

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

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ
OLAN ÇOCUKLARDA
SOL VENTRİKÜL KİTLE İNDEKSİNİN
KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ
VE VÜCUT YAĞ DAĞILIMI İLE İLİŞKİSİ**

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

9-99293

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Enver HASANOĞLU

NEFROLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Ruhan DÜŞÜNSEL
Kayseri-2000

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kardiyak problemler	3
Kardiyak değerlendirme yöntemleri	4
Klinik belirtiler	4
Kardiyak fonksiyon	6
Kalbin yapısal bozuklukları	8
• Sol ventrikül hipertrofisi	8
KBY'de kardiyak fonksiyon ve yapıyı etkileyen faktörler	9
• Hipervolemi	9
• Hipertansiyon	10
• Anemi	10
• Arteriovenöz fistüller	11
• Üremik toksinler	11
• Sekonder hiperparatiroidizm	11
• Hiperlipidemi	14
Normal lipid metabolizması	14
• Apoproteinler	14
• Lipoproteinler	15
Üremik dislipidemi	18
Diyalizin üremik dislipidemi üzerine etkisi	19
KBY'de dislipideminin sonuçları	20
Hiperhomosisteinemi	21
• Normal homosistein metabolizması	21
• Homosistein ve aterosklerozis	22
• Homosistein ve kronik böbrek yetmezliği	24
• Homosistein ve B vitaminleri arasındaki ilişki	25
• Hiperhomosisteinemi tedavisi	26

Malnütrisyon	27
• KBY'li hastalarda nütrisyon durumunun değerlendirilmesi	29
• Dual-energy x-ray absorbtometry	30
Vücut yağ dağılımı ve kardiyovasküler risk	32
Hiperinsülinizm	32
Leptin	33
KBY ve leptin	36
HASTALAR VE METOTLAR	38
BULGULAR	44
TARTIŞMA	60
SONUÇLAR	71
ÖZET	74
SUMMARY	76
TEŞEKKÜR	78
KAYNAKLAR	79
EK TABLOLAR	92

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

		Sayfa No
Tablo I	KBY'li hastalarda ekokardiyografik ve Doppler ultrasonografik değerlendirme	5
Tablo II	SDBY'de kardiyak fonksiyon anormallikleri	7
Tablo III	KBY'de kalp fonksiyon ve yapısını etkileyen faktörler	12
Tablo IV	Başlıca apoproteinler ve özellikleri	15
Tablo V	Plazma lipoproteinlerinin sınıflandırma özellikleri ve bileşimleri	16
Tablo VI	Üremik hastalarda lipoprotein anormallikleri	19
Tablo VII	KBY, HD ve PD'de lipoprotein profilleri	20
Tablo VIII	Hiperhomosisteinemi nedenleri	22
Tablo IX	Homosisteine bağlı aterotrombozisin mekanizmaları	24
Tablo X	Nütrisyonel değerlendirme	31
Tablo XI	Leptin ekspresyonunu indükleyen ve baskılayan maddeler	36
Tablo XII	Çalışma gruplarının klinik karakteristik özellikleri	44
Tablo XIII	Gruplar arası antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması	45
Tablo XIV	Grupların sistolik ve diyastolik kan basınçları, SVKİ ve bazı parametrelerin karşılaştırılması	46
Tablo XV	Grupların serum lipid profili, leptin ve ilgili faktörlerin karşılaştırılması	48
Tablo XVI	Grupların serum Hcy ve ilgili faktörlerinin düzeylerinin karşılaştırılması	49
Tablo XVII	Grupların vücut yağ ve yağsız kitle dağılımının karşılaştırılması	49
Tablo XVIII	Çalışma gruplarında SVKİ ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişki	50
Tablo XIX	Çalışma gruplarında sistolik ve diyastolik KB'ları, bazı biyokimyasal parametreler ve kreatinin klirensi ile SVKİ arasındaki ilişki	51
Tablo XX	Çalışma gruplarında lipid profili, leptin ve ilgili faktörleri ile SVKİ arasındaki ilişki	52
Tablo XXI	Çalışma gruplarında serum Hcy düzeyleri ile ilgili faktörlerin SVKİ ile arasındaki ilişki	52
Tablo XXII	Çalışma gruplarında vücut yağ ve yağsız kitle dağılımı ile SVKİ arasındaki ilişki	53
Tablo XXIII	Çalışma gruplarında leptinle insülin, BMI ve total yağ kitlesi arasındaki ilişki	54

Tablo XXIV	Serum Hcy düzeyi ile bazı parametreler arasındaki ilişki	55
Tablo XXV	Total vücut yağ kitlesi ile trigliserit, HDL, insülin, sistolik KB ve SVKİ arasındaki ilişki	56
Tablo XXVI	Vücut ağırlığı ile trigliserit ve HDL arasındaki ilişki	56
Tablo XXVII	İnsülinle kan basıncı arasındaki ilişki	57
Tablo XXVIII	Diyaliz grubunda çalışma parametreleri açısından cinslerin karşılaştırılması	57
Tablo XXIX	Konservatif tedavi alan grupta çalışma parametreleri açısından cinslerin karşılaştırılması	58
Tablo XXX	Hasta (Diyaliz + konservatif tedavi alan) grubunda çalışma parametreleri açısından cinslerin karşılaştırılması	58
Tablo XXXI	Hasta (Diyaliz + konservatif tedavi alan) grubunda risk faktörleri ile SVKİ arasındaki lineer regresyon analiz ilişkisi	59
Ek tablo I	Diyaliz hastalarının genel özellikleri	92
Ek tablo II	Konservatif tedavi alan hastaların genel özellikleri	92
Ek tablo III	Vakaların SVKİ değerleri	93
Ek tablo IV	Diyaliz grubunun kan basıncı ve antropometrik ölçümleri	94
Ek tablo V	Konservatif tedavi ile takip edilen KBY'li hasta grubunun kan basıncı ve antropometrik ölçümleri	95
Ek tablo VI	Kontrol grubunun yaş, cins, kan basıncı, antropometrik ölçümleri ve kreatinin klirensi	96
Ek tablo VII	Diyaliz grubunda çalışılan serum parametrelerinin sonuçları	97
Ek tablo VIII	Konservatif tedavi ile takip edilen KBY'li hasta grubunda çalışılan serum parametrelerinin sonuçları	98
Ek tablo IX	Kontrol grubunda çalışılan serum parametrelerinin sonuçları	99
Ek tablo X	Diyaliz grubunda vücudun çeşitli kısımlarının yağ kitlesi ve yağ oranı sonuçları	100
Ek tablo XI	Konservatif tedavi ile takip edilen KBY'li hasta grubunda vücudun çeşitli kısımlarının yağ kitlesi ve yağ oranı sonuçları	101
Ek tablo XII	Kontrol grubunda vücudun çeşitli kısımlarının yağ kitlesi ve yağ oranı sonuçları	102
Ek tablo XIII	Diyaliz grubunda vücudun çeşitli kısımlarının yağsız kitle sonuçları	103
Ek tablo XIV	Konservatif tedavi ile takip edilen KBY'li hasta grubunda vücudun çeşitli kısımlarının yağsız kitle sonuçları	104
Ek tablo XV	Kontrol grubunda vücudun çeşitli kısımlarının yağsız kitle sonuçları	105

Şekil 1	KBY’de patojenik faktörler, hemodinamik değişiklikler, yapısal değişiklikler ile kardiyak hastalığın klinik belirtileri arasındaki ilişkiler	13
Şekil 2	Kronik üremide kalp hastalığı, malnütrisyon ve ölüm arasındaki ilişkiler	29
Şekil 3	Leptinin rol oynadığı sinyal oluşum basamaklarının şematik modeli	34
Şekil 4	Farelerde ve insanda leptin direnci	35



KISALTMALAR

KVH	: Kardiyovasküler hastalık
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
HD	: Hemodiyaliz
PD	: Periton diyalizi
KAH	: Koroner arter hastalığı
HDS	: Hücre dışı sıvı
EDTA	: Avrupa Diyaliz Transplantasyon Birliği
PTH	: Parathormon
Apo A	: Apoprotein A
Apo B	: Apoprotein B
LCAT	: Lesitin kolesterol açıl transferaz
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
IDL	: Ara dansiteli lipoprotein
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
Lp (a)	: Lipoprotein (a)
LPL	: Lipoprotein lipaz
CETP	: Kolesterol ester transfer protein
HTGL	: Hepatik trigliserid lipaz
VLDL-C	: VLDL kolesterol
HDL-C	: HDL kolesterol
LDL-C	: LDL kolesterol
Hcy	: Homosistein
SAM	: S-adenozil metionin

NO	: Nitrik oksit
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
DEXA	: Dual enerji x-ray absorpsiometri
PCR _n	: Normalleştirilmiş protein katabolik hızı
BMC	: Vücut kemik mineral içeriği
FTM	: Yağ dokusu kitlesi
LTM	: Yağsız doku kitlesi
MSS	: Merkezi sinir sistemi
GH	: Büyüme hormonu
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
BMI	: Vücut kitle indeksi
rHuEPO	: Rekombinan insan eritropoetini
SVKI	: Sol ventrikül kitle indeksi

GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Kronik böbrek yetmezlikli (KBY) hastalarda KVH sıklıkla SDBY'den önce başlamakta ve iyi tanımlanmış risk faktörleri ile birlikte olmaktadır. Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda KVH gelişme riski genel popülasyondan çok daha yüksektir. Hemodiyaliz (HD) ve periton diyalizi (PD) ile tedavi edilen hastalarda koroner arter hastalığı (KAH) prevalansı yaklaşık % 40, sol ventrikül hipertrofisi prevalansı ise yaklaşık % 75'tir. HD ve PD hastalarında 1995 yılında KVH nedeniyle total ölümlerin yaklaşık 16.000 olduğu bildirilmiştir. Diğer taraftan HD ve PD hastalarında KVH nedeniyle ölümlerin yılda % 9 olduğu hesaplanmıştır (1). KBY'li hastalarda KVH prevalansı ve mortaliteyle ilgili veriler daha çok erişkin hastalardaki verileri yansıtmaktadır. Oysa kardiyak anormallikler KBY, SDBY olan veya böbrek transplantasyonu yapılmış çocuk ve adölesan hastaların büyük kısmında da gözlenmektedir. Bu yaş grubunda da KVH önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olup, renal replasman tedavisinde iken ölen hastalardan diyaliz yapılanların % 51'inde, transplant yapılmış hastaların % 37' sinde ölüm nedeni bir KVH olarak bildirilmiştir (2).

KBH'da artmış KVH riski kısmen genel populasyonda KVH için risk faktörleri olarak bilinen durumların bu hastalardaki yüksek prevalansı ile ilişkilidir. Bu risk faktörleri içinde ilerlemiş yaş, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve fiziksel inaktivite önemli rol oynar. İlaveten artmış risk KBH'nın hemodinamik ve metabolik özellikleri ile ilişkili olabilmektedir. Bu faktörler proteinüri, hücre dışı sıvı (HDS) volüm artışı, elektrolit dengesizliği, anemi, trombojenik faktörlerin ve homosistein düzeylerinin yüksek olmasıdır (1).

SDBY hastalarında malnütrisyon prevalansının % 34 – 60 olduğu bildirilmektedir. Malnütrisyon ve hipoalbuminemiye neden olan veya katkıda bulunan birçok faktör vardır. Bunlar arasında üremik toksinler nedeniyle protein ve enerji alımının azalması, psikososyal faktörler, asidozun katabolik etkisi, protein ve aminoasitlerin diyalizata kaybı, infeksiyonlar / inflamasyon ve fiziksel inaktivite sayılabilir (3). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda PD ve HD hastalarında hipoalbuminemi ve kardiyak hastalık arasında ilişkinin olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte kardiyak hastalık ve malnütrisyon arasındaki ilişkinin nasıl olduğu henüz açık değildir (3).

Kardiyak değişiklikler pediatrik hastalarda KBY'li erişkin hastalardan daha az sıklıkla görülmekle birlikte pediatrik yaş grubunda KVH prevalansını gösteren geniş çalışmalar yoktur. Erişkin hastalarda KBY ile ilişkili miyokard lezyonları sıklıkla ateroskleroz, esansiyel hipertansiyon, diyabet, miyokard iskemisi veya endokardit gibi risk faktörleri ile birlikte olup; bu faktörler genç hastalarda daha az sıklıkta bulunmaktadır (4). Bu faktörlerin ilerlemiş yaşla ilişkisi olduğu için kardiyak anormalliklerin erken tanınması ve koruyucu önlemler KBY'li ve transplante çocuklarda zorunlu olmaktadır.

Bu çalışmada KBY'li ve SDBY'li çocuklarda KVH varlığı ve KVH için risk faktörleri değerlendirilmiş ve nütrisyonun bir göstergesi olan vücut yağ dağılımı ile KVH arasındaki ilişki araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA KARDİYAK PROBLEMLER

Kardiyovasküler olay diyaliz hastalarındaki ölümlerin en sık nedenidir (4). Amerikan Böbrek Veri Sisteminden elde edilen bilgilere göre diyaliz hastalarındaki tüm ölümlerin % 41.3'ü kardiyak nedenlerle olmaktadır. Bu oranlar EDTA verileri ile de uyumludur. Ölümlerin % 15'i miyokard iskemisi ve infarktı, % 12'si ani kardiyak arrest, % 12'si kalp yetmezliği ve % 3'ü diğer kardiyak nedenlerden olmaktadır (4). Çocuk ve adölesan yaştaki hastalara bakıldığında Avrupa'da 1987 – 1990 yılları arasında renal replasman tedavilerinden diyalizdeki hastaların % 51'inde, transplant yapılmış hastaların % 37'sinde ölüm nedeni olarak bir KVH tesbit edilmiştir (2). Ülkemizde ise Türk Nefroloji Derneği'nin verilerine göre diyaliz hastalarının en sık ölüm nedeni KVH'lar olup, oranlar HD hastaları için % 50, PD hastaları için % 43.4 olarak bildirilmiştir (5).

KARDİYAK DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

Kardiyak hastalıklar erişkin KBY'li hastalarda yoğun bir şekilde araştırılmasına rağmen çocuk ve adölesanlardaki çalışmalar sınırlıdır. Klinik kardiyojide invaziv olmayan tanı tekniklerinin kullanımının artması genç hastalardaki kardiyak anormalliklerin belirlenmesi ve değerlendirilmesini büyük ölçüde kolaylaştırmıştır. Ekokardiyografi ve Doppler ultrasonografi kardiyak yapı ve fonksiyonun değerlendirilmesinde esas yöntem haline gelmiştir. Yüksek rezolüsyonlu görüntüleme iki yönlü ekokardiyografi ile kardiyak morfoloji ve fonksiyonun değerlendirilmesini belirgin şekilde düzeltmiştir. Sol kalp yapılarının M-Mode ekokardiyografi ile değerlendirilmesi hala derinlik ve zamana göre çok iyi ayrıntı sağlamakta ve kalp odacıklarının ölçümleri daha iyi yapılmaktadır. Doppler ultrasonografi, kalp içindeki ve komşu büyük damarlardaki akım dinamiklerinin, kalp kapak fonksiyonlarının, sistolik ve diyastolik ventriküler fonksiyonun belirlemesini sağlayan önemli ilave bir yöntemdir (2) (Tablo I). Bunun dışında özellikle fokal hipokinezik alanların tanımlanmasında tecnetium ile işaretlenmiş eritrositler kullanılarak sol ventrikül nükleer olarak görüntülenebilmektedir. Bu metod global ejeksiyon fraksiyonunun daha doğru olarak belirlenmesini sağlamaktadır (6).

KLİNİK BELİRTİLER

Üremik hastalardaki en sık kardiyak problemler konjestif kalp yetmezliği / hipervolemi, iskemik kalp hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi, kazanılmış kapak hastalıkları ve aritmilerdir. Sol ventrikül hipertrofisi, SDBY olan hastalarda en sık görülen kardiyak anormallik olup; prevalansı % 30-80 arasında değişmektedir. Diyaliz popülasyonunda iskemik kalp hastalığı olmadan kardiyak dilatasyon nadirdir ve anemi, arteriovenöz fistül, akım ve volüm yükünün kötü kontrolü ile ilişkilidir(4). Asemptomatik hastalarda sistolik fonksiyon genellikle normal olmasına rağmen, diyastolik fonksiyon bozukluğu bulunabilir. Diyastolik dolun problemleri konsantrik veya septal tip sol ventrikül hipertrofisi ile yakından ilişkilidir(4,7).

Önceki çalışmalarda KBY'li çocuk ve adölesanlarda kardiyak tutulumun sıklıkla konjestif kalp yetmezliği şeklinde bulgu verdiği bildirilmekteydi (4,7). Ancak son zamanlarda konjestif kalp yetmezliği ve kardiyomegalinin daha az görüldüğünü işaret eden yayınlar vardır(2).

Tablo I. KBY'li hastalarda ekokardiyografik ve Doppler ultrasonografik değerlendirme (2)

- 1- Kalp odacıkları ve damar çaplarının M-mode değerlendirmesi
 - a) Sol ventrikül çapı (sistolik ve diyastolik)
 - b) Ventriküler septum ve arka duvar kalınlığı (sistolik, diyastolik)
 - c) Sol ventrikül kitle indeksi (gram / m²)
 - d) Sol atrium çapı(sistolik)
 - e) Vena cava inferior çapı
 - f) Perikardiyal effüzyon
- 2- Sistolik sol ventrikül fonksiyonunun ekokardiyografik değerlendirmesi
 - a) M- mode parametreleri (FS; mVcf; PEP / LV ET ; EPSS)
 - b) İki yönlü ekokardiyografik parametreler (EF ; SV ; LVO)
 - c) Doppler parametreleri (ortalama / zirve AoAcc; AT/ET; LVO)
- 3- Diyastolik sol ventrikül fonksiyonunun ekokardiyografik değerlendirmesi
 - a) M- mode parametreleri (IVRT ; Sol ventrikül zirve dolum hızı)
 - b) Doppler parametreleri (transmitral E - / A – dalga ; E / A oranı ; IVRT)

FS; fraksiyonel kısalma , **mVcf** : dairesel kısalmanın ortalama hızı, **PEP:** preejeksiyon periyod, **LVET:** sol ventrikül ejeksiyon zamanı, **EPSS:** E – nokta septal ayrışma, **EF:** ejeksiyon fraksiyonu, **SV;** stroke volüm, **LVO:** sol ventrikül outputu , **AoAcc:** aortik hız yükselmesi, **AT:** akselerasyon zamanı, **ET:** ejeksiyon zamanı, **IVRT:** izovolemik gevşeme zamanı, **E-Dalga:** erken diyastolik dolum, **A-Dalga:** geç (atrial kontraksiyon) diyastolik dolum.

Üfürümler çocuk KBY'li hastalarda erişkin hastalardan daha sık bulunmakta ve bazen bu üfürümler konjenital kalp hastalığını taklit edebilmektedir (8). Sternumun sol kenarı boyunca veya aorta üzerinde duyulan holosistolik diamond şeklindeki üfürümler fonksiyonel semilunar kapak stenozuna bağlanabilir. Otopsi çalışmaları anatomik kapak anormalliği varlığını göstermemesine rağmen geçici erken diyastolik üfürümler valvüler aort yetmezliğine işaret edebilir. Mezodiyastolik veya prediyastolik üfürümler fonksiyonel mitral kapak stenozunu düşündürmelidir (2). SDBY olan erişkinlerde yapılan ekokardiyografik çalışmalarda kapak hastalığının esas olarak sol atrial ve ventriküler dilatasyonun eşlik ettiği kardiyomegali ve aşırı volüm birikimi varlığında ortaya çıktığı belirtilmiştir (9).

Diyaliz yapılan çocuklarda prediyaliz dönemindeki veya transplant olmuş çocuklara oranla kalp hızı artmıştır. HD seansı sırasında kalp hızı artışı geçici volüm azalması ve takiben vazoreflaks uyarıya bağlanabilir (2).

Değişik kardiyak ritm bozuklukları erişkin üremik hastalarda da sık görülmektedir (3). Üremik çocuklarda ise kardiyak disritmiler daha az görülmekte olup, bunların büyük kısmı elektrolit bozuklukları ve ilaçlarla ilişkilidir (8).

KBY'li çocukların ve adölesanların ergometrik testleri kardiyovasküler fonksiyonun erken bozulduğunu ortaya koymuştur. Submaksimal çalışma kapasitesi (PW 170) KBY'nin

erken dönemlerinde azalmış olup diyaliz tedavisi ile düzelmemektedir. Kilogram başına maksimal fiziksel performansın bisiklet ergometrisi ile azaldığı gösterilmiştir (2).

