,8	56	0,10
53	56	56	110	177	0,35
54	132	24	68,8	196	0,28
55	240	36	117	435	0,10
56	131	27	82,6	107	0,42
57	197	56	101,4	73	0,12
58	111	25	63,6	112	0,10
59	193	57	129,2	34	0,30
60	124	62	90	77	0,19
61	184	59	100	123	0,37
62	146	34,3	52,9	294	0,18
63	150	31	89,4	148	0,62
64	112	60	84	80	0,10
65	158	31	104,2	114	0,41
66	124	54	65,4	23	0,10
67	201	60	90	81	0,10
68	131	33,6	82,9	71	0,80
69	161	24	108	144	0,27
70	129	46	110	149	0,10

Ek tablo VIII. Kontrol grubunun Lp(a) ölçüm sonuçları

No	Lpa (g/L)
1	0,21
2	0,10
3	0,10
4	0,10
5	0,10
6	0,20
7	0,10
8	0,10
9	0,15
10	0,12
11	0,10
12	0,15
13	0,30
14	0,10
15	0,10
16	0,10
17	0,10
18	0,10

Ek tablo IX. KBY grubunun CD 144, CD146, PWV ve KAIMK değerleri

No	CD 144	CD 146	PWV	KAIMK
1	5814	591	10,71	0,58
2	742	823	4,64	0,58
3	1452	1405	12,5	0,60
4	11418	678	13,64	0,60
5	1809	886	12,5	0,65
6	2191	1607	11,92	0,68
7	11685	2964	14	0,56
8	1259	1043	10,31	0,58
9	11113	1931	18,75	0,74
10	1220	552	5,83	0,56
11	3171	1041	14	0,58
12	1430	948	12,5	0,57
13	1736	327	10,71	0,58
14	2245	484	6,48	0,51
15	1118	755	9,38	0,50
16	1022	390	9,38	0,60
17	965	356	7,5	0,54
18	1018	609	11,5	0,50
19	1209	672	10,36	0,79
20	4564	296	6,94	0,54
21	926	1106	7,5	0,58
22	745	526	6,7	0,48
23	738	530	7,89	0,56
24	2688	635	8,33	0,60
25	3657	237	10	0,48
26	593	679	8,75	0,50
27	3475	834	13,06	0,46
28	1505	553	6,59	0,58
29	2075	599	7,5	0,62
30	980	310	6,88	0,52
31	310	1734	5,38	0,54
32	5827	386	7,69	0,60
33	682	268	8,13	0,54
34	1574	2538	8,61	0,60
35	1139	1296	6,82	0,52
36	727	311	7,19	0,48
37	772	600	7,73	0,60
38	191	997	6,94	0,58
39	252	526	5,11	0,48
40	3451	386	5,1	0,54
41	445	287	7,92	0,52
42	533	354	6	0,48
43	904	455	9,17	0,50
44	324	290	6,25	0,56
45	177	1307	7	0,46
46	323	667	6,94	0,48
47	366	573	6,43	0,46
48	1822	492	10,63	0,50
49	371	213	7,08	0,44

Ek tablo IX devam. KBY grubunun CD 144, CD146, PWV ve KAİMK değerleri

No	CD 144	CD 146	PWV	KAİMK
50	446	398	6,94	0,50
51	491	434	6,79	0,40
52	397	405	7,22	0,51
53	335	927	5,52	0,50
54	72	755	8,25	0,44
55	7089	380	6,61	0,46
56	585	286	13	0,50
57	572	243	6,36	0,49
58	5882	520	8,75	0,45
59	65	755	6,88	0,50
60	312	844	9,17	0,50
61	903	234	6,43	0,48
62	184	426	3,93	0,52
63	14189	1495	15	0,68
64	297	585	8,25	0,48
65	257	802	8,13	0,50
66	360	123	10,18	0,48
67	662	460	11,88	0,50
68	982	150	7,34	0,49
69	678	402	6,25	0,50
70	484	527	6,46	0,44

Ek tablo X. Kontrol grubunun CD 144, CD146, PWV ve KAİMK değerleri

No	CD 144	CD 146	PWV	KAİMK
1	307	315	7,86	0,40
2	295	215	4,77	0,35
3	207	442	7,50	0,44
4	221	91	5,23	0,40
5	362	207	6,41	0,36
6	20	347	5,79	0,40
7	321	437	6,86	0,42
8	139	513	5,58	0,46
9	210	267	8,21	0,40
10	160	874	4,17	0,42
11	6	105	5,45	0,40
12	160	453	6,05	0,38
13	211	243	6,67	0,40
14	282	102	6,94	0,42
15	145	105	6,39	0,42
16	307	406	3,83	0,44
17	84	170	6,25	0,46
18	88	1110	9,29	0,45

TEZ ONAY SAYFASI

TC,
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. İsmail Dursun'a ait " Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda ateroskleroz ve arter sertliği ile endotel mikropartikül düzeyleri arasındaki ilişkinin in vivo ve in vitro araştırılması" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 28.12.2007

İmza

Başkan Prof. Dr. Ruhan DÜŞÜNSEL..... İmza

Üye Prof. Dr. Türkan PATIROĞLU..... İmza

Üye Prof. Dr. Zübeyde GÜNDÜZ..... İmza

Üye Prof. Dr. Mustafa KÖÇÜKAYDIN..... İmza

Üye Doç. Dr. M. Hakan POYRAZOĞLU (Danışman)..... İmza