Üremik perikardit insidansı azalmakla birlikte özellikle SDBY'e yaklaşmış veya diyaliz tedavisine henüz başlanmış hastalarda potansiyel letal bir komplikasyon oluşturmaya devam etmektedir (8). Üremik toksinler ve artmış volüm, perikarditin muhtemel önemli nedenleridir. Çünkü perikardit daha çok yetersiz diyaliz durumlarında görülmektedir (2). Klinik belirtileri çok değişken olup; göğüs ağrısı, kardiyomegali, kalp yetmezliği, hemoglobinde ani düşme, hızlı kilo alımı, HD sırasında ultrafiltrasyona intorelans, juguler ven distansiyonu, aritmiler ve beyaz küre artışı ile kendini gösterebilir (2).

KARDİYAK FONKSİYON

KBY ve SDBY olan erişkinlerde 1960'lı yılların sonlarından bu yana invaziv ve noninvaziv tanısal yöntemlerle kardiyak fonksiyonlarda çok geniş spekturumda değişiklikler tanımlanmıştır. Bu değişiklikler hasta seçimi ve kullanılan tanı metoduna göre farklılıklar göstermektedir (2).

Hiperdinamik dolaşım kardiyak indeksde artış ile ortaya konur ve atım volümünde veya kalp hızındaki artışa bağlıdır. Üremik çocuklarda nadir olduğu bildirilmiştir (2). Volüm artışı, anemi ve yapay şantlardan çok, fazla kan akımı hipersirkülasyonun esas nedenleridir. Sonuç olarak, vena cava inferior, sol atrium ve sol ventrikül çapları artar. Ventrikül dilatasyonu reversibl mitral ve triküspit yetmezliğine yol açabilir. Hipersirkülasyonun esas metabolik sonucu miyokardın oksijene ihtiyacının artmasıdır. İlerlemiş KBY, SDBY olan veya transplant yapılmış hastalarda sol ventrikülün diyastolik fonksiyonu kadar sistolik fonksiyonunda da bozukluklar tanımlanmıştır (6). Her ikisi de konjestif kalp yetmezliği ve akciğer ödemine neden olabildiğinden klinik olarak sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonunu ayırmak mümkün değildir. Bununla birlikte patofizyolojik mekanizmalar, fonksiyonel sonuçlar ve tedavi yaklaşımları farklı olduğundan ayırım önemlidir.

Pompalama gücünün azalmasını işaret eden sistolik sol ventrikül disfonksiyonu SDBY'li hastalarda iyi bilinen bir özelliktir (6). KBY'li çocuklarda ise hipertansiyon, anemi veya kalp yetmezliği yoksa sol ventrikül sistolik fonksiyonu normal kalmaktadır (7,10). Bununla birlikte Colan ve ark. (11) sol ventrikül sistolik fonksiyonuna ait ejeksiyon faz indekslerinin diyalizdeki ve transplante hastaların yarısında azaldığını rapor etmişlerdir.

Transplantasyondan sonra sol ventrikül sistolik disfonksiyonu genellikle düzelmektedir. Transplante çocuklarda afterload azalmakta, sol ventrikül kontraktilitesi değişmemekte, bu da sol ventrikül sistolik disfonksiyonunda düzelmeye yol açmaktadır(11). Uzun süreli çalışmalarda transplantasyondan sonra dört yıl içinde sistolik fonksiyonun yavaş yavaş düzeldiği gösterilmiştir(2). SDBY'li hastalarda kardiyak fonksiyonlardaki değişiklikler tablo II'de verilmiştir.

Tablo II: SDBY'de kardiyak fonksiyon anormallikleri (2)

• Hipersirkülasyon	Kardiyak indeks↑ Sol ventrikül diyastolik çapı↑ Sol atrial çap ↑ Ejeksiyon fraksiyonu ↑
• Hipervolemi ve dilatasyon	Vena cava inferior çapı ↑ Sol atrial çap ↑ Sol ventrikül diyastolik ve sistolik çap ↑
• Sol ventrikül hipertrofisi	Arka duvar kalınlığı ↑ İnter ventriküler septum kalınlığı↑ Sol ventrikül kitlesi ↑
• Sol ventrikül disfonksiyonu	
• Sistolik	Fraksiyonel kısalma↓ Ortalama dairesel lif kısalma hızı ↓ Ejeksiyon fraksiyonu ↓ Preejeksiyon periyod / sol ventrikül ejeksiyon zamanı ↑
• Diyastolik	Erken diyastolik / geç atrial dolun hızı ↓ Diyastolik dolun basıncı ve çapı ↑ İzovolemik gevşeme zamanı ↑ Deselerasyon zamanı ↑

Diyastolik disfonksiyon uzamış gevşeme zamanı, mitral kapakta erken akım hızının azalması ve geç atrial akım hızının artışı ile kendini gösterir. Transmitral akım hızları sıklıkla E/A oranıyla gösterilir. Sol ventrikülün diyastolik fonksiyonunun Doppler göstergeleri kalp hızı, örnekleme alanı ve yük durumlarına bağlı olduğundan bu ölçümlerin yorumu kolay değildir. Diyastolik disfonksiyon üremik kalbin en sık görülen fonksiyonel anormalliği olup; erişkin diyaliz hastalarının yarısında sistolik sol ventrikül disfonksiyonundan önce gelişmektedir(2,4,6). Diyastolik sol ventrikül disfonksiyonu KBY'li ve SDBY'li çocuklarda da gösterilmiştir (7,10). Diyastolik sol ventrikül

disfonksiyonu aktif sol ventrikül gevşemesinin bozulmasına ve sol ventrikül kompliyansının azalmasına bağlıdır. Kötü kompliyans varlığında preloadın hafif bir artışında sol ventrikül diyastol sonu basınç keskin bir artış gösterir, bu da sistolik sol ventrikül fonksiyonu normal olmasına rağmen konjesyon ve akciğer ödemine yol açar. Dolayısıyla diyastolik sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalar sıvı yüklenmesine çok duyarlıdır. Üremik hastalarda sol ventrikül kompliyansı düşük olup; esas olarak sol ventrikül geometrisinin bozulması ve sol ventrikül duvarının sertleşmesine bağlıdır. Sonuç olarak diyastolik sol ventrikül disfonksiyonu sol ventrikül hipertrofisi ile koreledir (4,6).

KALBİN YAPISAL BOZUKLUKLARI

Üremik hastalarda dört esas yapısal anormallik tanımlanmıştır;

- 1) Sol ventrikül hipertrofisi
- 2) Damarsız kardiyak interstisyumun genişlemesi sonucu intermiyokardiyositik fibrozis
- 3) Damarlaşmada değişiklikler
- 4) Miyokardiyal fibrozis

Tüm bu anormallikler sol ventrikül disfonksiyonuna neden olmaktadır (2,4).

SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİSİ

Prensip olarak iki tipte görülür

- 1) Basınç yüklenmesi kardiyomiyositlerin uygun olmayan büyümesine neden olur, bu da hem septumun hem de arka duvarın kalınlaşması ile konsantrik (simetrik) sol ventrikül hipertrofisine yol açar. Bu durumda kaviter ölçümler normaldir.
- 2) Volüm yüklenmesi sol ventrikül dilatasyonuna ve dilatasyonu dengelemek için duvar kalınlaşmasına neden olur. Bu eksantrik (asimetrik) formdaki sol ventrikül hipertrofisi esas olarak septum kalınlaşması ve daha düşük sol ventrikül kitle/volüm oranı ile karakterizedir (4,6).

Üremik hastalarda her iki patern de sık olarak görülmektedir (12). Sol ventrikül hipertrofisi kronik basınç veya volüm yüküne bir adaptasyon olarak başlangıçta yararlı bir cevaptır. Çünkü, sistolik fonksiyonu devam ettirir, çalışma kapasitesini artırır, duvar stresini ve enerji tüketimini azaltır. Bununla birlikte persistant sol ventrikül hipertrofisinin zamanla kötü etkileri ortaya çıkar. Koroner perfüzyon rezervi azalır ve diyastolik sol ventrikül fonksiyonu bozulur. Ekstravasküler baskı ile miyokardın endokardiyal tabakasındaki sistolik koroner kan akımı azalır ve sol ventrikül diyastolik basıncı artar. Bu

anormal diyastolik fonksiyon, uygunsuz kollajen birikimi sonucu gelişen sol ventrikül çevresinin sertleşmesi ile yakından ilişkilidir (2).

Erişkin KBY'li hastaların % 25-50'sinde, HD ve PD hastalarının % 75'inde, ekokardiyografik olarak sol ventrikül hipertrofisi tespit edilmektedir (12). Üremik çocuklarda da sol ventrikül kitlesinde artış veya sol ventrikül hipertrofisi varlığı bildirilmektedir (10). Doppler ultrasonografi kullanılarak yapılmış bazı çalışmalarda diyaliz yapılan ve transplant olmuş çocuklarda ortalama sol ventrikül kitle indeksinin kontrol çocuklara göre iki katına varan düzeylerde arttığı gösterilmiştir (2,10).

Sol ventrikül hipertrofisi için risk faktörleri ilerlemiş yaş, sistolik hipertansiyon, anemi, hiperparatiroidizm, KAH, interdiyaliz kilo alımı, uzamış diyaliz tedavisi, yüksek plazma renin aktivitesi, malnütrisyon (hipoalbuminemi) ve büyük elastik arterlerin kompliyansının bozulmasıdır (1,3,5,7,13).

SDBY'li hastalarda sol ventrikül hastalığı sık görülmekle birlikte seyri ve prognozuna ilişkin veriler sınırlıdır. Parfrey ve ark.'nın (13) çalışmasında renal replasman tedavisi başlamadan önce hastaların % 16'sında sistolik disfonksiyon, % 41'inde konsantrik sol ventrikül hipertrofisi, % 28'inde sol ventrikül dilatasyonu tesbit edilmiş olup; ortalama kalp yetmezliği gelişme süresi sistolik disfonksiyonlu hastalarda 19 ay, konsantrik sol ventrikül hipertrofi ve sol ventrikül dilatasyonu olanlarda ise 38 ay olarak belirlenmiştir. Ortalama yaşam süresi ise sistolik disfonksiyonda 38 ay, konsantrik hipertrofiye 48 ay ve sol ventrikül dilatasyonunda 56 ay olarak rapor edilmiştir. Dolayısıyla KBY'li hastalarda kardiyak anormalliklerin erken tanınması ve gerekli önlemlerin alınmasının önemi bir kez daha ortaya konmuştur.

KBY'de KARDİYAK FONKSİYON VE YAPIYI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

KBY'li çocuklarda kalp fonksiyonlarını ve yapısını etkileyen çok geniş spekturumda patogenetik faktörler vardır (Tablo III). Şekil 1'de ise KBY'de patogenetik faktörler, hemodinamik değişiklikler, yapısal değişiklikler ile kardiyak hastalığın klinik belirtileri arasındaki ilişki şematize edilmiştir.

HİPERVOLEMİ : KBY'de kronik su ve tuz birikimi kalbe olan venöz dönüşü ve ventriküler dolum basıncını artırır, bu da sol ventrikül dilatasyonuna ve hipertrofisine neden olur. İmpedans analiz yöntemiyle yapılan değerlendirmelerde kronik volüm

yüklenmesi, kalıcı hipertansiyon için hücre dışı volümdeki akut değişikliklerden daha önemli bir faktör gibi görünmektedir (14).

HİPERTANSİYON: Yüksek kan basıncı KBH olan birçok çocukta sık bir bulgudur. Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu serum kreatinin düzeyleri yükselmeye başlamadan önce kan basıncının yükseldiğini göstermiştir(15,16). Hipertansiyonun başlangıcı, sıklığı ve şiddeti esas olarak böbrek disfonksiyonunun derecesine, sodyum alımına ve primer hastalığa bağlıdır. Üremik hastalarda iki esas mekanizma ile hipertansiyon gelişmektedir. Bunlar hipervolemi ve vazokonstrüksiyondur. Volüm artışı hastaların çoğunda hipertansiyon nedenidir. Vazokonstrüksiyon, renin-anjiyotensin sistemi, sempatik sinir sistemi veya endotel kaynaklı vazokonstrüktörlerin (endotelin-1 gibi) aktivasyonuna bağlıdır ve sistemik damar direnç artışı sonucudur (17). Diğer muhtemel mekanizmalar vazodilatör yapımının azalması (NO gibi), kollajen glikolizasyon değişikliğine bağlı damar rijiditesi, intrasellüler kalsiyum iyon artışı (hiperparatiroidizm), eritropoietin alımı ve genetik faktörlerdir (2,17).

KBY'de hipertansiyonun sonuçları:

- 1) Glomerüler hiperfiltrasyon veya glomerüler iskemi sonucu KBY progresyonunun hızlanması,
- 2) Damar duvarı kalınlaşması ve yeniden yapılaşması (intima ve media'nın hipertrofi / hiperplazisi).
- 3) Aterosklerotik damar hastalığı,
- 4) Elastik arterlerin kompliyansında bozulma,
- 5) Endotelyal hücre disfonksiyonu,
- 6) Sol ventrikül hipertrofisi,
- 7) Sol ventrikül disfonksiyonu (diyastolik, sistolik),
- 8) Konjestif kalp yetmezliği

ANEMİ : KBY'li çocuklarda GFR 20–35 ml/dk /1,73 m²'ye düşünce normokrom normositer anemi ortaya çıkar. Kişisel farklılıklar olmakla birlikte aneminin şiddeti böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesi ile ilişkilidir (18).

Şiddetli renal anemide hem sol ventrikül atım volümü, hem de kalp hızı artar, periferik vasküler direnç azalır ve böylece dokulara oksijen desteği sağlanır. Hipersirkulatuvar durum sol ventrikül iş yükünün kronik artışına yol açar, dolayısıyla sistolik kan basıncından bağımsız olarak sol ventrikül kitlesinde artış meydana gelir. Rekombinant

insan eritropoietini ile renal aneminin düzeltilmesi sol ventrikül kitlesinde azalmayla sonuçlanabilir (4).

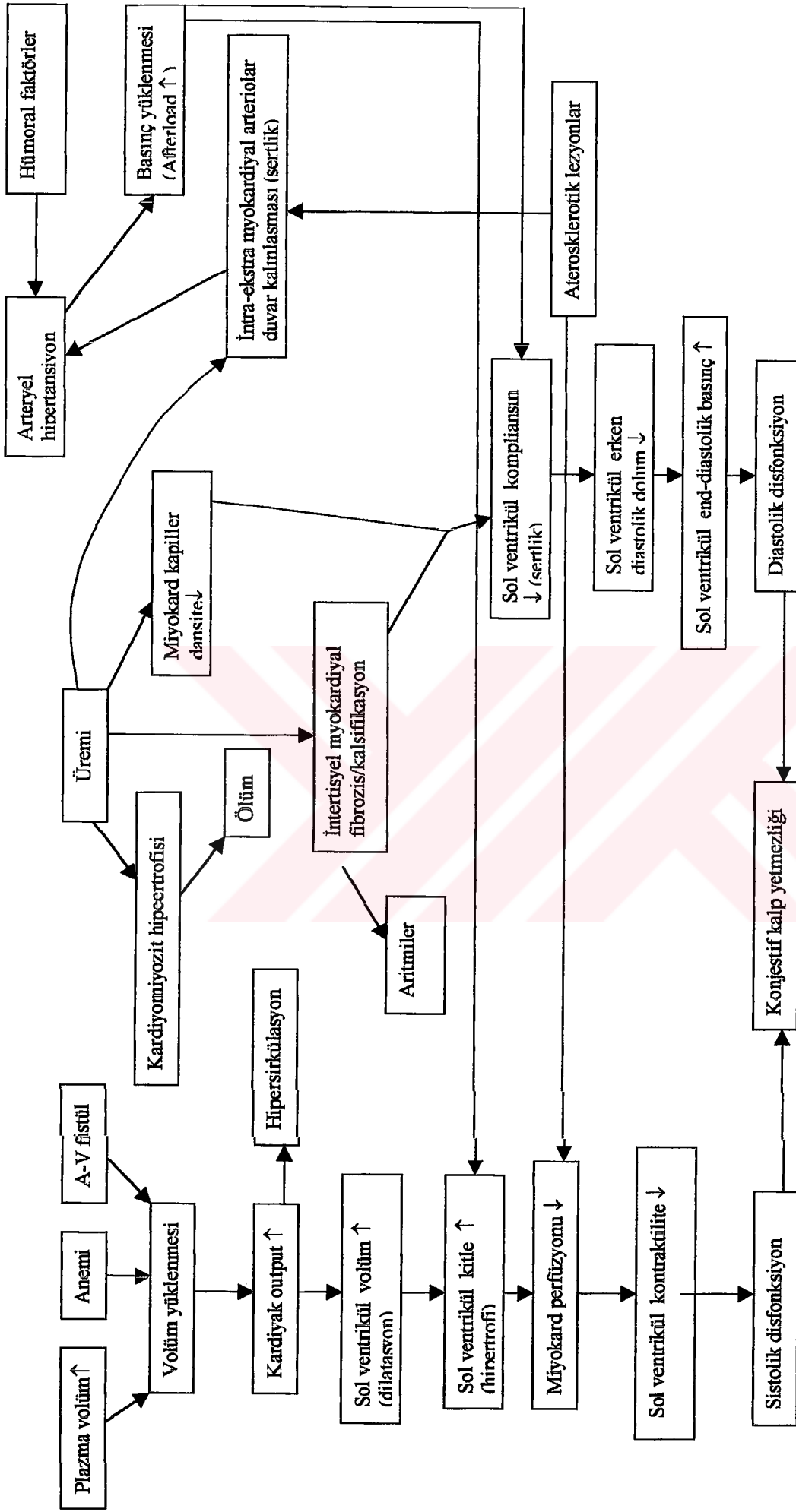
ARTERİOVENÖZ FİSTÜLLER (AV) : AV fistüller HD için damar girişim yeri olarak kullanılmakta olup; düşük ventriküler direnç ve artmış venöz dönüşün eşlik ettiği bir hipersirkulatuvar durum oluşturur. Sonuç olarak kardiyak output artar. Özellikle geniş proksimal fistüller kardiyak bozulmaya neden olabilir (4).

ÜREMİK TOKSİNLER: Belirlenemeyen üremik toksinlerin sol ventrikül disfonksiyonuna katkıda bulunduğu dair veriler vardır. Kronik üremik hastaların serumlarının miyozit büyümesini uyardığı gösterilmiştir. Hayvan modelleri kronik üreminin kardiyak fibrozise yol açtığını desteklemektedir. Diğer taraftan renal transplantasyondan sonra üremik durumun düzeltilmesi ile sistolik disfonksiyondaki sol ventrikül kontraktilitesinin normale geldiği, konsantrik sol ventrikül hipertrofinde hipertrofinin gerilediği ve dilatasyonda kavite volümünün düzeldiği gözlenmiştir. Bu bulgular üremik ortamın kardiyotoksik olduğunu desteklemektedir (6).

SEKONDER HİPERPARATİROİDİZM : PTH kalsiyum girişini artırarak kardiomyozitler üzerine direkt etki gösterir (1,19). İntrasellüller Ca^{+2} artışı mitokondrial oksidasyonun, enerji girişinin ve kullanımının, yağ asit oksidasyonunun bozulmasına, kardiyak output azalmasına, sağ ventrikül hipertrofisine, kardiyak indeksin, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun ve lif kısalma yüzdesinin azalmasına yol açabilmektedir (20). PTH'nın interkardiyomiyozitik fibrozis ve arteriolar duvar kalınlığına yol açtığına dair veriler de vardır (4). Plazma kalsiyumu da ekzantrik sol ventrikül fonksiyonunu etkiler. HD seansları sırasında artmış serum iyonize kalsiyum ve değişmiş Ca/K oranı kardiyak kontraktilite artışına ve böylece oksijen ihtiyacının artışına neden olur (4).

Tablo III . KBY’de kalp fonksiyon ve yapısını etkileyen faktörler

1- Hemodinamik faktörler <ul style="list-style-type: none">• Hipervolemi/hipovolemi• Hipertansiyon• Anemi• Arteriovenöz fistüller• Konjenital kalp hastalığı• Kazanılmış kapak hastalığı• Perikardit• Endokardit	2- Vasküler hastalıklar <ul style="list-style-type: none">• Myokardın kapiller rarefaksiyonu• Elastik arterlerin sertleşmesi ve genişlemesinin azalması• Ateroskleroz• İskemik kalp hastalığı• Endotel disfonksiyonu• Herediter vasküler hastalıklar• Vaskülit• Hemolitik üremik sendrom
3- Humoral faktörler <ul style="list-style-type: none">• Renin-anjiyotensin sisteminin uyarılması• Sempatik sistemin aşırı aktivasyonu• Artmış endotel yapımı• İnsülin rezistansı• Parathormon fazlalığı• Eritropoetin tedavisi	4- Metabolik faktörler <ul style="list-style-type: none">• Metabolik asidoz• Elektrolit bozuklukları• KBY ile birlikte olan primer metabolik hastalıkların kardiyak tutulumu(DM, glikojenezis, hiperoksalüri)• Malnütrisyon• Obezite• Dislipidemi• Tiamin eksikliği• Karnitin eksikliği
5- Toksik faktörler <ul style="list-style-type: none">• Üremik toksinler• Oksidize olmuş düşük dansiteli lipoproteinler• Antioksidanlar• Kompleman aktivasyon ürünleri• Akut-faz reaktanları• Yüksek asimetrik dimetilargininin türevlerinde artma• Hiperhomosisteinemi• İlerlemiş glikolizasyon ürünleri• Ekzojen veya tedavi ile ilişkili toksinler<ul style="list-style-type: none">Aluminyum yüklenmesiDemir yüklenmesiBeta₂-mikroglobülinAsetatSigara içimiİlaçlar	



Şekil 1. KBY’de patojenik faktörler, hemodinamik değişiklikler, yapısal değişiklikler ile kardiyak hastalığın klinik belirtileri arasındaki ilişki (2)

HİPERLİPİDEMİ: Hiperlipidemi prevalansı KBH olan hastalarda artmıştır. Bununla birlikte lipid anormalliklerinin derecesi ve tipi böbrek fonksiyonlarının derecesine ve altta yatan hastalığa göre değişmektedir (1). Hiperlipidemi koroner kalp hastalığı ve aterosklerozun diğer belirtileri için major risk faktörlerindedir. Üremik çocuklarda GFR 30-50 ml/dk/1.73m² olduğunda normal serum kolesterol düzeyleri ile birlikte hafif hipertrigliserideminin olduğu, renal fonksiyon daha bozulunca HDL-kolesterol düzeyinde düşme gözlemlendiği ve GFR 10-20 ml/dk/1.73m² olduğunda HDL-kolesterol düzeylerinin önemli oranlarda düştüğü belirlenmiştir (21).

Üremik erişkinlerde hiperlipidemi prevalansı % 20-90 oranında değişmektedir (1). Üremik çocuklardaki prevalansı çok iyi bilinmemektedir. Bununla birlikte bir çalışmada periton diyalizine başlanmadan önce çocukların % 90'unda hipertrigliseridemi, % 69'unda hiperkolesterolemi tesbit edilmiştir (21). Bu çalışmada serum lipid profili primer hastalığı nefrotik sendrom olan hastalarda diğerlerinden farklı değildir.

NORMAL LİPİD METABOLİZMASI

Lipidler, organik bileşiklerin heterojen bir grubudur. En önemli karakteristik özellikleri suda sınırlı düzeyde, buna karşılık eter, kloroform vb. polar olmayan organik çözücülerle kolaylıkla çözünebilir olmalarıdır. Lipidler polar ve nonpolar olarak ikiye ayrılırlar. Polar lipidler anfipatik (aynı molekülde hidrofilik ve hidrofobik bölgelerin yer alması) özelliindedir ve sınırlı da olsa suda çözünebilme özelliği gösterebilirler. Bu grupta kolesterol, yağ asitleri, glikosifingolipidler, gliserofosfolipidler yer alır. Nonpolar lipidler ise trigliseritler ve kolesterol esterleridir (22).

Hidrofobik özellikleri nedeniyle nonpolar lipidler plazmada taşınmaları lipoproteinler olarak adlandırılan özel kompleks yapılar sayesinde mümkün olur. Bu makromoleküler kompleksler dış yüzeyde spesifik apolipoproteinler ve polar lipidler (solubl fosfolipidler ve unesterifiye kolesterol) iç çekirdek kısmında ise nonpolar nötral lipidler (trigliserit ve kolesterol esterleri)de oluşur (21-24).

APOPROTEİNLER : Apoproteinlerin lipidler taşınması yanı sıra başka fonksiyonları da vardır. Bazıları lipoproteinin bağlanabileceği reseptörün tipini tanımlar, diğerleri lipoprotein spesifik enzimleri aktive ederken, bir kısmı da enzim gibi rol oynar (24).

Beş grup apoprotein belirlenmiştir (Apo A-B-C-D-E). Apo A ve Apo B içeren lipidler iki büyük sınıfı oluşturur. Bilinen başlıca apoproteinler ve özellikleri tablo IV'de verilmiştir.

Tablo IV: Başlıca apoproteinler ve özellikleri

Apoprotein	Fonksiyon	Sentez yeri	Lipoprotein
A-I	LCAT aktivasyonu	Karaciğer, ince bağırsak	HDL, şilomikron
A-II	LCAT aktivasyonu	Karaciğer, ince bağırsak	HDL, şilomikron
B-100	LDL reseptörüne bağlanma	Karaciğer	VLDL, IDL, LDL
B-48	Transport, şilomikron kalıntılarının karaciğerdeki reseptörlere bağlanması	İnce bağırsak	Şilomikron
C-I	LCAT aktivasyonu	Karaciğer	Şilomikron, VLDL
C-II	Lipoprotein lipaz aktivasyonu	Karaciğer	Şilomikron, VLDL
C-III	Lipoprotein lipaz inhibisyonu	Karaciğer	Şilomikron, VLDL
D	LCAT aktivasyonu, lipid transferi	Karaciğer	HDL
E ₂₋₄	Spesifik reseptörlere bağlanma	Karaciğer	VLDL, IDL, HDL

LİPOPROTEİNLER: Lipoproteinler dansitelerine göre beş büyük grupta incelenir. Dansitelerindeki azalma sırasına göre yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL), ara dansiteli lipoproteinler (IDL), çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) ve şilomikronlardır (23,24). Bunlardan başka bir de lipoprotein (a) [Lp (a)] vardır. HDL, LDL, IDL ve VLDL endojen lipid bileşiklerinden oluşurken, şilomikronlar diyetdeki yağdan ince bağırsak mukoza hücrelerinin Golgi cisimciğinde yapılır (23,24). Tüm lipoproteinler lipidlerin her tipini taşır, ancak lipidler farklı oranlardadır. Dolayısıyla dansite protein içeriğiyle doğru, lipid içeriğiyle ters orantılı olarak değişir (24) (Tablo V).

Tablo V . Plazma lipoproteinlerinin sınıflandırma özellikleri ve bileşimleri (24)

Parametre	Şilomikron	VLDL	IDL	LDL	HDL
Yoğunluk (g/ml)	< 0,95	0,95-1,006	1,006-1,019	1,019-1,063	1,063-1,290
Molekül ağırlığı	(0,4-30)x10 ⁹	(5-10) x10 ⁶	(3,9-4,8) x10 ⁶	2,75x10 ⁶	(3,6-1,75) x10 ⁵
Çap (nm)	>70,0	25,0-70,0	22,0-24,0	19,6-22,7	4-10
Bileşim (% ağırlık)					
Serbest kolesterol	2	5-8	8	13	6
Kolesterol esterleri	5	11-14	22	39	13
Fosfolipid	7	20-23	25	17	28
Trigliserit	84	44-60	30	11	3
Protein	2	4-11	15	20	50

Lipidlerin lipoproteinler tarafından taşınmalarını ve metabolize edilmelerini ekzojen yol ve endojen yol olarak incelemek mümkündür.

1- Ekzojen yol :

Şilomikronlar : Şilomikronlar dışarıdan alınan lipidlerin transportundan sorumludur. Besinlerle alınan trigliserit ve kolesterol, serbest yağ asidi ve serbest kolesterol olarak ince bağırsak mukoza hücrelerine emilir. Uzun zincirli yağ asitleri burada tekrar trigliserit şekline dönüştürülürken kısa zincirli yağ asitleri direkt olarak portal dolaşıma geçer. Yeni sentez edilen trigliserit ve kolesterol esterleri şilomikron olarak adlandırılan lipoprotein partikülü içine alınır. Partikülün dış yüzeyi fosfolipid ve Apo A-I, A-II, A-IV ve B-48'den oluşur. Apo B-48 şilomikronların ana apoproteini olup; sadece ince barsakta yapılır.

Şilomikronlar torasik duktus aracılığı ile plazmaya girerler. Lenfatik dolaşımında iken ve plazmaya girdikten sonra diğer lipoproteinlerden, özellikle HDL'den Apo E ve C-II, C-III'ü transfer ederler. Kapillerlere geçince lipoprotein lipaz (LPL) enzimi ile etkileşirler. LPL şilomikron yüzeyindeki Apo C-II tarafından aktive edilir ve trigliseridleri serbest yağ asitlerine hidrolize ederler. Açığa çıkan serbest yağ asitlerinin büyük kısmı dokular tarafından alınırken bir kısmı plazma albuminine bağlanarak karaciğere yönelir. Trigliseridi hidrolize eder etmez LPL partikülden ayrılır. Hacmi küçülmüş, yüzey komponentlerinden Apo A, C-II, C-III ve bir kısım E'yi HDL'ye

transfer etmiş olan yapı şilomikron artığı olarak adlandırılır. Kolesterol esterce zengin olan partikül Apo E reseptör aracılığı ile karaciğer tarafından plazmadan temizlenir (21-23).

2- **Endojen yol** : İki ana gruba ayrılabilir.

a) Apo B-100 lipoprotein sistemi (VLDL, IDL, LDL)

b) Apo A-I lipoprotein sistemi (HDL)

VLDL endojen olarak sentez edilen lipidlerin karaciğerden periferik dokulara taşınmasında rol oynar. Karaciğerde sentez edilen trigliserit ve kolesterol Apo B-100 ve fosfolipidler ile birlikte VLDL partikülünü oluşturur. Plazmaya verildikten sonra HDL'den Apo C apoproteinleri ve Apo E transfer edilir. VLDL trigliseridi özellikle kas ve yağ dokusu kapillerlerinde LPL tarafından hidrolize edilir. Hidrolizin bitmesi ile LPL partikülden ayrılır ve Apo C tekrar HDL'ye döner. Ayrıca yüzey komponentlerinden bir kısım fosfolipid ve kolesterol de HDL'ye aktarılır. Kolesterolce zengin ve Apo B ve E içeren partikül IDL olarak adlandırılır. IDL'nin bir kısmı LDL'ye dönüşürken, bir kısmı da karaciğere reseptörler (Apo B-100 ve E) aracılığı ile alınır (21-23).

LDL'nin en önemli fonksiyonu periferik dokulara kolesterolü transport etmek ve bu dokulardaki de novo kolesterol sentezini düzenlemektir. LDL partiküllerinin plazmadan temizlenmesi Apo B-100 reseptörleri aracılığıyla karaciğer tarafından sağlanır. Burada protein komponent Apo B-100 aminoasitlere ve oligopeptitlere yıkılırken kolesterol ester serbest kolesterole hidrolize edilir (22). LDL kolesterol düzeyleri ile koroner kalp hastalığı arasında pozitif korelasyon olduğu bilinmektedir (25,26).

Olgunlaşmamış HDL partikülleri karaciğer ve ince bağırsakta sentez edilir. Primer olarak fosfolipid ve Apo A-I ve A-II'den oluşur. HDL partikülleri trigliseritten zengin lipoproteinlerin yüzeyinden esterleşmemiş kolesterol ve fosfolipidi (esas olarak lesitini) alır. Lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) enzimi lesitinden bir yağ asidi uzaklaştırarak kolesterole transfer eder ve kolesterol ester oluşturur. Kolesterol ester HDL partikülünün iç kısmına doğru yer değiştirir. Kolesterol esterleri karaciğere ya direkt olarak veya diğer lipoproteinlere (VLDL, IDL, LDL) kolesterol ester transfer protein (CETP) ile transfer olarak geri gönderilir. Dolayısıyla HDL'nin esas görevi periferik hücrelerden karaciğere kolesterolün ters yönde taşınmasıdır (21,22).

Bu HDL / LCAT / CETP sistemi aşırı hücrel kolesterolün uzaklaştırılmasında anahtar rolü oynar. Diğer yandan HDL Apo C-II, C-III ve E için depo fonksiyonu görür. HDL'nin iyi tanımlanmış üç alt grubu vardır; HDL_C, HDL₂, HDL₃. HDL₂ HDL₃ göre daha fazla lipid ve A-I içerir. HDL₂'deki trigliseridler ve fosfolipidler hepatik lipaz tarafından hidrolize edilirse HDL₃ oluşturulur. HDL₂ ve HDL₃ arasındaki bu siklus Apo A-I'in plazma yarılanma süresince birçok kez tekrarlanır (21,22). Yüksek HDL_C düzeyleri kardiyovasküler hastalığa karşı koruyucu rol oynar (21).

Lp (a) yapısal olarak LDL'e benzer ve Apo B-100 içerir, kolesterol esterce de zengindir. Lp (a) karaciğerde sentez ve sekrete edilir. LDL'den farkı Apo B-100 ve disülfid bağı ile bağlı olan bir apoprotein (Apo a) içermesidir. Apo (a) plazminojen ile büyük benzerlik gösterir (22,24). Lp (a) ateroskleroz ve trombozis gelişmesinde bağımsız bir risk faktörüdür (21,24). Lp (a)'nın metabolizması diğer lipoproteinlerden bağımsız olup; genetik kontrol altındadır (27).

ÜREMİK DİSLİPİDEMİ

Böbrek hastalığı olan hastalarda lipoprotein metabolizması değişmiştir. Bu durum lipid profilinden ziyade daha çok apolipoprotein profilindeki değişikliği yansıtır. Dolayısıyla her zaman hiperlipidemi anlamına gelmez (24). KBY genellikle artmış hipertrigliseridemi insidansı ve lipoprotein anormallikleri ile birlikte olup; VLDL, LDL artmış, HDL azalmıştır (21,24). Üremik çocuklarda da trigliserit ve VLDL düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (28,29).

Genellikle lipoprotein konsantrasyon değişiklikleri lipoprotein sentezi ve yıkımı arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Böbrek hastalığı olan erişkinlerde lipolitik enzimlerin özellikle LPL, hepatik trigliserit lipaz (HTGL) ve LCAT aktivitelerinin azaldığı bilinmektedir (24,26,29,30). Erişkinlerde GFR 50 ml/dk'ın altına düştüğünde LPL aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir(1,24). Üremik çocuklarda ise GFR 20 ml/dk/1,73m²'den az olduğunda LPL aktivitesinin düştüğü gösterilmiştir(31). Azalmış LPL aktivitesinin altında yatan nedenler açık değildir, fakat fonksiyonel insülin eksikliği veya direnci, parathormon fazlalığı, üremik plazmada LPL inhibitörlerinin varlığı ve Apo C-II / Apo C-III oranının azalması muhtemel mekanizmalar olarak öne sürülmüştür (21,24).

LPL aktivitesinin azalması Apo-B içeren lipoproteinlerin hidrolizinin gecikmesi ile sonuçlanır ve Apo-C polipeptidleri içeren trigliseritten zengin partiküllerin artışına neden

olur (24). Lipoprotein yapım hızında, LPL ve HTGL aktiviteleri ve lipoprotein bileşimlerindeki kişisel farklılıklar plazma lipid ve lipoprotein düzeylerini belirler. Fakat genelde nonaterojenik Apo A içeren lipoproteinlerde azalma, proaterojenik Apo C-III'den zengin Apo B içeren VLDL ve LDL'lerde artma sonuç bulgudur (21,24). Plazma lipoprotein anormalliklerinin yanı sıra üremik hastalarda Lp (a) düzeyleri de artmıştır (32,33). Üremik hastalarda lipoprotein anormallikleri tablo VI'da görülmektedir.

Tablo VI. Üremik hastalarda lipoprotein anormallikleri

Parametre	Bozukluk
Total lipidler	Tip IV hiperlipoproteinemi
Lipid sınıfları	VLDL ve IDL artmış, HDL azalmış
Lipoprotein içeriği	VLDL, IDL ve LDL de trigliserit içeriği artmış HDL-C azalmış VLDL-C, LDL-C, β -VLDL artmış
Apolipoproteinler	Apo A-I ve Apo A-II azalmış Apo A-IV artmış Apo B-48 artmış Apo C-II azalmış, apo C-III artmış HDL ve VLDL içindeki apo E'nin anormal dağılımı
Enzimler	LPL, HTGL ve LCAT aktivitesi azalmış
Lp (a)	Artmış

DİYALİZİN ÜREMİK DİSLİPİDEMİ ÜZERİNE ETKİSİ

Diyaliz üremik dislipoproteinemi düzeltmez, fakat paternini değiştirebilir. HD hastalarının % 50'sinde lipid anormalliği bulunur. HD hastalarında trigliserit ve VLDL düzeyleri sıklıkla yükselmiştir ve HDL düzeyleri ise genellikle düşüktür. LDL düzeyleri ise normal veya azalmış olup; total kolesterol düzeyleri yüksek, normal veya düşük olabilir (31). Buna karşılık PD hastalarının yaklaşık % 80'inde bir veya birden fazla lipid anormalliği bulunur. Trigliserit ve VLDL düzeylerinin yanısıra total ve LDL düzeyleri de sıklıkla artmıştır (1,21,24). Lp (a) her iki diyaliz modelindeki hasta grubunda da artmasına rağmen PD hastalarındaki artış daha belirgindir (24). Dolayısıyla PD hastalarında HD hastalarına oranla daha aterojenik bir lipoprotein profili sözkonusudur (1,24). Bu farklılığa katkıda bulunan faktörlerin; diyaliz sıvısından glukoz uptake'i, diyaliz sıvısına protein ve

lipoprotein kayıplarının olduğu öne sürülmektedir (21,24). KBY, HD ve PD de lipoprotein profilleri tablo VII’de görülmektedir.

Tablo VII. KBY, HD ve PD de lipoprotein profilleri

	TG	Chol.	VLDL-C	LDL-C	HDL-C	Apo A-I	Apo B	Lp (a)
KBY	↑	↑	±	↑	↓	±	↑	↑
HD	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↑	↑
PD	↑	↑	↑	↑	±	±	↑	↑

KBY’DE DİSLİPİDEMİNİN SONUÇLARI

İnkomplet katabolize edilmiş partiküllerin birikimi ve düşük HDL konsantrasyonları üremik hastalarda aterogenezisin hızlanmasına predispozisyon yaratabilir. Üremik hastalarda aterosklerozis sık olmasına rağmen bunun dislipideminin bir sonucu olduğunu kanıtlamak oldukça zordur. HD ve PD yapılan hastalarda da dislipideminin aterojenik olduğu ileri sürülmüştür (34). “The Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study” en azından bazı VLDL tiplerinin ki, özellikle kolesterolden zengin olanların, oldukça aterojenik olduğunu göstermiştir. Prospektif çalışmalarda KVH’tan ölen HD hastalarında ortalama kolesterol, LDL-C, LDL / HDL oranı ve Apo B düzeylerinin yaşayanlardan daha yüksek olduğunu göstermiştir (34). Bir başka çalışmada ise kardiyovasküler olayların fazla olduğu hastalarda Lp (a) düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (33).

Diğer yandan artmış plazma lipoprotein düzeylerinin KBY’nin progresyonunda bir nedensel rolü olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Kolesterolden zengin diyetle beslenen hayvanlarda aşırı kolesterol alımının renal vasküler reaktiviteyi ve hemodinamiyi değiştirdiği ve glomerüler hasara yol açtığı görülmüştür (21). Ancak yakın zamanlarda yayınlanan bir çalışmada insanlarda dislipideminin KBY’nin progresyonunda ancak sınırlı bir rolünün olduğu gösterilmiştir (35). Diğer taraftan lipidlerin tübüller için de toksik olduğu ve tübülointerstisyel skarlaşmaya yol açtığı bildirilmiştir (36).

HİPERHOMOSİSTEİNEMİ

Yüksek homosistein (Hcy) düzeyleri genel popülasyonda KVH için bağımsız bir risk faktörüdür. Vitamin B metabolizmasının genetik bozuklukları ve yetersiz alım sonucu vitamin B düzeyleri düşük olanlarda çok yüksek düzeylere ulaşabilmektedir. Hcy düzeyleri KBY olan hastalarda da renal fonksiyondaki azalmanın derecesi ile ters orantılı olarak yükselir (1,37). Hafif orta derecedeki Hcy artışlarının genel popülasyonda aterosklerotik KVH için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (38,39).

NORMAL HOMOSİSTEİN METABOLİZMASI

Plazmadaki Hcy'nın % 80 kadarı proteinlere (özellikle albumine) bağlı olarak bulunur. Hcy daha az oranlarda homosistein-homosistein dimeri veya gerçek serbest Hcy şeklinde bulunur. Total Hcy tüm serbest ve proteine bağlı Hcy tiplerinin toplamı olup, tHcy olarak kısaltılır (40). Normal Hcy düzeyleri laboratuvarlar arasında farklılıklar göstermekle birlikte aşıklıkta genellikle 5-15 $\mu\text{mol/L}$ 'dir. Bu değerden daha yüksek değerler hiperhomosisteinemi olarak kabul edilir (38,40).

Hcy esansiyel bir aminoasit olan metioninin metabolizması sırasında ara ürün olarak oluşur. Metionin önce S-adenozil metionine (SAM) dönüşür. Bu reaksiyonu metionin adenozil transferaz katalize eder. Takiben spesifik transferaz enzimleri ile SAM'ın metil grubu alıcı moleküle taşınarak S-adenozil homosistein oluşur. S-adenozil homosistein hidrolize olarak adenozin ve Hcy oluşturur. Hcy daha sonra ya metionin oluşturmak için remetilasyona veya sistasyon ve daha sonra sistein oluşturmak için transsülfürasyona gider. Yeterli miktarlarda metionin varlığında Hcy'nin % 50 kadarı transsülfürasyon yolu ile sistasyona dönüşür. Bu yol kofaktör olarak vitamin B6'yı kullanan sistasyon β sentetaz enzimi tarafından düzenlenir. Sistasyon yine vitamin B6'nın gerekli olduğu ileri bir reaksiyonla sisteyne dönüşür (38,40).

Metioninin korunmasının gerekli olduğu durumlarda Hcy, 5-metil tetrahidrofolat – homosistein metiltransferaz (metionin sentetaz) ve 5,10-metiltetrahidrofolat redüktazın rol oynadığı metabolik yol ile metionine remetile olur. Bu reaksiyonlar için yeterli miktarlarda vitamin B12 ve folik aside ihtiyaç vardır. Remetilasyonda rol oynayan diğer bir yol ise betaine-homosistein metiltransferazın kullanıldığı yoldur (38,40).

SAM Hcy'nin transsülfürasyon veya remetilasyon yollarına yöneltmesinde temel metabolik düzenleyicidir. SAM miktarlarının artışı metionin fazlalığını yansıtır ve bu

durumda metilen tetrahidrofolat redüktaz inhibe olarak Hcy transsülfürasyon yoluna yöneltilir (40).

Homosistein konsantrasyonunu etkileyen faktörler : Ortalama açlık plazma Hcy konsantrasyonları genellikle 10 µmol/L olup; 95. persentil değeri 16 µmol/L civarındadır ve bu değer sıklıkla normalin üst sınırı olarak kabul edilir. Bu düzey erkeklerde daha yüksektir. Her iki cinste yaş ile artış gösterir. Yaş ve cinsiyetin yanısıra genetik faktörler de değişken Hcy konsantrasyonlarına katkıda bulunur (38,40). Hcy konsantrasyonlarında artışa neden olan patolojik durumlar ise tablo VIII'de verilmiştir.

Tablo VIII. Hiperhomosisteinemi nedenleri

I-	Kalıtsal nedenler (Homosistinüri) a) Sistasyon β sentetaz eksikliği b) 5,10-metilen tetrahidrofolat eksikliği c) Metionin sentetaz bozukluğu
II-	Kazanılmış nedenler 1- Sistemik hastalıklar a) Kronik böbrek yetmezliği b) Akut lenfoblastik lösemi c) Psöriazis d) Hipotiroidizm 2- Vitamin B6, B12 veya folik asit eksikliği 3- İlaçlar a) Metotreksayt b) Nitröz oksit c) Antikonvülzanlar (Fenitoin, karbamazepin)

HOMOSİSTEİN VE ATEROSKLEROZİS

Wilcken ve Wilcken 1976 yılında KAH olan hastalarda anormal Hcy metabolizması olduğunu gözlediler (41). O tarihten itibaren yapılan çalışmalarda Hcy'nin KVH için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlendi (42-45,46). 1995 yılında yayınlanan 27 çalışmanın bir metaanalizinin sonuçları; Hcy'nin her 5 µmol/L artışının kardiyovasküler riski kolesteroldeki 20 mg/dl artış kadar arttırdığını gösterdi (47). Bir başka çalışmada ise 5 yıl süreyle izlenen 587 KAH olan hastada Hcy'nin mortaliteyi belirleme açısından kolesterol, hipertansiyon ve Lp (a) gibi konvansiyonel risk faktörlerinden daha güçlü bir

faktör olduğu ortaya koyulmuştur (48). British United Provident Association çalışmasında ise Hcy'deki her 5 µmol/L artışın riski % 41 arttırdığı ortaya konmuştur (49).

Hcy direkt olarak veya bir derivatı aracılığıyla olayları başlatır. Hcy'nin derivatları şunlardır :

- 1- Homosistein-sistein disülfid veya homosistein hemodimer SH grubunun oksidasyonu ile oluşur. Bu sırada hidrojen peroksit yapılıdır.
- 2- S-nitroso-homosistein Hcy'nin nitrik oksit (NO) ile oksidasyonu sonucu ortaya çıkar. Böylece Hcy bir NO yakalayıcısı gibi görev görür. Uzun dönemde nitrozasyon yüksek Hcy düzeyleri ile başedemez hale gelir. Hcy muhtemelen NO sentezini ve glutatyon peroksidaz aktivitesini etkilemektedir. Böylece reaktif oksijen ürünleri ortama yayılmaktadır.
- 3- S-adenosylhomocysteine (AdoHcy) Hcy prekürsörü olup; Hcy düzeylerinin arttığı durumlarda birikebilir. AdoHcy hidrolaz reverzibl bir reaksiyonla AdoHcy'i katalize eder. Metabolitler ortamdan uzaklaştırılmadığı zaman hidroliz yavaşlar ve AdoHcy ilişkili transmetilasyon inhibisyonu ortaya çıkar.
- 4- Hcy tiolaktone çok reaktif bir anhidrid olup Hcy'nin proteinlere kötü bağlanmasını önleyen bir mekanizma ile oluşur. Ayrıca Hcy'nin başlatıcı tRNA'ya yapışmasını sağlayan bir mekanizma ile de açığa çıkar. Bu homosistein-tRNA bir metillendirici faktör ile metionine metile olur. Metilasyon bozuksa homosistein-tRNA homosistein tiolaktan oluşturmak için hidrolize olur.

Bu mekanizmalar yoluyla Hcy'in endotel hücreler, damar düz kas hücreleri, trombositler, pıhtılaşma ve fibrinolitik faktörler üzerine bir toksin olarak etki ettiği öne sürülmektedir (41). Bir deneysel çalışmada hiperhomosisteinemide damar duvarının elastik komponentlerinde hasar olduğu gösterilmiştir (50). Ancak kronik HD hastalarında büyük arterlerin endotel bağımlı vazodilatasyon ve genişleyebilmesi üzerine Hcy'nin etkisi gösterilememiştir (51). Folik asit ile Hcy'nin düşürülmesi de endotel fonksiyonunda düzelmeye neden olmamıştır (52). Hiperhomosisteinemideki vasküler hasar için potansiyel mekanizmalar içinde Hcy'nin endotel hücrelerine sitotoksik etkisi, faktör V'in endotel tarafından aktivasyonu, Hcy'nin düz kas hücreleri üzerine büyümeyi uyarıcı etkisi, endotel protein C aktivasyonunun azalması ve artmış oksidan stress sayılmaktadır (39,40) (Tablo IX).

Tablo IX. Homosisteine bağılı aterosklerozun mekanizmaları

I. Vasküler endotele etkileri

1. Oksidan stresi arttırarak direk sitotoksik etki
2. Düz kas hücresi üzerine büyümeyi uyarıcı etki ve endotelial DNA sentezinde azalma
3. Anormal endotel fonksiyonu
4. Anormal prostasiklin sentezi

II. Plateletlere etkileri

1. Plateletlerin adezyon ve agregasyonunun artması
2. Plateletlerin ömrünün azalması
3. Tromboksan B2 sentezinin artması
4. Platelet kaynaklı tromboksan A2 düzeylerinin artması

III. Pıhtılaşma faktörlerine etkileri

1. Hcy aracılığıyla uyarılmış bir endotelial hücre faktörü tarafından faktör V aktivasyonu
2. Faktör XII aktivasyonu
3. von-Willebrand faktörün etkisi ve sekresyonunun inhibisyonu
4. AT III düzeylerinde azalma
5. Protein C aktivasyonunda azalma
6. Trombomodulin yapımı ve aktivitesinin inaktivasyonu
7. Lp (a)'nın plazmin-modifie fibrine afinitesinde artma
8. tPA'nın endotel hücrelerine bağlanmasının inhibisyonu

HOMOSİSTEİN VE KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

Böbrek yetmezliği olan hastalarda Hcy düzeyleri yüksektir (38,40,41,53). Hiperhomosisteinemi GFR 70 ml/dk'a düştüğü zaman başlar ve prediyaliz KBY hastalarında aterosklerotik okluziv arteriyel olaylarla ilişkilidir (41). Diyaliz hastalarının % 83'ünde Hcy düzeyleri yüksektir (39). HD plazma Hcy düzeylerini % 20-30 oranında azaltmakla birlikte, diyaliz sonrası 8. saatten itibaren tekrar yükselerek 20-44 saat içerisinde tekrar prediyaliz düzeylere ulaşmaktadır (53,54). PD yapılan hastalarda da Hcy düzeyleri yüksektir (40,55). Ancak HD hastalarındaki ortalama Hcy düzeylerinin PD yapılan hastalardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (40). Diğer taraftan yeterli PD yapılan hastalarda Hcy konsantrasyonlarında prediyaliz döneme göre anlamlı düşme olduğu tesbit edilmiştir (56). Üremik çocuklarda da plazma Hcy düzeylerinin yüksek olduğu, yaşla doğru, GFR ve serum folat düzeyleri ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (57).

KBY'de hiperhomosisteineminin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Başlangıçta bozulmuş renal itrahın böbrek yetmezliğindeki hiperhomosisteinemiden sorumlu olduğu düşünülmüş, fakat Hcy itrahının ihmal edilebilir düzeyde olduğu görülmüştür. Çünkü dolaşımdaki Hcy'nin ancak % 20'si serbest olup, glomerüllerden süzulebilmektedir. Süzülen serbest Hcy'nin % 99'u tübüllerden geri emilir. İdrarla atılan Hcy düzeyi % 1'dir. Dolayısıyla idrarla atılan bu oran KBY'deki hiperhomosisteinemi nedenini açıklamaz (38). Rat modellerinde üremide renal metabolizmanın azaldığı gösterilmiştir, ancak bu hayvandaki Hcy esas olarak serbest formdadır. Normal renal fonksiyonu olan koroner anjiyografi yapılan hastalarda renal arter ve ven Hcy düzeyleri arasında farklılık olmadığı tesbit edilmiştir (58). Dolayısıyla Hcy'in renal metabolizmasının azalması da üremideki hiperhomosisteinemi tam açıklamamaktadır. Son olarak üreminin neden olduğu ekstrarenal (özellikle hepatik) Hcy metabolizması bozukluklarının hiperhomosisteineminin nedeni olduğu düşünülmüştür (39,41). Nitekim von Guldener ve ark.'nın (59) yaptığı izotopik çalışmada SDBY olan hastalarda Hcy'nin remetilasyonunun azaldığı, transsülfürasyonda ise çok farklılık olmadığı tesbit edilmiştir.

KBY olan hastalarda da diğer hiperhomosisteinematik durumlarda olduğu gibi KVH riski artmıştır (46,1). Konjestif kalp yetmezliği ve KAH SDBY'li hastalarda majör ölüm nedenleridir. Bu hastalarda kardiyak hipertrofi ve dilatasyon kardiyovasküler değişiklikler için bir işarettir. Kardiyak hipertrofi SDBY'li hastalarda kardiyovasküler spesifik mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür (37). SDBY olan hastalarda mekanik faktörlerden bağımsız olarak plazma Hcy düzeyleri ile kardiyak yapı arasında doğru ilişki olduğu da gösterilmiştir (60).

HOMOSİSTEİN VE B VİTAMİNLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Folik asit, vitamin B6 ve vitamin B12 Hcy metabolizması için gereklidir ve bu vitaminlerin eksikliği durumunda plazma Hcy düzeyleri yükselmektedir. Genel popülasyonda yapılan çalışmalarda plazma Hcy düzeyleri ile plazma folat, plazma B6 ve plazma B12 düzeyleri arasında negatif korelasyonlar tesbit edilmiştir (61). KBY olan hastalar vitamin eksikliği için risk altında olduğu için bu hastalara rutin vitamin desteği yapılmaktadır. Dolayısıyla KBY'li hastalarda yüksek folik asit, vitamin B6 ve B12 düzeyleri tesbit edilmektedir (40). Yine hiperhomosisteinemili SDBY'li hastalarda folik asit, vitamin B6 veya B12'nin aşikar eksikliği her zaman gösterilemez (40). Robinson ve ark.'nın (46) çalışmasında SDBY'li hastalarda ortalama vitamin B12 ve folat konsantrasyonlarının normal referans popülasyon

değerlerinden yüksek iken, vitamin B6 konsantrasyonlarının düşük olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada normal popülasyonda % 2 olan B6 vitamin eksikliği insidansının SDBY olan hastalarda % 18 olduğu tesbit edilmiştir. Aynı çalışmada plazma Hcy düzeyleri ile plazma B grubu vitaminler düzeyleri arasında ters ilişki tesbit edilmiştir.

SDBY'li hastalarda hiperhomosisteineminin en önemli belirleyicilerinin ise düşük folik asit ve vitamin B12 düzeyleri, yüksek serum kreatinin konsantrasyonları ve diyaliz süresinin uzunluğudur (40). B vitaminleri normal veya artmış iken hiperhomosisteinemi oluşumu vitamin bağımlı metabolik olayların performansında bozukluk sonucu olabilir veya relatif intraselüler vitamin eksikliğine bağlıdır. Nitekim üremik hastalara folik asit desteği ile plazma Hcy konsantrasyonlarında anlamlı düşme tesbit edilmiştir (62-64). KBY'de folik asitin metabolizması çok iyi bilinmemektedir. Ancak KBY'de folik asit metabolizmasının bozulduğuna işaret eden veriler vardır. Bu verilere göre KBY'li hastalarda folik asit aktivitesine karşı rezistans olduğu görülmektedir. Plazma folat konjugaz aktivitesinin azaldığı, folik asitin indirgenmiş formu olan Metilen tetrahidrofolatın (MTHF) intestinal emiliminin ve transmembran folat transportunun inhibisyonu olduğu gösterilmiştir. Membran folat reseptörlerindeki anormallikler fonksiyonel olarak aktif MTHF'nin yetersiz intraselüler konsantrasyonuna neden olabilir (65).

SDBY'li hastalarda yüksek vitamin B6 eksikliği prevalansı muhtemelen diyalizle artmış klirensi ve bunun sonucu bu vitaminin metabolizmasındaki bozukluğu desteklemektedir (66). Diğer muhtemel mekanizmalar piridoksal-5'-fosfatın yapımı için gerekli olan pirüvat kinazın üremik inhibisyonu veya intestinal emilimin bozulması olabilir (39). Diyalizin tekniği de Hcy düzeyini etkileyebilir. High-flux dializ teknikleri daha fazla Hcy'in kandan temizlenmesini sağlar (40). Diğer taraftan PD yapılan hastalarda HD hastalarına göre daha düşük Hcy düzeyleri tesbit edilmektedir (46,56).

HİPERHOMOSİSTEİNEMİNİN TEDAVİSİ

Hcy düzeylerini 9-10 µmol/L civarında tutmak tedavinin hedefidir. Hiperhomosisteinemik bireylerde diyet tek başına folik asit düzeylerini yükseltmekte ve tHcy düzeylerini düşürmede başarılı değildir. Diyetteki konjuge folattan folik asitin biyoyararlanımı vitamin desteği ile sağlananın yarısı kadardır (67). Normal popülasyonda yapılan bir çalışmada vitamin desteği ile plazma Hcy düzeylerinin düştüğü gözlenmiştir (61).

HD hastalarında Hcy düzeylerini düşürmek için betaine veya N-asetilsistein veya vitamin B6 ile birlikte folik asit desteği yapılmış, en iyi sonuçlar B6, B12 vitaminleri ile folik asit birlikte verildiğinde elde edilmiştir (39-41). Bu etki dolaşan folik asit konsantrasyonları yüksek olduğunda dahi görülebilmektedir (40). Folik asit 1 mg/gün dozunda verildiğinde tHcy düzeylerini genellikle normale döndürememektedir (41). Bununla birlikte haftada üç kez 5 mg folik asit verilmesi ile HD hastalarında eritrosit ortalama folik asit konsantrasyonlarının iki katına çıktığı ve tHcy düzeylerinde % 36 azalma olduğu gözlenmiştir (68). HD ve PD yapılan çocuklarda ise günlük 2,5 mg folik asit desteği ile plazma Hcy konsantrasyonlarında anlamlı düşme saptanmıştır (64). Vitamin B12 tek başına verildiğinde tHcy konsantrasyonlarına etkisi olmamaktadır. Bu muhtemelen bu vitaminin eksikliğinin nadir olmasına bağlıdır (39,40). Genel popülasyondan elde edilen verilerde ise vitamin B6'nın tHcy düzeylerine etkisi olmadığı gözlenmektedir (39). Serin, betain desteğinin tHcy düzeylerine etkisi olmamakla birlikte (39,40), oral N-asetilsistein HD hastalarında tHcy düzeylerinde % 16 oranında yavaş bir azalmaya neden olmuştur (39).

MALNÜTRİSYON

KBY üremik sendromun ve tedavisinin bir sonucu olarak derin metabolik ve nütrisyonel bozukluklara neden olur. Besin maddelerinin bozulmuş emilimi, itrahi ve metabolizması, hormonal değişiklikler, iştahsızlığa bağlı yetersiz alım, diyet kısıtlamaları, diyaliz ile kayıp, psikososyal faktörler, asidozun katabolik etkileri, infeksiyonlar/inflamasyon ve fiziksel inaktivite üremideki malnütrisyonun nedenleri arasında sayılmaktadır (3,69,70). Bu hastalarda malnütrisyon morbidite ve mortalitede önemli bir faktör olup prevalansı % 34-60 arasında değişmektedir (3).

Diyaliz hastalarında düşük serum albumin ve kolesterol düzeylerinin mortalite riskinin bağımsız belirleyicileri olduğu rapor edilmektedir (69). Serum albumini 3,5 g/dl'nin altında olduğunda 4 g/dl üzerindeki değerlere oranla mortalite riski 10 kat artmaktadır (69,71).

Yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda HD ve PD hastalarında kardiyak hastalık varlığı ile hipalbuminemi arasında bir ilişki olduğu belirlenmiştir (3,71,72). Ancak kardiyak hastalık ve malnütrisyon arasındaki ilişkinin nasıl olduğu açık değildir.

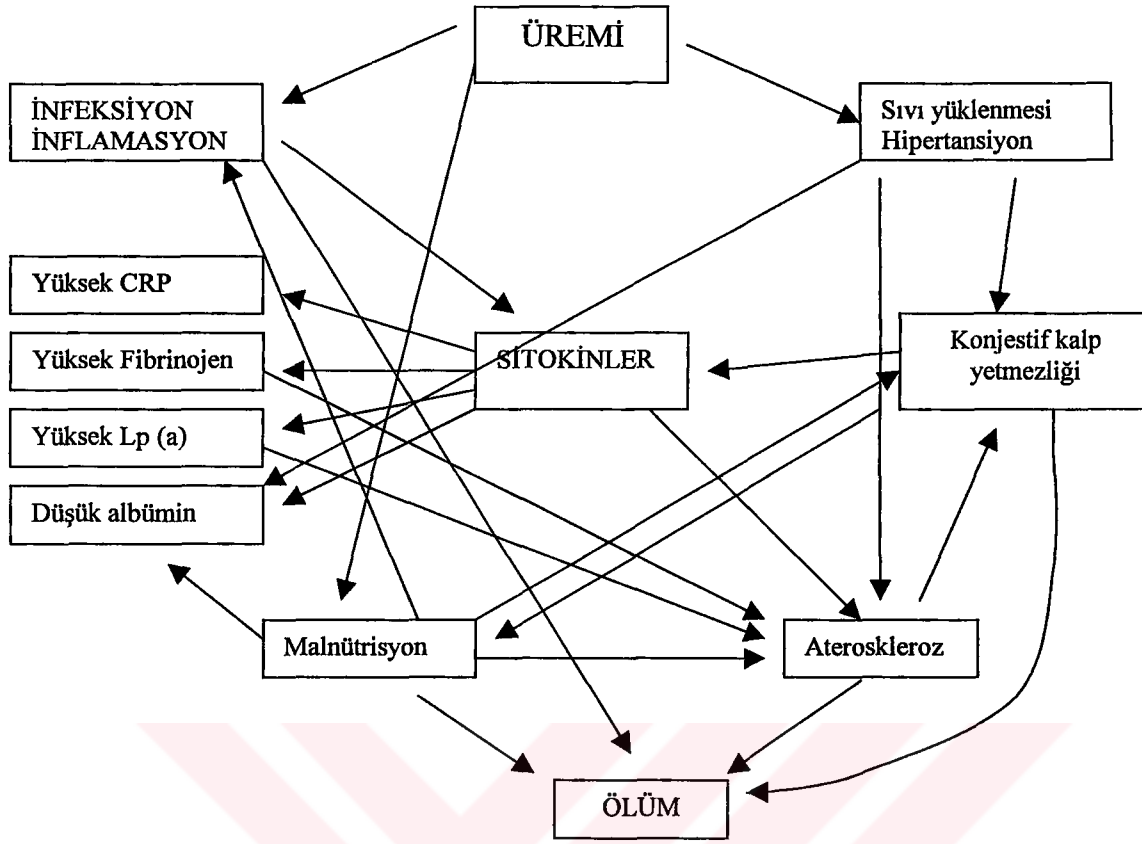
SDBY hastalarında malnütrisyon, KVH ve mortalite arasındaki bağlantılar tartışılırken şu ihtimaller üzerinde durulmalıdır :

- 1- Malnütrisyon en sık ölüm nedeni olan kardiyak hastalığa predispozisyon yaratabilir veya kardiyak hastalığı arttırabilir.
- 2- Malnütrisyon KVH'ın bir sonucu olarak gelişebilir.
- 3- Bir veya daha fazla faktör hem kardiyak hastalığa hem de malnütrisyonla predispoze olabilir.

Deneysel ve klinik çalışmalarda ciddi malnütrisyonun myokard kitesini, myofibril bileşimlerini ve diğer fonksiyonel elementleri azalttığına dair deliller vardır (3). Bununla birlikte marasmusta hem kardiyak atrofi hem de hipertrofi görülebilmektedir (3). SDBY'li hastalarda malnütrisyonun kardiyak hastalığa nasıl predispozisyon yarattığı açık değildir. Bu konuda hipotez şeklinde öne sürülen mekanizmalardan bir tanesi hipoalbumineminin ateroskleroz ile ilişkili lipoproteinlerin yapımını arttırması şeklindedir. Diğer bir mekanizma ise malnütrisyonun heparin kofaktör I ve antitrombin III eksikliğine yol açarak hiperkoagülasyona neden olması olabilir. Malnütrisyonla kan viskozitesinin artması ve hipoalbumineminin transplant hastalardaki graft trombozu için tek ve en güvenilir belirleyicisi olması bu düşüncüyü desteklemektedir (3). Dolayısıyla malnütrisyon lipid anormallikleri ve endotelial disfonksiyona neden olarak kardiyak hastalığa predispozisyon yaratıyor olabilir.

Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda malnütrisyon sık görülmektedir. Kalp yetmezliğinde malnütrisyon iştahsızlık, metabolizma artışı, fiziksel aktivite azalması, doku hipoperfüzyonu ve barsak ödemi sonucu besinlerin emiliminin azalmasına bağlıdır. Volüm artışı da düşük serum albumin düzeylerine katkıda bulunur. Kalp yetmezlikli hastalarda proinflamatuvar sitokinler de artmış olup; malnütrisyonla katkıda bulunurlar (3). SDBY hastalarında sıvı yüklenmesi ve/veya iskemik veya üremik kardiyomyopatiye bağlı konjestif kalp yetmezliği siktir. Dolayısıyla kalp yetmezliği olan hastalarda malnütrisyon ve hipoalbuminemi görülebilmektedir.

Son olarak kronik inflamasyon/infeksiyonun aterosklerotik KVH ve myokard infarktüsü ve ölüm riskini arttırdığı bildirilmektedir (73). Diğer taraftan proinflamatuvar sitokinler protein katabolizmasını arttırarak, iştahsızlığa yol açarak ve albumin sentezini azaltarak da malnütrisyonla neden olmaktadır (3,71). Şekil 2'de kronik üremide kalp hastalığı, malnütrisyon ve ölüm arasındaki ilişkiler şematize edilmiştir.



Şekil 2 : Kronik üremide kalp hastalığı, malnütrisyon ve ölüm arasındaki ilişkiler. Bu senaryoda proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6, TNF) merkezi rol oynar.

KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA NÜTRİSYON DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

KBY'li hastalarda malnütrisyon tek bir testle veya tek bir değerlendirme ile belirlenemeyebilir. Bu nedenle bu hastalarda nütrisyon durumu değişik ölçümlerle ve düzenli araştırmalarla değerlendirilmelidir (Tablo X). Protein durumu ve vücut kompozisyonlarının ölçümü ve besin alımının değerlendirilmesi birlikte yapılmalıdır (74).

Protein depolarının belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan serum albumin düzeyleri akut olaylardan, katabolik hastalıklardan, infeksiyon varlığından sıklıkla etkilenir. Kronik peritoneal veya vasküler ulaşım yolu infeksiyonları veya diğer infeksiyonlarda karaciğerde albumin sentezi akut faz reaktanlarındaki artışa cevap olarak azalır. Dolayısıyla serum albumin düzeyleri nütrisyonel durumun belirlenmesinde yeterince yararlı olmayabilir (74).

Serum prealbumin ve transferrin düzeyleri kısa yarı ömürleri nedeniyle daha kullanılabilir parametrelerdir (70,74). Ancak SDBY'li hastalarda prealbumin-retinol bağlayıcı protein kompleksinin anormal metabolizması nedeniyle prealbumin düzeyleri yüksektir. Ayrıca albuminde olduğu gibi akut faz reaktanlarının arttığı durumlarda karaciğerde sentezi azalmaktadır (74). Serum transferrin düzeyleri ise demir eksikliği varlığında değişebilmektedir (74).

Antropometri, bioelektrik impedans analiz, dual enerji x-ray absorpsiometri (DEXA) gibi vücut kompozisyonu ölçümleri ve subjektif global değerlendirme SDBY'li hastalarda nütrisyonel durumun değerlendirmesinde kullanılabilir (70,74). Bununla birlikte bu vücut kompozisyonu ölçen yöntemlerin hepsinin sınırlı kaldığı durumlar vardır. Antropometri ölçümler arasında önemli hatalarla birlikte ve deri turgorundan etkilenebilir. Bioelektrik impedans analizi vücut kompozisyonlarını ölçmekten ziyade vücut suyunu daha iyi ölçer. DEXA yağ kitlesinin yağsız kitleden ayırılmasında kullanılır, ancak özel ekipman gerektirir(74).

Nütrisyonel alım diyaliz hastalarında sık sık değerlendirilmelidir. Bir-üç günlük diyet hikayesi alınarak yeterli bilgi elde edinilebilir. Normalleştirilmiş protein katabolik hızı (PCR_n) nötral nitrojen balansı olan hastalarda günlük protein alımını değerlendirmede kullanılır (70,74).

DUAL-ENERGY X-RAY ABSORBTİOMETRY

DEXA tekniği üç kompartman modeli (kemik, yağ ve yağsız kitle) temeline dayanır ve hem tüm vücut hem de segmental vücut kompozisyonunu (baş, gövde, kollar ve bacaklar) değerlendirir (75). Metod oldukça güvenilir olup; total vücut kemik mineral içeriği (BMC), yağ dokusu kitlesi (FTM-Fat tissue mass), ve yağsız doku kitlesi (LTM-Lean tissue mass) belirlemedeki hataları sırasıyla % 1.8, %1.5'dan az ve % 1.5'tir (75,76). Teknik, farklı enerji düzeylerinde vücut dokularının farklı x-ray zayıflatma özelliklerine dayanır. Vücut iki enerji düzeyinde x-ray ile taranır ve farklı zayıflatma ölçümleri ile kemik yumuşak dokudan ayırılır. Düşük enerji zayıflamasının yüksek enerji zayıflamasına oranı ise FTM'nin LTM'den ayırımını sağlar (75). Ancak teknik hastanın muayene masasındaki pozisyonundan etkilenebilmektedir (76). DEXA 20 dakika gibi kısa bir sürede yapılabilen ve minimal radyasyon dozuna neden olmaktadır (77).

Tablo X. Nütrisyonel değerlendirme

I-Medikal hikaye ve fizik muayene

II- Diyet hikayesi

- a) Görüşme yoluyla
- b) Günlük ile
- c) 3 günlük diyetin hatırlanması ile

III-Antropometrik ölçümler

- a) Boy, kuru ağırlık
- b) Kilo kaybı yüzdesi
- c) İdeal vücut ağırlığı yüzdesi
- d) Triseps ve subskafit deri kalınlığı
- e) Orta kol çevresi

IV- Biyokimyasal testler

- a) BUN, kreatinin, kolesterol, potasyum, fosfor, albumin, transferrin, ferritin
- b) Prealbumin (tiroksin bağlayıcı veya retinol bağlayıcı protein)
- c) Fibronektin
- d) Somatomedin C
- e) Plazma aminoasit profili
- f) Kas aminoasit profili

V- Üre kinetik modeli-PCR

VI- İmmun fonksiyon

- a) Total lenfosit sayısı
- b) Gecikmiş hipersensitivite deri testi
- c) Sitokin ve kompleman ölçümleri

VII-Vücut kompozisyonu

- a) Total vücut suyu (döterium ve bromid izotop dilüsyon)
- b) Değişebilir Na / değişebilir K
- c) Bioelektrik impedans analizi
- d) Total vücut elektrik akımı
- e) Dansitometri
- f) Nötron aktivasyon analizi (nitrojen)
- g) Dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA)
- h) Komputerize tomografi
- i) Ultrasound
- j) İnfrared interaktans
- k) Magnetik rezonans görüntüleme

VIII-Fiziksel performans

- a) Komputer kontrollü dinamometre
- b) El Dinamometresi

IX- Diğerleri

- a) Prognostik nütrisyon indeksi (PNI)
- b) Hastane prognostik indeksi (HPI)
- c) Subjektif global değerlendirme (SGA)

VÜCUT YAĞ DAĞILIMI VE KARDİYOVASKÜLER RİSK

Erişkinlerde yapılan prospektif çalışmalar abdominal obezitenin kardiyovasküler risk ve kardiyak mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. KVH riskindeki artışın; abdominal obezite ile insülin-glukoz homeostazisi ve plazma lipoprotein düzeylerindeki değişiklikler arasındaki ilişkinin bir sonucu olarak ortaya çıktığını destekleyen veriler vardır (78). Obez erişkinlerde abdominal kavite yağ birikiminin insüline doku duyarlılığı ve pankreatik β hücre fonksiyonuna derin etkileri olduğu gözlenmiştir. İnsülin rezistansı ve kompanzatuvar hiperinsülinemi hipertansiyon, dislipidemi, hiperürisemi ve tip II diabet riskini arttırmaktadır (78). Benzer bulgular çocuklarda ve obez adölesanlarda da gösterilmiştir (79,80). Diğer taraftan vücut yağ dağılımındaki kişisel farklılıklar metabolik değişiklikleri de etkilemektedir. Nitekim erkeklerde femoral yağ birikiminin obezitenin, özellikle abdominal obezitenin plazma lipoprotein düzeylerine kötü etkilerine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (78). Obez çocuklarda visseral abdominal yağ dokusunun subkutan abdominal yağ dokusuna oranla lipid/lipoprotein risk faktörleri ile daha ilişkili olduğu gösterilmiştir (81). Diğer taraftan erişkinlerde subkutan abdominal adipozitlerinin hipertrofi metabolik risk profilinin daha da bozulmasına neden olmaktadır (82). Vücut yağ dağılımının kardiyovasküler mortaliteye de etkisi olduğu gösterilmiştir. Lee ve ark. (83) vücut yağ dağılımı uygun olmayan zayıf erkeklerin, obez, fakat uygun yağ dağılımı gösteren erkeklere oranla daha fazla kardiyovasküler mortalite taşıdıklarını göstermiştir.

Diğer taraftan sol ventrikül hipertrofini belirlemede sol ventrikül kitlesinin vücut ölçülerine (boy ve vücut yüzey alanı) oranı en sık kullanılan metodlardır. Ancak, boy veya vücut yüzey alanı kişisel farklılıklar nedeniyle sol ventrikül hipertrofini tam doğru olarak belirleyemez. Bununla birlikte yağsız kitlenin sol ventrikül kitlesinin normalizasyonunda optimal yöntem olduğu gösterilmiştir (84).

HİPERİNSÜLİNİZM

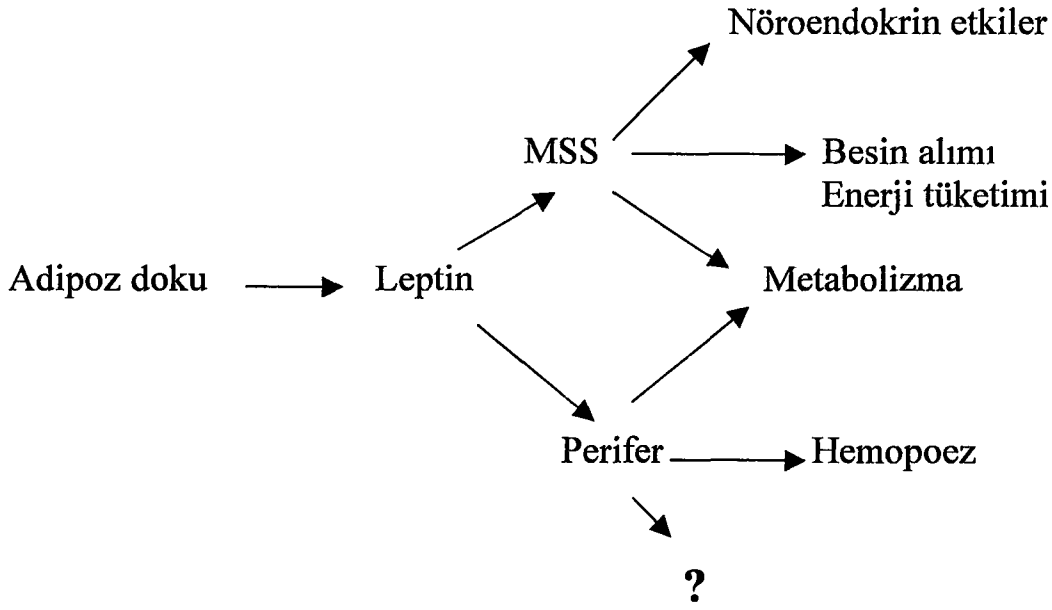
Hiperinsülinizm iskemik kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Hiperinsülinemi sıklıkla insülin direncinin bir işareti olup abdominal obezite ile beraberdir. Yukarıda da belirtildiği gibi abdominal obezite bir risk faktörü olarak yerini almış ve dikkatler aterosklerotik kalp hastalığının bir göstergesi olarak kalça ölçüsünün bel ölçüsüne oranına yönelmiştir (85).

Böbrek yetmezliğinde glukoz intoleransı sıktır. Bu hastalarda uzun zamandan beri insülin direnci ve yüksek insülin düzeyleri olduğu bilinmektedir. KBY'li hastalardaki glukoz intoleransı diyaliz ile parsiyel olarak düzelebilmektedir. Bu gözlem üremik serumda insülinin biyolojik etkisini baskılayan diyalize olabilen faktör(ler)ün varlığını desteklemektedir. Diyaliz dışında düşük proteinli diyet de glukoz metabolizmasını düzeltmektedir. Bu durum da insülin etkisini inhibe eden bir peptidin sentezinin azalması ile açıklanmaya çalışılmıştır. Nitekim üremide glukoz metabolizmasını bozabilecek birkaç peptid izole edilmiştir. Yine 1,25 (OH)₂ D3 eksikliğinin de üremideki insülin direncinin patogenezinde rolü olabileceğine dair veriler vardır. Rekombinan eritropoetin tedavisi ile aneminin düzeltilmesi ve demir yükünün azaltılması da adölesanlardaki insülin direncini düzeltmektedir (86).

LEPTİN

Obezite (ob) geninden transkribe edilen 167 aminoasitlik leptin proteini ilk kez 1994 'de farede klonlandı (87). Leptin adı Yunanca ince, zayıf anlamına gelen "leptos" sözcüğünden türemiştir. İnsan leptin geni 7. Kromozomun uzun kolunun 31. bölgesindedir (7q31). Leptin esas olarak beyaz adipoz dokuda, çok az miktarda da kahverengi adipoz dokuda yapılır (88). Yaklaşık % 50 oranında serbest halde dolaşır, geri kalanı proteine bağlıdır (89). İlk zamanlarda besin alımını sınırlayan ve enerji tüketimini arttıran adipoz doku kökenli bir sinyal faktörü olarak tanımlanmasına rağmen, leptinin adipostat olduğu, genetik (ob/ob fareler) veya diyetle uyarılarak obez hale getirilen kemirgenlerde leptin enjeksiyonundan sonra vücut ağırlığında azalma, metabolik kontrolde iyileşme olmasıyla kanıtlandı (Şekil 3) (87,88,90,91).

Leptin metabolik etkilerinin çoğunu merkezi sinir sisteminde (MSS) ve periferik dokularda bulunan spesifik reseptörler aracılığıyla gösterir (88,91). Leptin reseptörünün uzun formu hipotalamusta eksprese olur, hipotalamik nöropeptid Y'nin sentez ve salınımını inhibe ederek iştahı azaltır, metabolizmayı hızlandırır. Bu leptin reseptörü aynı zamanda interlökin 2, interferon, GH reseptörünü de içeren bir sınıf I sitokin reseptörüdür. Leptin reseptörünün kısa formu, solubl leptin reseptörleri içerir ve koroid pleksus, leptomeninksler gibi beynin diğer kısımlarında ve diğer birçok dokuda eksprese olur. Periferik dokularda da birçok leptin reseptör izoformu eksprese edilir. Hepatosit, adiposit, hematopoietik hücre, pankreas adacık hücre kültürlerinde leptine karşı biyolojik yanıt olması periferik etkisinin olduğunu gösterir (88,90-94).



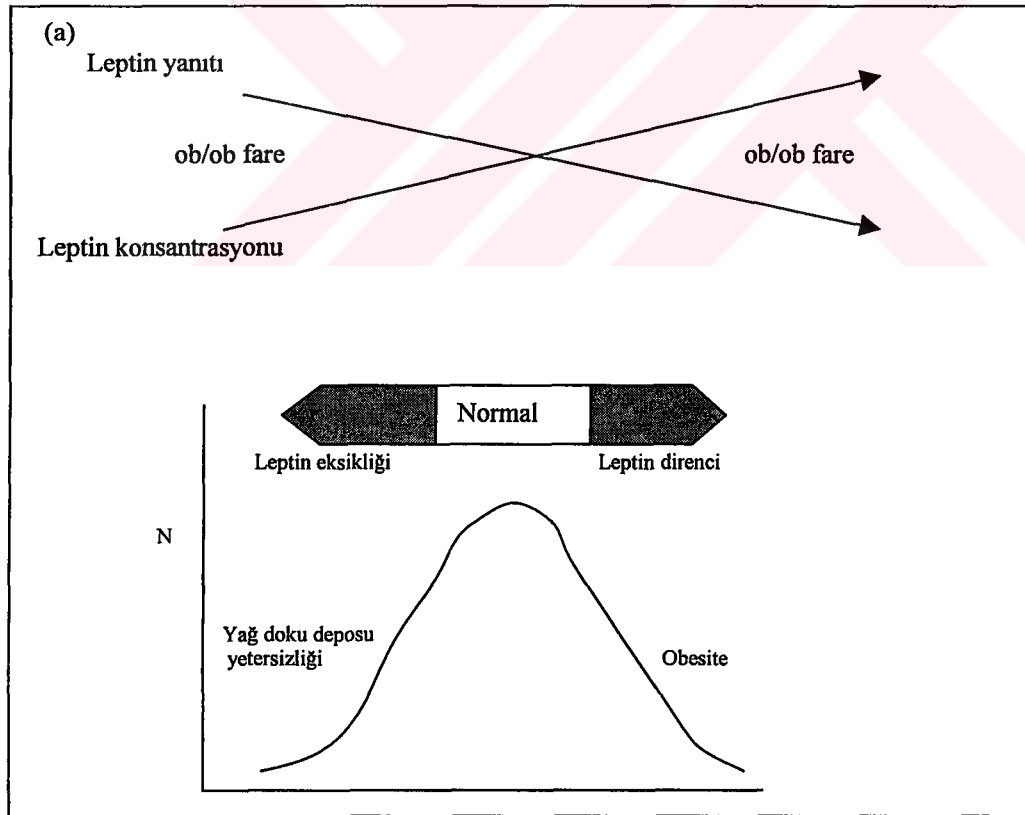
Şekil 3 . Leptinin rol oynadığı sinyal oluşum basamaklarının şematik modeli (87)

Hormonun diğer karakteristik özellikleri sirkadyan ritm ve pulsatil sekresyon göstermesi ve sitokinler, GH, IGF, tiroid hormon ve steroid hormonlar için spesifik bağlayıcı protein olmasıdır. Serum leptin düzeyleri gece yarısı ile sabahın erken saatleri arasında en yüksek, öğle ile öğleden sonranın ortalarına kadar en düşüktür. Leptin sekresyonundaki noktürnal yükselme prolaktin, TSH, serbest yağ asitleri, kortizol ve GH’da rapor edilenlere benzer (91,93).

Leptinin glukoz homeostazına yönelik faydalı etkilerinin lipid metabolizmasındaki etkilerinin sonucu geliştiğini öne süren çalışmalar vardır. Buna göre leptin yağ asiti ve trigliserid sentezini azaltarak, lipid oksidasyonunu artırarak dokularda lipid birikimini önler. Bu etki asetil-koa karboksilaz aktivitesi üzerine inhibitör etkisiyle gerçekleşir ve insülin direncine, dolayısıyla beta hücre işlevine faydalı etkiler göstererek glukoz homeostazını iyileştirir (88,91,95).

Yukarıda sıralanan özelliklerine bakıldığında leptinin adipostatik işlevinin olduğu ve obezitede vücut ağırlığını azalttığı düşünülebilir. Ancak, hala leptinin obeziteyi mi, yoksa kilo artışını mı engellediğinin cevabı sorgulanmaktadır. İnsanlardaki obezitede leptin genindeki mutasyonlar kanıtlanamamıştır (90,91). Bazal leptin düzeyleri obez bireylerde önemli derecede artmıştır (89,95). Adipoz dokudaki leptin mRNA’sı ve plazma leptin düzeyleri adipoz doku deposunun büyüklüğüyle orantılı bulunmuştur ve bu obezitenin

plazma leptin düzeylerinde mutlak azalmadan kaynaklanmadığını gösterir. Bu bulgular yetersiz sinyal oluşumundan kaynaklanan "leptin direnci" ile açıklanmaktadır (Şekil 4) (88). Obezitedeki hiperleptinemiden leptin turnover ve leptin klirensindeki değişiklik sorumlu değildir. Vücut yağıyla leptin arasındaki kuvvetli ilişkiye rağmen leptin düzeyleri ve vücut yağ indeksinde büyük heterojenite vardır. Total vücut yağından başka, üst veya alt yağlılığı, visceral yağ bazal leptin düzeylerini etkilemez. Total vücut yağ kitlesi > % vücut yağ kitlesi > BMI sirküle leptin düzeyleri için en önemli prediktörlerdir. Buna karşın yaş, etnik özellik, bazal glukoz düzeyleri ve diyabet sirküle leptin düzeyleri için bağımsız prediktör değildir (91,93,95). Sadece insülin sensitiv bireylerde bazal insülin düzeyleri ve leptin arasında pozitif ilişki vardır (93). Bir çalışmada tip I diyabetin yüksek leptin düzeyiyle birlikte olmadığı ve serum leptin konsantrasyonunu düzenlemediği bildirilmiştir. Aynı çalışmada serum leptin düzeyiyle BMI, kız cinsiyet ve yaş arasında hem kontrol hem de diyabetiklerde önemli ilişki belirlenmiştir (95).



Şekil 4. Farelerde (a) ve insanda (b) leptin direnci (88)

Leptin ekspresyonu adipoz doku dışında çevresel ve hormonal faktörler ile sıkı biçimde kontrol edilir (Tablo XI) (88,91). İnsanlarda açlık leptin düzeylerini düşürür, aşırı beslenme indükler. İnsülin düzeylerindeki akut değişiklikler leptin düzeylerini çok az etkiler.

Leptin ekspresyonunun indüklenmesi için insülin düzeylerinin artması gerekir. Leptin düzeyleri kadınlarda erkeklerden yüksektir. Leptin plasentada da yapılır. Bu durum fetus ile anne arasındaki sinyal aktarımında leptinin önemli rol oynadığını düşündürür (91,93,94).

Tablo XI. Leptin ekspresyonunu indükleyen ve baskılayan maddeler (88)

İndükleyenler	Etki*	Tür
Beslenme	+	Kemirgen + insan
Açlık	-	Kemirgen + insan
Glukokortikoidler	+	Kemirgen + insan
İnsülin	+ c veya +	Kemirgen İnsan
Boğmaca toksini	-	Kemirgen
cAMP	-	Kemirgen
Beta reseptör agonistleri	-	Kemirgen
Tiyazolidinediyonlar	-	Kemirgen
Sitokinler	+	Kemirgen
Obezite	+	Kemirgen + insan

(+)= indüksiyon, (-)= baskılama, c = değişiklik yok

Leptinin vücut ağırlığı ve metabolik homeostazdaki etkilerinin ötesinde endokrin ve düzenleyici basamaklarda anlamlı bir kontrol rolü de vardır (91). İnsan ve kemirgenlerde puberteyi ve cinsel olgunlaşmayı tetiklediği, daha önemlisi gebelikteki rolü ortaya atılmıştır (94). Üreme dışında da tiroid ve adrenal steroid hormonlar üretimi gibi diğer nöroendokrin işlevleri de kontrol ettiğini gösteren çalışmalar vardır. Son olarak leptinin araştırılmaya değer bir etkisi de hematopoietik sisteme olan etkisidir (91).

KBY ve LEPTİN

Serum leptin düzeylerinin diyaliz tedavisinde (HD, PD) olan veya olmayan bütün KBY'li hastalarda arttığı iyi bilinir (96-102). Leptinin iştahı azalttığı göz önüne alındığında böbrek yetmezliğindeki iştah azalması ve kötü beslenmeden sorumlu olabileceği düşünülebilir. Sonuçta KBY'li hastalarda mortalite ve morbiditenin artışına neden olan ve prognozu kötü

yönde etkileyen malnütrisyon gelişir (98). Heimbürger ve ark. (103) HD hastalarında serum leptin düzeylerinin sağlıklı kontrollerden üç kez daha yüksek olduğunu belirlemişler ve bunu, uygunsuz diyet alımı, üremik anoreksi ve malnütrisyonu bağlamışlardır. Sharma ve ark. da (96) böbreklerin leptini sirkülasyondan temizlediğini rapor etmişlerdir. Buna karşın anefrik hastalarda düşük leptin düzeyleri belirlendiğinden SDBY'li hastalarda belirlenen yüksek serum leptin düzeylerinin sadece renal eliminasyon yetersizliğiyle açıklanmasının mümkün olmayacağı bildirilmiştir. Bu yazarlar yapımdaki değişikliğin veya leptinin non-renal eliminasyonunda üreminin sekonder etkisinin serum leptin konsantrasyonlarını etkileyebileceğini öne sürmüşlerdir (91,96,97,104). Leptin yüksekliğinde sorumlu tutulan diğer bir mekanizma da HD sırasında endotoksine maruz kalmadır. Grunfield (105) hamsterlarda endotoksinin leptin mRNA'sının ekspresyonunu etkilediğini göstermiştir. Bu da inflamasyon olaylarında oluşan iştahsızlığın nedeninin leptin yüksekliği olduğunu düşündürmektedir. Stenvinkel ve ark.(97) da serum leptin konsantrasyonlarının yüksek plazma insülin düzeyli KBY'li hastalarda, düşük plazma insülin konsantrasyonlulardan daha fazla yükseldiğini göstermişlerdir. Dahası, plazma insülininde artış olmadan sirküle serum leptin konsantrasyonlarının % vücut yağ içeriğiyle daha fazla ilişkili olduğunu belirlemişlerdir. Sonuç olarak KBY'de insülin rezistansı ve hiperinsülineminin de yüksek serum leptin konsantrasyonlarına yol açacağı düşünülebilir (95,97,106). Bir başka çalışmada da serum leptininin polisülfon dializerle vücuttan uzaklaştırılırken, selüloz membranların bu etkisinin olmadığı gösterilmiştir (107). Anoreksinin diyaliz ile kısmen düzeltilebildiği hatırlandığında, bunda leptin düzeyinin high-flux membranlarla düşürülmesinin, dolayısıyla iştahın düzelmesinin de rolü olabilir. HD'deki bu farklı bulgulara karşın PD uygulanan hastalarda serum leptin düzeyleri hem konservatif olarak izlenen hem de HD ile tedavi edilen hastalardan daha yüksek bulunmuştur (101,102). Bu, peritoneal sıvıdan glukozun sürekli absorpsiyonu sonucu gelişen hiperinsülinizm ve vücut yağ kitlesinde artışa bağlanmıştır. Bir çalışmada rHuEPO tedavisinin de leptin seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (108). Bu etkinin leptin sentezine direkt baskılayıcı ya da leptin turnoverini arttırıcı etki veya fiziksel aktiviteyi arttırması sonucu vücut yağ kitlesinin azalmasıyla ilgili olabileceği ileri sürülmektedir. Leptinin hematopoezi uyardığı bilindiğinden rHuEPO ile aneminin düzeltilmesinin feedback yolla leptini baskılayabileceği de düşünülebilir (91).

HASTALAR VE METOTLAR

Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji ve Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalları ile Nükleer Tıp ve Biyokimya Anabilim Dalları işbirliği ile yapıldı.

Çalışmaya Çocuk Nefroloji Bilim Dalı tarafından takip edilen SDBY'li 17 (dokuz PD, sekiz HD), konservatif tedavi ile takip edilen KBY'li 10 hasta ile kontrol grubu olarak uygun yaş ve cinsiyette 16 sağlıklı çocuk alındı.

Tüm vakaların antropometrik ölçümleri alındı, sistemik muayeneleri ve uygun büyüklükte manşonlu sfigmomanometre ile kan basıncı ölçümleri yapıldı.

- **Antropometrik ölçümler:** Tüm vakaların antropometrik ölçümleri aynı kişi tarafından yapıldı. **Boy;** ayakkabısız olarak, ayakta dik durur pozisyonda duvara monte edilmiş bir şeritmetre yardımıyla, **ağırlık;** üzerindeki kaba elbiseler ve ayakkabılar çıkarılmış halde vega marka bir baskül ile ölçüldü. **Cilt kıvrım kalınlıkları** subskapular bölge ve sol kol triseps kası üzerinden akromion ile olekranon ortasına tekabül eden noktadan cilt ve cilt altı dokusu kas tabakası üzerinden kaydırılıp, baş parmak ve işaret parmakları arasına alındıktan sonra kalibremetre (Skinfold-caliper) ile standart olarak sıkılarak ölçüldü. Akromion ile olekranon ortasına tekabül eden noktadan standart mezura ile **orta kol çevresi (OKÇ)** ölçümü yapıldı. **Bel çevresi** lateral kosta kenarı ile iliak krest arasındaki en kısa mesafenin ortasından geçerek tüm beli çevreleyecek şekilde, **kalça çevresi** her iki kalçanın en geniş ekseninden geçerek tüm kalçayı çevreleyecek şekilde standart mezura ile ölçüldü. Kilogram cinsinden ölçülen ağırlığın metre cinsinden ölçülen boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile (kg / m^2) **vücut kitle indeksi (BMİ)** hesaplandı.
- Vücut yağ ve yağsız kitle dağılımı ölçümü DEXA yöntemi ile yapıldı. DEXA ölçümünde 100 ve 140 kVp değerinde x-ray ışını üreten bir x-ray tüp jeneratör kullanan Hologic QDR 4500A tipi cihaz kullanılarak yapıldı. Tarama seanslarının süresi hastanın boyuna göre cihaz tarafından otomatik olarak ayarlanmakla birlikte her seans ortalama 2-2,5 dk'da yapıldı. Hologic System Software Version 9.80C analiz sistemi kullanılarak sağ kol, sol kol, gövde, sağ bacak, sol bacak, kafa ve total vücut birimlerinin yağ, kas, kemik ve yağsız kitle (kas + kemik) ölçümleri gram olarak belirlendi.

Vakaların hepsinden 12 saatlik açlıktan sonra kan örnekleri alındı. HD hastalarında kan örnekleri HD seansı girişinde, antropometrik ölçümler ve DEXA ölçümü HD seansı sonrasında yapıldı. Vakalardan alınan kan örneklerinde açlık kan şekeri, BUN, kreatinin,

trigliserit, kolesterol, HDL, insülin, vitamin B12, folik asit, leptin, Apo A, Apo B, Lp (a) ve Hcy düzeyleri çalışıldı. Açlık kan şekeri, BUN, kreatinin, trigliserit, kolesterol, HDL düzeyleri hemen çalışıldı. Diğer parametreler için alınan kan örneklerinin serumları ayrılarak, serumlar çalışma gününe kadar -70°C 'de saklandı.

- **Açlık kan şekeri, BUN, kreatinin, trigliserit, kolesterol, HDL düzeyleri** hastanemiz merkez laboratuvarında Konelab 60İ otoanalizör ile Medkim firmasının bu maddeler için ürettiği reagent setler ile yapıldı.
- **LDL düzeyleri ; kolesterol - (trigliserit + HDL)** formülü ile hesaplandı (109).

5

- **İnsülin, vitamin B12, folik asit ve leptin** hastanemiz Nükleer Tıp Bilim Dalında çalışıldı.
İnsülin; radioimmunoassay yöntemi (RIA) ile DPC (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA) firmasının ürettiği Coat-A-Count Insulin isimli ticari kitlerle çalışıldı. İnsülin düzeyleri $\mu\text{IU/ml}$ olarak ifade edildi.
- **Serum folik asit ve vitamin B 12 düzeyleri;** RIA yöntemi ile ICN (ICN Pharmaceuticals, Diagnostics Division, Orangeburg, New York) firmasının ürettiği SimulTRAC-SNB RADIOASSAY KIT VITAMİN B₁₂[⁵⁷Co] / FOLATE [¹²⁵] isimli kitlerle çalışıldı. Vitamin B12 pg/ml, folik asit ng/ml olarak ifade edildi.
- **Serum leptin düzeyleri;** RIA yöntemi ile DSL (Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Webster, Texas) firmasının ürettiği HUMAN LEPTİN IRMA DSL-231000 isimli kitlerle çalışıldı ve ng/ml olarak ifade edildi.
- **Apo A;** Immuno-turbidimetrik-quantative yöntem ile Hitachi 912 otoanalizöründe Tina-quant®-Apolipoprotein A isimli, Roche marka 1551779 katalog numaralı (Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim, Germania) kitlerle kantitatif olarak ölçüldü ve mg/dl olarak ifade edildi.

- **Apo B;** Immuno-turbidimetrik-quantative yöntem ile Hitachi 912 otoanalizöründe Tina-quant®-Apolipoprotein B isimli, Roche marka 1971182 katalog numaralı (Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim, Germania) kitlerle kantitatif olarak ölçüldü ve mg/dl olarak ifade edildi.
- **Lp (a);** Immuno-turbidimetrik-quantative yöntem ile Hitachi 912 otoanalizöründe Tina-quant®-lipoprotein (a) isimli, Roche marka 1660390 katalog numaralı (Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim, Germania) kitlerle kantitatif olarak ölçüldü ve mg/dl olarak ifade edildi.
- **Hcy;** HPLC yöntemi ile ölçüldü. Serum örnekleri ilk basamakta redükten bir madde olan TCEP ile redükte edildi. Ardından triklorasetik asit ile 13000 x g'de 10 dk santrifüj edilerek proteinleri çöktürüldü. Elde edilen süpernatant tirole-spesifik bir ajan olan SBDF ile derivatize edildi. Daha sonra 10 µL injeksiyon volümü ODS C18 analitik HPLC kolonuna verildi. Ortalama 3,3 dakika içinde Hcy pikleri gözlemlendi. Hcy konsantrasyonları numunelerle eş zamanlı çalışılan standartlar doğrultusunda floresan dedektörden elde edilen pik yüksekliklerine hesaplandı.
- Tüm hastaların kreatinin klirensi Schwartz formülüne göre ;

$$\text{Kreatinin klirensi} = k \times \frac{\text{Boy(cm)}}{\text{Serum kreatinin}}$$

$$k = 0,55 \text{ (13 yaşın altındaki vakalar için)}$$

$$k = 0,57 \text{ (13-21 yaş kızlar için)}$$

$$k = 0,7 \text{ (13-21 yaş erkekler için)}$$

hesaplandı (110).

- Hastaların ekokardiyografik muayeneleri, hastalar uyanıkken, sessiz ortamda Vingmed System 5 marka ekokardiyografi cihazında M mode, B mode ve doppler ekokardiyografik yöntemler kullanılarak aynı kişi tarafından yapıldı.

$$\text{Sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ)} = \frac{0,8 [1,05 (x-y)] + 0,6}{m^2}$$

$x = [IVSd + LVd + LVd d (\text{çap})]^3$ ve $y = [LVd d (\text{çap})]^3$ formülleri ile hesaplandı (111).

İstatistiksel analizler :

- Tüm istatistiksel analizler SPSS for windows 8,0 bilgisayar programında yapıldı (112).
- Her üç grupta da çalışılan parametreler parametrik ve nonparametrik diye ikiye ayrıldı. Parametrik olan değerlerin grup ortalamaları ortalama \pm SD, nonparametrik değerlerin ise ortanca (minimum – maksimum) olarak ifade edildi.
- Parametrik değerler açısından üç grup arasındaki fark araştırılırken önce *tek yönlü ANOVA testi* kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilen parametrelerin post hoc değerlendirilmesinde *Sheffe testi* kullanıldı.
- Nonparametrik değerler açısından üç grup arasındaki fark araştırılırken önce *Kruskal-Wallis testi* kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilen parametreler daha sonra ikili olarak *Banferroni düzeltmeli Mann Whitney-U testi* ile tekrar karşılaştırılarak $p < 0,016$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.
- Her üç grupta da çalışma parametrelerinde cinsler arasında fark olup olmadığı da araştırıldı. Bu karşılaştırmada *Mann Whitney-U testi* kullanıldı.
- Gruplarda parametreler arasındaki ilişkiyi araştırmak için *Pearson korelasyon katsayısı* kullanıldı.

- SVKI'ni etkileyen bağımsız parametreleri araştırmak amacıyla stepwise *multipl lineer regresyon analizi* yapıldı.
- Banferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi dışındaki tüm test ve analizlerde $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı tarafından takip edilen SDBY'li 17 (9 PD, 8 HD), konservatif tedavi ile takip edilen KBY'li 10 hasta ve 16 sağlıklı çocuk alındı. Diyaliz hastalarının dokuzu kız, sekizi erkek, konservatif tedavi alan hastaların dördü kız, altısı erkek, sağlıklı kontrol grubunun altısı kız, 10'u erkekti. Diyaliz hastaları ve konservatif tedavi alan hastaların genel özellikleri ek tablolarda gösterilmiştir (Ek tablo I,II). Yaş ve cins açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu($p>0,05$)(Tablo XII).

Tablo XII. Çalışma gruplarının klinik karakteristik özellikleri

	Çalışma grupları			
	Diyaliz	Konservatif	Kontrol	p
Sayı (n)	17	10	16	
Cinsiyet (E/K)	8/9	6/4	10/6	>0,05
Yaş (yıl) (ort.± SD)	15,6 ± 4,2	13,4 ± 4,5	13,0 ± 1,5	>0,05
Diyaliz süresi (ay) (ort.± SD)	41,1 ± 19,0	-	-	
KBY izlem süresi (ay) (ort.± SD)	-	51,2 ± 34,9	-	

- Her üç grup antropometrik ölçümler açısından karşılaştırıldığında;
- Triseps bölgesi cilt kıvrım kalınlığı, diyaliz grubu ve konservatif tedavi alan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış olarak tesbit edildi($p < 0,05$). Diyaliz grubu ile konservatif tedavi alan grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$)(Tablo XIII).
- Bel/kalça oranı diyaliz grubunda diğer iki gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olarak bulunurken($p < 0,05$), konservatif tedavi alan grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu($p > 0,05$)(Tablo XIII).

Tablo XIII. Gruplar arası antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması

Parametreler	Çalışma grupları			p
	Diyaliz n =17 (ort.± SD)	Konservatif n =10 (ort.± SD)	Kontrol n =16 (ort.± SD)	
Ağırlık(kg)	38,6 ± 12,2	34,5 ± 13,5	42,2 ± 9,2	> 0,05
Boy (cm)	139,4 ± 18,6	139,4 ± 19,6	149,9 ± 8,5	> 0,05
BMI (kg/m ²)	19,2 ± 1,9	17,1 ± 2,6	18,7 ± 2,8	> 0,05
Triseps (cm)	7,5 ± 3,5	6,9 ± 3,0	10,9 ± 3,5*	< 0,05
Skapula (cm)	5,5 ± 2,1	5,6 ± 2,3	7,0 ± 2,1	> 0,05
OKÇ (cm)	19,5 ± 3,9	19,6 ± 2,8	21,4 ± 2,1	> 0,05
Bel/Kalça	0,9 ± 0,1**	0,8 ± 0,05	0,8 ± 0,05	< 0,05

* p < 0,05 Diyaliz ve konservatif grupları ile karşılaştırıldığında

** p < 0,05 Konservatif ve kontrol grupları ile karşılaştırıldığında

- Grupların sistolik ve diyastolik KB ölçümleri karşılaştırıldığında; her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$)(Tablo XIV).
- Grupların SVKİ ölçümleri karşılaştırıldığında; diyaliz grubu SVKİ ölçümleri diğer iki gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tesbit edildi($p < 0,05$).

Konservatif tedavi alan grup SVKİ de kontrol grubuna göre yüksek tesbit edilmesine karşın, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo XIV).

- Grupların BUN düzeyleri karşılaştırıldığında; diyaliz ve konservatif tedavi alan hasta gruplarının BUN düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p<0,05$) tesbit edilirken, her iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo XIV).
- Grupların serum kreatinin düzeyleri ve kreatinin klirensleri karşılaştırıldığında; diyaliz grubunun serum kreatinin düzeyleri diğer iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p<0,05$), kreatinin klirensleri ise istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ($p<0,05$) olarak tesbit edildi. Konservatif tedavi alan hasta grubunun ise serum kreatinin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p<0,05$), kreatinin klirensi ise düşüktü ($p<0,05$) (Tablo XIV).

Tablo XIV. Grupların sistolik ve diyastolik KB'ları, SVKİ ve bazı parametrelerin karşılaştırılması

Parametreler	Gruplar			
	Diyaliz n =17	Konservatif n =10	Kontrol n =16	p
SVKİ (g/m ²) [Median (min-maks)]	150,1(65,6-332,4) ^a	90,0 (76,7-154,1)	72,7 (60,2-132,6)	<0,01
Sistolik KB (mmHg) (ort.± SD)	120,0 ± 30,9	117,5 ± 23,4	105,0 ± 14,3	> 0,05
Diyastolik KB (mmHg) (ort.± SD)	74,7 ± 16,6	73,0 ± 15,7	67,2 ± 10,3	> 0,05
BUN (mg/dl) (ort.± SD)	55,0 ± 11,3 ²	43,4 ± 29,9 ²	11,4 ± 2,6	<0,01
Kreatinin (mg/dl) (ort.± SD)	8,9 ± 3,6 ^{1,2}	3,3 ± 1,3 ²	0,6 ± 0,2	<0,01
Kreatinin klirensi [Median(min-maks)] (ml/dk/1,73m ²)	8,5 (5,4-9,9) ^a	26,7 (12,1-61,1) ^b	139,8 (80,2-176,8)	<0,01

^aBanferoni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi sonucunda konservatif hasta grubu ve kontrol grubu ile farkı gösterir ($p<0,016$)

^bBanferoni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi sonucunda kontrol grubu ile farkı gösterir ($p<0,016$)

¹ Scheffe testi ile konservatif tedavi alan grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$)

² Scheffe testi ile kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$)

- **Grupların serum lipid profili, leptin ve ilgili faktörleri karşılaştırıldığında ; diyaliz ve konservatif tedavi alan hasta gruplarının serum trigliserit düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p<0,01$) tesbit edilirken, diyaliz ve konservatif tedavi alan hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu($p>0,05$)(Tablo XV).**
- Serum kolesterol düzeyleri açısından gruplar karşılaştırıldığında ; konservatif tedavi alan grubun serum kolesterol düzeyi diğer iki gruptan yüksek olup, bu yükseklik diyaliz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı($p<0,01$)(Tablo XV).
- Serum HDL ve LDL düzeyleri konservatif tedavi alan grupta diğer iki gruba oranla yüksekti, ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi($p>0,05$). Bununla birlikte serum LDL düzeyi açısından konservatif tedavi alan gruba diyaliz grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlılığa yakındı($p=0,06$)(Tablo XV).
- Serum Apo A, Apo B ve lp (a) düzeyleri konservatif tedavi alan grupta diğer iki gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tesbit edildi(sırasıyla $p<0,01, <0,01, <0,05$). Bu üç parametre açısından diyaliz grubu ile kontrol grubu arasında fark yoktu($p>0,05$)(Tablo XV).
- Serum glukoz, insülin ve leptin düzeyleri açısından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tesbit edilmedi ($p>0,05$)(Tablo XV).

Tablo XV. Grupların serum lipid profili, leptin ve ilgili faktörlerin karşılaştırılması

Parametreler	Gruplar			p
	Diyaliz n =17	Konservatif n =10	Kontrol n =16	
Trigliserit (mg/dl) (ort.± SD)	134,9 ± 58,7 ²	161,6 ± 54,1 ²	86,2 ± 36,9	<0,01
Kolesterol (mg/dl) (ort.± SD)	140,1 ± 41,5	190,7 ± 42,5 ³	156,4 ± 34,1	<0,01
HDL (mg/dl) (ort.± SD)	41,9 ± 12,7	55,6 ± 25,8	45,8 ± 14,0	>0,05
LDL (mg/dl) (ort.± SD)	70,8 ± 33,3	102,9 ± 45,9	92,4 ± 29,6	>0,05
Apo A (mg/dl) (ort.± SD)	130,1 ± 25,8	160,7 ± 31,0 ^{2,3}	126,1 ± 23,6	<0,01
Apo B (mg/dl) (ort.± SD)	84,6 ± 23,8	117,0 ± 21,5 ^{2,3}	77,2 ± 21,1	<0,01
Lp (a) (mg/dl) [Median (min-maks)]	19 (4 -159)	70 (22-221) ^{ac}	19 (8-125)	<0,05
Glukoz (mg/dl) (ort.± SD)	95,3 ± 9,4	94,8 ± 9,8	93,4 ± 14,3	>0,05
İnsülin (µIU/ml) [Median (min-maks)]	19 (8,1-35)	14,9 (7,3-126,5)	17,6 (6,2-75)	>0,05
Leptin (ng/ml) [Median (min-maks)]	2,8 (0,6-137)	1,7 (0,5-16,2)	4,1 (1,1-16,5)	>0,05

^a Banferoni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi sonucunda diyaliz grubu ile farkı gösterir (p<0,016)

^c Banferoni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi sonucunda kontrol grubu ile farkı gösterir (p<0,016)

¹ Scheffe testi ile konservatif tedavi alan grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

² Scheffe testi ile kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

³ Scheffe testi ile diyaliz grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

• **Grupların serum homosistein ve ilgili faktörlerinin düzeyleri karşılaştırıldığında ;**

Serum Hcy düzeyi diyaliz ve konservatif tedavi alan hasta gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti(p<0,05), ancak, diyaliz grubu ile konservatif tedavi alan hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık yoktu(p>0,05) (Tablo XVI).

- Serum B12 ve folik asit düzeylerinde ise her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tesbit edilemedi(p>0,05) (Tablo XVI).

Tablo XVI. Grupların serum Hcy ve ilgili faktörlerinin düzeylerinin karşılaştırılması

Parametreler	Gruplar			p
	Diyaliz n = 17	Konservatif n = 10	Kontrol n = 16	
B12 (pg/ml) [Median (min-maks)]	433 (193-1537)	553 (309-3530)	565 (130-1349)	> 0,05
Folik Asit (ng/ml) [Median (min-maks)]	7,3 (4,1-18,0)	6,5 (2,1-80)	10,4 (3,1-23,3)	> 0,05
Homosistein (µmol/L) (ort.± SD)	13,0 ± 6,5 ¹	10,9 ± 4,2 ¹	6,8 ± 3,1	< 0,01

¹ Scheffe testi ile kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

- Vücut yağ ve yağsız kitle dağılımı değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0,05)(Tablo XVII).

Tablo XVII. Grupların vücut yağ ve yağsız kitle dağılımının karşılaştırılması

Parametreler (gram)	Gruplar			p
	Diyaliz n = 17 (ort.± SD)	Konservatif n = 10 (ort.± SD)	Kontrol n = 16 (ort.± SD)	
Gövde yağ kitlesi	3055,2 ± 1830,7	2581,9 ± 1044,3	3155,1 ± 1077,8	> 0,05
Total yağ kitlesi	7867,7 ± 4467,2	6943,7 ± 2632,3	9351,4 ± 2954,5	> 0,05
Total yağ kitlesi oranı (%)	20,3 ± 6,8	20,1 ± 5,7	22,4 ± 4,6	> 0,05
Gövde yağsız kitle	14604,9 ± 5304,1	13756,9 ± 5189,4	15088,5 ± 3349,5	> 0,05
Total yağsız kitle	29353,3 ± 8121,4	28265,1 ± 10461,7	32083,7 ± 6874,6	> 0,05

- **SVKİ ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişki araştırıldığında ;** diyaliz grubunda ağırlık ve BMİ ile SVKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon ($p<0,05$) tesbit edilirken, diğer iki grupta SVKİ ile hiçbir antropometrik parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tesbit edilemedi (Tablo XVIII).

Tablo XVIII. Çalışma gruplarında SVKİ ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişki

Parametreler	Gruplar					
	Diyaliz (n=17)		Konservatif (n=10)		Kontrol (n=16)	
	r	p	r	p	r	p
Boy (cm)	-0,38	>0,05	0,57	>0,05	-0,11	>0,05
Ağırlık (kg)	-0,50	<0,05	0,60	>0,05	-0,13	>0,05
BMİ (kg/m ²)	-0,57	<0,05	0,45	>0,05	-0,03	>0,05
Triseps cilt kalınlığı (cm)	-0,36	>0,05	-0,30	>0,05	-0,01	>0,05
Skapula cilt kalınlığı (cm)	-0,35	>0,05	-0,28	>0,05	-0,02	>0,05
Orta kol çevresi (cm)	-0,43	>0,05	0,42	>0,05	-0,07	>0,05
Bel/Kalça oranı	0,40	>0,05	0,06	>0,05	0,21	>0,05

r : korelasyon sabiti

- **Grupların sistolik ve diyastolik KB'ları, bazı biyokimyasal parametreleri ve kreatinin klirensi ile SVKİ arasındaki ilişki araştırıldığında ;** hem diyaliz hem de konservatif tedavi ile takip edilen hasta gruplarında diyastolik KB ile SVKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tesbit edildi($p<0,05$). Ayrıca konservatif tedavi ile takip edilen grupta sistolik KB ile SVKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tesbit edildi($p<0,05$). Buna karşılık diyaliz grubunda sistolik KB ile SVKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif bir korelasyon vardı ($p=0,07$)(Tablo XIX).

- Grupların hiçbirinde BUN ve serum kreatinin düzeyleri, kreatinin klirensi, diyaliz süresi ve KBY'deki takip süresi ile SVKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tesbit edilmedi($p < 0,05$)(Tablo XIX).

Tablo XIX. Çalışma gruplarında sistolik ve diyastolik KB'ları, bazı biyokimyasal parametreler ve kreatinin klirensi ile SVKİ arasındaki ilişki

Parametreler	Gruplar					
	Diyaliz (n=17)		Konservatif (n=10)		Kontrol (n=16)	
	r	p	r	p	r	p
Sistolik KB (mmHg)	0,44	> 0,05	0,75	< 0,05	0,17	> 0,05
Diyastolik KB (mmHg)	0,52	< 0,05	0,64	< 0,05	0,51	> 0,05
BUN (mg/dl)	-0,04	> 0,05	-0,006	> 0,05	-0,02	> 0,05
Kreatinin (mg/dl)	-0,19	> 0,05	0,52	> 0,05	-0,15	> 0,05
Kreatinin klirensi (ml/dk/1,73m ²)	0,03	> 0,05	-0,06	> 0,05	0,14	> 0,05
KBY'de takip süresi (ay)	-		-0,23	> 0,05	-	
Diyaliz süresi (ay)	-0,14	> 0,05	-		-	

r : korelasyon sabiti

- Grupların lipid profili, leptin ve ilgili faktörleri ile SVKİ arasındaki ilişki araştırıldığında ; her üç grupta da SVKİ ile mevcut parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tesbit edilemedi (Tablo XX).

Tablo XX. Çalışma gruplarında lipid profili, leptin ve ilgili faktörleri ile SVKİ arasındaki ilişki

Parametre	Gruplar					
	Diyaliz (n=17)		Konservatif (n=10)		Kontrol (n=16)	
	r	p	r	p	r	p
Trigliserit (mg/dl)	0,08	> 0,05	-0,01	> 0,05	-0,31	> 0,05
Kolesterol (mg/dl)	-0,16	> 0,05	-0,29	> 0,05	-0,30	> 0,05
HDL (mg/dl)	-0,11	> 0,05	-0,37	> 0,05	-0,37	> 0,05
LDL (mg/dl)	-0,16	> 0,05	-0,05	> 0,05	-0,06	> 0,05
Apo A (mg/dl)	0,03	> 0,05	-0,32	> 0,05	-0,14	> 0,05
Apo B (mg/dl)	-0,04	> 0,05	-0,02	> 0,05	-0,23	> 0,05
Lp (a) (mg/dl)	0,02	> 0,05	0,20	> 0,05	-0,16	> 0,05
Glukoz (mg/dl)	0,01	> 0,05	-0,007	> 0,05	0,03	> 0,05
İnsülin (µIU/ml)	-0,32	> 0,05	-0,04	> 0,05	0,28	> 0,05
Leptin (ng/ml)	-0,35	> 0,05	-0,20	> 0,05	-0,12	> 0,05

r : korelasyon sabiti

- Grupların serum Hcy düzeyleri ve ilgili faktörlerin SVKİ ile arasındaki ilişki araştırıldığında ; diyaliz grubunda serum Hcy düzeyi ile SVKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon tesbit edilirken(p<0,05) diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tesbit edilmedi(Tablo XXI).
- Grupların hiçbirinde B12 ve folik asit ile SVKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tesbit edilmedi(p<0,05)(Tablo XXI).

Tablo XXI. Çalışma gruplarında serum Hcy düzeyleri ve ilgili faktörlerin SVKİ ile arasındaki ilişki

Parametre	Gruplar					
	Diyaliz (n=17)		Konservatif (n=10)		Kontrol (n=16)	
	r	p	r	p	r	p
Homosistein (µmol/L)	-0,48	< 0,05	-0,17	> 0,05	0,32	> 0,05
Vitamin B12 (pg/ml)	0,20	> 0,05	-0,30	> 0,05	-0,27	> 0,05
Folik Asit (ng/ml)	-0,25	> 0,05	0,23	> 0,05	-0,13	> 0,05

r : korelasyon sabiti

- Grupların vücut yağ ve yağsız kitle dağılımı ile SVKİ arasındaki ilişki araştırıldığında; diyaliz grubunda gövde yağ kütlesi, total yağ kütlesi ve total yağ kütlesi oranı ile SVKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon tesbit edildi ($p < 0,05$) (Tablo XXII).
- Konservatif tedavi ile takip edilen grupta total yağsız kitle ile SVKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tesbit edildi ($p < 0,05$). Ayrıca gövde yağsız kitle miktarı ile SVKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı dereceye yakın pozitif korelasyon tesbit edildi ($p = 0,06$) (Tablo XXII).
- Kontrol grubunda parametrelerin hiçbirinin SVKİ ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi yoktu ($p > 0,05$) (Tablo XXII).

Tablo XXII. Çalışma gruplarında vücut yağ ve yağsız kitle dağılımı ile SVKİ arasındaki ilişki

Parametre (gram)	Gruplar					
	Diyaliz (n=17)		Konservatif (n=10)		Kontrol (n=16)	
	r	p	r	p	r	p
Gövde yağ kütlesi	-0,54	< 0,05	0,20	> 0,05	0,06	> 0,05
Total yağ kütlesi	-0,53	< 0,05	0,22	> 0,05	0,03	> 0,05
Total yağ kütlesi oranı (%)	-0,49	< 0,05	-0,39	> 0,05	0,22	> 0,05
Gövde yağsız kitle	-0,31	> 0,05	0,61	> 0,05	-0,17	> 0,05
Total yağsız kitle	-0,38	> 0,05	0,61	< 0,05	-0,20	> 0,05

r : korelasyon sabiti

- Çalışma gruplarında leptinle insülin, BMİ ve total yağ kitlesi arasındaki ilişkiye bakıldığında ;
- Diyaliz grubunda leptin ile total yağ kitlesi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tesbit edildi ($p < 0,05$) (Tablo XXIII).
- Konservatif tedavi alan grupta leptinle BMİ ve total yağ kitlesi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tesbit edilirken ($p < 0,05$), leptinle insülin arasında ise istatistiksel olarak anlamlı dereceye yakın pozitif korelasyon tesbit edildi ($p = 0,06$) (Tablo XXIII).
- Kontrol grubunda ise leptin ile hiçbir parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tesbit edilmedi (Tablo XXIII).

Tablo XXIII. Çalışma gruplarında leptinle insülin, BMİ ve total yağ kitlesi arasındaki ilişki

Parametre	Gruplar					
	Diyaliz (n=17)		Konservatif (n=10)		Kontrol (n=16)	
	r	p	r	p	r	p
İnsülin ($\mu\text{IU/ml}$)	0,32	> 0,05	0,60	> 0,05	-0,35	> 0,05
BMİ (kg/m^2)	0,35	> 0,05	0,64	< 0,05	-0,007	> 0,05
Total yağ kitlesi (gram)	0,74	< 0,01	0,62	< 0,05	0,31	> 0,05

r : korelasyon sabit

- Grupların serum Hcy düzeyleri ile bazı parametreler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde;
- Yaş, sistolik KB, diyastolik KB, kreatinin klirensi, serum B12 düzeyi, diyaliz süresi ve KBY'de takip süresi ile serum Hcy düzeyi arasında grupların hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tesbit edilemedi ($p > 0,05$).

- Diyaliz grubunda serum kreatinin ve folik asit düzeyi ile serum Hcy düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tesbit edildi ($p < 0,05$).
- Kontrol grubunda serum Hcy düzeyi ile folik asit düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon tesbit edildi ($p < 0,05$) (Tablo XXIV).

Tablo XXIV. Serum Hcy düzeyi ile bazı parametreler arasındaki ilişki

Parametreler	Gruplar					
	Diyaliz (n=17)		Konservatif (n=10)		Kontrol (n=16)	
	r	p	r	p	r	p
Yaş (yıl)	0,42	> 0,05	-0,13	> 0,05	-0,13	> 0,05
Sistolik KB (mmHg)	-0,41	> 0,05	-0,10	> 0,05	0,06	> 0,05
Diyastolik KB (mmHg)	-0,39	> 0,05	-0,31	> 0,05	0,10	> 0,05
Kreatinin (mg/dl)	0,54	< 0,05	-0,06	> 0,05	0,31	> 0,05
Kreatinin klirensi (ml/dk/1,73m ²)	-0,24	> 0,05	-0,33	> 0,05	-0,29	> 0,05
Folik asit (ng/ml)	0,61	< 0,01	-0,22	> 0,05	-0,56	< 0,05
B12 (pg/ml)	-0,06	> 0,05	0,36	> 0,05	-0,31	> 0,05
Diyaliz süresi (ay)	0,22	> 0,05	-	-	-	-
KBY süresi (ay)	-	-	0,31	> 0,05	-	-

r : korelasyon sabiti

- Total vücut yağ kitlesi ile trigliserit, HDL-kolesterol, insülin, sistolik KB ve SVKİ arasındaki ilişki araştırıldığında sadece diyaliz grubunda SVKİ ile total vücut yağ kitlesi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki tesbit edildi ($p < 0,05$) (Tablo XXV).

Tablo XXV. Total vücut yağ kitlesi ile trigliserit, HDL, insülin, sistolik KB ve SVKİ arasındaki ilişki

Parametreler	Gruplar					
	Diyaliz (n=17)		Konservatif (n=10)		Kontrol (n=16)	
	r	p	r	p	r	p
Trigliserit (mg/dl)	-0,08	> 0,05	0,16	> 0,05	-0,07	> 0,05
HDL (mg/dl)	0,07	> 0,05	-0,05	> 0,05	-0,15	> 0,05
İnsülin (μ IU/ml)	0,42	> 0,05	0,49	> 0,05	-0,09	> 0,05
Sistolik KB (mmHg)	0,09	> 0,05	0,48	> 0,05	0,13	> 0,05
SVKİ (g/m^2)	-0,53	< 0,05	0,22	> 0,05	0,22	> 0,05

r : korelasyon sabiti

- Gruplarda vücut ağırlığı ile trigliserit ve HDL arasındaki ilişki araştırıldığında her üç grupta da vücut ağırlığı ile trigliserit ve HDL arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p < 0,05$) (Tablo XXVI).

Tablo XXVI. Vücut ağırlığı ile trigliserit ve HDL arasındaki ilişki

Parametreler (mg/dl)	Gruplar					
	Diyaliz (n=17)		Konservatif (n=10)		Kontrol (n=16)	
	r	p	r	p	r	p
Trigliserit	0,03	> 0,05	0,31	> 0,05	0,28	> 0,05
HDL	-0,14	> 0,05	-0,59	> 0,05	-0,21	> 0,05

r : korelasyon sabiti

- Gruplarda insülinle KB arasındaki ilişkiye bakıldığında; kontrol grubunda insülinle sistolik ve diyastolik KB arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tesbit edilirken ($p < 0,05$), diğer gruplarda bir ilişki tesbit edilemedi (Tablo XXVII).

Tablo XXVII. İnsülinle kan basıncı arasındaki ilişki

Parametreler	Gruplar					
	Diyaliz (n=17)		Konservatif (n=10)		Kontrol (n=16)	
	r	p	r	p	r	p
Sistolik KB (mmHg)	-0,28	> 0,05	0,12	> 0,05	0,49	< 0,05
Diyastolik KB (mmHg)	-0,36	> 0,05	0,39	> 0,05	0,56	< 0,05

r : korelasyon sabiti

- Gruplarda çalışma parametreleri açısından cinsler arasında fark olup olmadığını araştırmak için Mann-Whitney U testi yapıldı.

1- Diyaliz grubunda çalışma parametreleri açısından cinsler arasında fark olup olmadığına bakıldığında ; triseps cilt kalınlığı, bel/kalça oranı, kolesterol, LDL, leptin, Apo B ve sağ kol yağ oranı açısından cinsler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ($p < 0,05$), buna karşın SVKİ değerlerinin erkek cinsiyette daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tesbit edildi ($p > 0,05$) (Tablo XXVIII). Ayrıca gövde yağ oranı, sol bacak yağ oranı ve sağ bacak yağ oranı açısından cinsler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı dereceye yakın değerlerde fark olduğu tesbit edildi.

Tablo XXVIII. Diyaliz grubunda çalışma parametreleri açısından cinslerin karşılaştırılması

Parametreler	E n = 8	K n = 9	U	p
SVKİ (g/m ²) (ort.± SD)	211,3 ± 90,6	155,4 ± 67,9	23	>0,05
Triseps cilt kalınlığı (cm) (ort.± SD)	5,3 ± 1,8	9,5 ± 3,6	9,5	< 0,05
Bel/kalça (ort.± SD)	0,9 ± 0,05	0,8 ± 0,07	11,5	< 0,05
Kolesterol (mg/dl) (ort.± SD)	113,7± 28,5	163,4 ± 37,6	10	< 0,05
LDL (mg/dl) (ort.± SD)	50,9 ± 22,5	88,4 ± 32,1	12,5	< 0,05
Leptin (ng/ml) [median (min-max)]	1,7 (0,6-6,1)	6,3 (1,9-137)	9	< 0,01
Apo B (mg/dl) (ort.± SD)	71,0 ± 14,86	96,7 ± 24,1	11	< 0,05
Sağ kol yağ oranı (%) (ort.± SD)	18,5 ± 4,3	24,7 ± 6,3	15	< 0,05

2- Konservatif tedavi alan hasta grubunda çalışma parametreleri açısından cinsler arasında fark olup olmadığına bakıldığında ; sadece bel/kalça oranında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark tesbit edildi($p<0,05$)(Tablo XXIX).

Tablo XXIX. Konservatif tedavi alan grupta çalışma parametreleri açısından cinslerin karşılaştırılması

Parametreler	E n = 6	K n = 4	U	p
SVKİ (g/m^2) (ort. \pm SD)	106,1 \pm 27,9	87,1 \pm 15,8	6	>0,05
Bel/kalça (ort. \pm SD)	0,85 \pm 0,03	0,78 \pm 0,04	2	<0,05

3- Diyaliz ve konservatif tedavi alan KBY'li hasta grupları birleştirilerek tek bir hasta grubu olarak ele alındığında ; bel/kalça, kolesterol, leptin, triseps cilt kalınlığı, sağ kol yağ oranı, gövde yağ oranı, sol bacak yağ oranı, sağ bacak yağ oranı ve total yağ oranı açısından cinsler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tesbit edilirken ($p<0,05$), SVKİ açısından cinsler arasında fark olmadığı tesbit edildi (Tablo XXX).

Tablo XXX. Hasta (Diyaliz + konservatif tedavi alan) grubunda çalışma parametreleri açısından cinslerin karşılaştırılması

Parametreler	E n = 14	K n = 13	U	p
SVKİ (g/m^2) (ort. \pm SD)	166,2 \pm 87,4	134,4 \pm 64,9	71	>0,05
Kolesterol (mg/dl) (ort. \pm SD)	141,1 \pm 44,6	177,8 \pm 45,5	49	<0,05
Leptin (ng/ml) [median (min-max)]	1,6 (0,5 - 16,2)	4,9 (0,8 - 137)	46	<0,05
Triseps cilt kalınlığı (cm) (ort. \pm SD)	5,5 \pm 2,8	9,2 \pm 3,5	35,5	<0,01
Bel/kalça (ort. \pm SD)	0,9 \pm 0,06	0,8 \pm 0,07	37,5	<0,01
Sağ kol yağ oranı (%) (ort. \pm SD)	18,3 \pm 6,5	23,5 \pm 6,1	47	<0,05
Gövde yağ oranı (%) (ort. \pm SD)	13,6 \pm 3,4	18,5 \pm 5,9	42,5	<0,05
Sol bacak yağ oranı (%) (ort. \pm SD)	21,8 \pm 7,6	30,1 \pm 10,3	49	<0,01
Sağ bacak yağ oranı (%) (ort. \pm SD)	22,1 \pm 7,7	30,7 \pm 10,3	44,5	<0,05
Total yağ oranı (%) (ort. \pm SD)	17,5 \pm 4,6	23,1 \pm 6,8	45,5	<0,05

- Diyaliz grubu ile konservatif tedavi alan KBY'li grubun birleştirilmesi sonucu oluşan hasta grubunda kardiyovasküler risk faktörlerini belirlemek amacıyla yapılan lineer regresyon sonucunda bel/kalça oranı ile sistolik KB SVKİ'yi etkileyen bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi (Tablo XXXI).

Tablo XXXI. Hasta (Diyaliz + konservatif tedavi alan) grubunda risk faktörleri ile SVKİ arasındaki lineer regresyon analiz ilişkisi

Bağımsız Değişkenler	SVKİ (Bağımlı değişken)			
	Regresyon katsayısı	Standart hata	t	p
Bel/kalça oranı	517,49	153,73	3,36	< 0,01
Sistolik KB (mmHg)	1,13	0,42	2,65	< 0,05

TARTIŞMA

KBH olan hastalarda KVH gelişme riski genel popülasyondan çok daha yüksektir. Çünkü, genel popülasyonda tanımlanan ilerlemiş yaş, hipertansiyon, hiperlipidemi, diabet ve fiziksel inaktivite gibi risk faktörlerine ilaveten KBY'nin metabolik ve hemodinamik özellikleri ile ilişkili; hücre dışı sıvı volüm artışı, elektrolit dengesizliği, anemi, trombojenik faktörlerin ve Hcy düzeylerinin yüksekliği artmış KVH'ın nedenleri arasında sayılabilir(1). Erişkin KBY'li veya SDBY'li hastaların en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olan KVH, bu yaş grubunda oldukça geniş bir şekilde araştırılmıştır (1,3-5). Erişkin hastalarda KBY ile ilişkili miyokard lezyonları sıklıkla ateroskleroz, esansiyel hipertansiyon, diabet, miyokard iskemisi veya endokardit gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile birlikte (4). Oysa bu faktörler genç hastalarda daha az sıklıkta belirlenmektedir. Buna karşın KBY, SDBY olan veya böbrek transplantasyonu yapılan çocuk ve adölesanların bir çoğunda da kardiyak anormallikler gözlenmektedir (2). Kardiyak hastalıklar erişkin KBY'li hastalarda yaygın bir şekilde araştırılmasına karşın

çocuk ve adölesanlardaki çalışmalar sınırlıdır. Son yıllarda klinik kardiyojide invaziv olmayan tanı tekniklerinin kullanımının artması genç hastalardaki kardiyak anormalliklerin belirlenmesi ve değerlendirilmesini büyük ölçüde kolaylaştırmıştır (2,6).

Üremik hastalardaki en sık kardiyak problemler konjestif kalp yetmezliği/hipervolemi, iskemik kalp hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi, kazanılmış kapak hastalıkları ve aritmilerdir. Önceki çalışmalarda KBY'li çocuk ve adölesanlarda kardiyak tutulumun sıklıkla konjestif kalp yetmezliği şeklinde bulgu verdiği bildirilirken son zamanlarda konjestif kalp yetmezliği ve kardiomegalinin daha az görüldüğüne dair yayınlar vardır. Diyaliz popülasyonunda iskemik kalp hastalığı olmadan kardiyak dilatasyon nadirdir ve anemi, A-V fistül, akım ve volüm yükünün kötü kontrolü ile ilişkilidir (2,4,6-13).

Üfürümler çocuk KBY'li hastalarda erişkinlerden daha sık bulunmakta ve konjenital kalp hastalığını taklit etmektedir. Değişik kardiyak ritm bozuklukları erişkin üremik hastalarda oldukça sık iken, çocuklarda daha az görülür ve sıklıkla elektrolit bozuklukları ve ilaçlarla ilişkilidir (3,8).

KBY ve SDBY' li hastalarda son yıllarda invaziv ve invaziv olmayan tanısal yöntemlerle kardiyak fonksiyonların araştırılması sonucunda çok geniş spektrumda değişiklikler tanımlanmıştır. Bunlar hipersirkülasyon, hipervolemi ve dilatasyon, sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonuna ait bulgulardır. KBY'li çocuklarda hipertansiyon, anemi veya kalp yetmezliği yoksa sol ventrikül sistolik fonksiyonu normal kalırken, diyastolik sol ventrikül disfonksiyonunun olduğu gösterilmiştir (7,10).

Üremik hastalardaki en önemli yapısal bozukluktan biri sol ventrikül hipertrofisidir (2,4,6,12,13). Sol ventrikül hipertrofisi kronik basınç veya volüm yüküne bir adaptasyon olarak gelişir ve başlangıçta yararlı bir cevaptır. Ancak, zamanla koroner perfüzyon rezervi azalır, diyastolik sol ventrikül fonksiyonu bozulur. Bu anormal diyastolik

fonksiyon, uygunsuz kollajen birikimi ve sol ventrikül kitlesinin artmasına neden olur (2).

Üremik, diyaliz yapılan ve transplant olmuş çocuklarda ortalama SVKİ'nin kontrol çocuklara göre iki katına varan düzeylerde arttığı gösterilmiştir (2,10).

Bu çalışmada da KBY'li çocuklarda KVH varlığının araştırılması için SVKİ ölçülmüştür. Hem diyaliz hastalarında hem de konservatif tedavi alan hastalarda SVKİ literatürle uyumlu olarak kontrol grubundan yüksek belirlenmesine karşın, sadece diyaliz grubundaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (2-10). Benzer şekilde bir çalışmada da KBY'li hastaların % 25-50'sinde, buna karşın HD ve PD hastalarının % 75'inde sol ventrikül hipertrofisi belirlenmiştir (12). Diyaliz grubundaki bu yükseklik diyaliz (HD ve/veya PD) tedavisinin getirdiği hipertansiyon, anemi, hiperlipidemi, AV fistül, interdiyaliz kilo alımı, uzamış diyaliz tedavisi, malnütrisyon gibi ilave risk faktörlerine bağlanabilir (1,3,5,7,13).

KBY'li çocuklarda görülen KVH'nın patogenezi multifaktöriyeldir. Bunlardan hipertansiyon hem KBY'li hem de SDBY'li hastaların çoğunluğunda görülen önemli bir risk faktörüdür. Hipervolemi ve vazokonstrüksiyon üremik hastalardaki hipertansiyonun esas sebepleridir. Bunun yanısıra renin/anjiotensin sisteminin, sempatik sinir sisteminin, endotelin-1'in aktivasyonu, NO yapımının azalması sonrası sistemik damar direncinde artma, hücre içi kalsiyum artışı, genetik faktörler ve eritropoietin tedavisi hipertansiyonla sonlanır (15-17). Bu çalışmada sistolik ve diyastolik KB'ları hem diyaliz hem de konservatif tedavideki hastalarda kontrollerden yüksek ölçülmesine rağmen normal sınırlarda gözlenmiştir. Bu, gerek diyaliz gerek konservatif tedavi alan hastaların çoğunluğunun hipertansif olmasına karşın antihipertansiflerle kan basınçlarının normal sınırlarda tutulmasına bağlanabilir.

KBY'li hastalarda nütrisyon durumunun değerlendirilmesi KVH'nın risk faktörlerinin belirlenmesi açısından son derece önemlidir. Gerek malnütrisyon gerek obezitenin

beraberinde bulunan metabolik ve biyokimyasal bozukluklar sonucu KVH'a neden olduğu düşünülmektedir (3,69-72). Çalışmamızda nütrisyon durumunun belirlenmesinde antropometrik ölçümler vücut yağ dağılımı ölçümleri, serum glukoz, insülin ve leptin düzeyleri kullanılmıştır. Literatürde de antropometri, bioelektrik impedans analiz ve DEXA ile vücut kompozisyonlarının ölçümü ile SDBY'li hastaların nütrisyon durumları değerlendirilmiştir (70,74).

Gruplar antropometrik ölçümler yönünden karşılaştırıldığında; sıkı diyet uygulamasından dolayı konservatif tedavideki çocukların ağırlıklarının en düşük, diyaliz ve konservatif tedavideki hastaların benzer olmak üzere kontrollerden daha kısa oldukları belirlenmiştir. Bu ölçümlerden sadece triseps cilt kıvrım kalınlığı, her iki hasta grubunda da kontrollerden önemli derecede düşüktür. Bu, bizim hastalarımızda da malnütrisyonun önemli bir sorun olduğunu ortaya koymaktadır. Besin maddelerinin bozulmuş Emilimi, itrahi ve metabolizması, hormonal değişiklikler, iştahsızlığa bağlı yetersiz alım, diyet kısıtlamaları, diyaliz ile kayıp, psikososyal faktörler, asidozun katabolik etkileri, enfeksiyonlar/inflamasyon ve fiziksel inaktivite üremideki malnütrisyonun nedenleri arasında sayılmaktadır (3,69,70). Bu hastalardaki malnütrisyon prevalansı % 34-60 arasında değişmektedir (3). Nütrisyon durumunun değerlendirilmesinde kullanılan antropometrik ölçümlerin hepsi hastalarda kontrol grubundan düşük bulunmasına rağmen sadece triseps cilt kıvrım kalınlığının istatistiksel olarak anlamlı, diğerlerinin anlamsız çıkması hasta sayısının azlığından kaynaklanabilir. Total vücut yağ miktarından çok vücut yağ dağılımının KVH için risk faktörü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (78-83). Bu çalışmada bakılan bel/kalça oranının diyaliz grubunda diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek bulunması, bunun, diyaliz hastalarında tanımlanan artmış KVH'nın risk faktörlerinden biri olabileceğini destekler niteliktedir. Diğer taraftan bu oranın PD hastalarında karın içindeki diyalizata veya SDBY'li hastalarda ilerlemiş KVH nedeniyle

birikecek asite de bağlı olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle SDBY'li hastalarda belirlenen yüksek bel/kalça oranının sebep mi sonuç mu olduğu daha kapsamlı çalışmalarla araştırılmalıdır.

KBY'li hastalarda görülen KVH patogenezinde rol oynayan faktörlerden biri de nütrisyon kadar önemli metabolik bir bozukluk olan üremik dislipidemidir. Çalışmada grupların lipid profiline bakıldığında serum trigliserit düzeylerinin her iki hasta grubunda da kontrollerden anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi. KBY genellikle artmış hipertrigliseridemi insidansı ile birlikte (21,24). Üremik ocuklarda da trigliserit düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (29). Diyalizin remik dislipidemiye düzeltmediği, daha çok paternini değiştirdiği bilinir. PD hastalarında daha fazla olmak üzere HD hastalarında da trigliserit yüksekliliği bildirilmiştir (24,31).

Serum kolesterol düzeylerinin konservatif tedavideki hastalarda diyaliz grubunun değerlerinden anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenirken, her iki grubun kolesterol değerlerinin kontrollerle farklı olmadığı grlmştir. Böbrek hastalarındaki lipid metabolizması değişikliklerinin her zaman hiperlipidemi anlamına gelmeyeceği, bunun apolipoprotein değişiklikleri şeklinde olabileceği, bu nedenle total kolesterol düzeylerinin bu hastalarda yüksek, normal ya da düşük olabileceği gösterilmiştir (1,21,24,31).

HD hastalarında trigliserit ve VLDL düzeylerinde yükselme buna karşın HDL'de düşme, LDL'de ise normal veya düşük değerler belirlenmiştir (31). PD hastalarında ise trigliserit, VLDL ve LDL düzeyleri sıklıkla artmıştır (21,24). Bu çalışmada da konservatif tedavi alan grupta anlamlı olmayan HDL ve LDL yükselmeleri belirlenirken, diyaliz grubunda yine anlamlı olmayan düşük değerler elde edilmiştir. Bu sonuçların hastaların nütrisyon durumları, beslenme alışkanlıkları, KBY'nin derecesi, primer hastalıkları ve hasta sayısı ile ilişkili olabileceği düşünülebilir.

Üremik çocuklarda GFR 20ml/dk/1,73m²'nin altına düştüğünde LPL aktivitesinin belirgin azalması Apo B içeren lipoproteinlerin hidrolizinin azalmasına neden olur. Sonuçta, non-aterojenik Apo A içeren lipoproteinlerde azalma olurken, proaterojenik Apo B'de artma gözlenir (21,24,31). Hastalarımızda konservatif tedavi grubunda HDL ve LDL'deki yükseklikle uyumlu olarak Apo A ve Apo B düzeylerinde diyaliz grubu ve kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik bulunmuştur. Benzer şekilde Lp (a) düzeyleri de konservatif tedavi alan grupta diğer gruplardan anlamlı derecede yüksektir. Konservatif tedavide izlenen hastaların lipid profillerinin literatürde belirtilen üremik hastalardaki dislipidemiyle benzer olduğu görülmektedir (33,34). Düşük HDL, yüksek LDL ve Apo B düzeylerinin aterogenezisin hızlanmasına predispozisyon sağladığı bilinmesine karşın, üremik hastalardaki aterosklerozisin dislipideminin sonucu olduğunu söylemek oldukça güçtür (34). Diyalizdeki hastaların sonuçlarının daha normale yakın, konservatif tedavideki lipid parametrelerinin de daha yüksek olması, hastaların primer hastalıklarının (amiloidoz, glomerülonefrit, obstrüktif üropati) çok heterojen olmasına, diyete olan uyumsuzluklarına, diyalizde takip edilen hastaların daha kontrollü olmalarına bağlanabilir. Çalışmada serum glukoz, insülin ve leptin düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemesine karşın, insülin düzeyinin diyaliz grubunda hafifçe yüksek, leptin düzeyinin ise konservatif tedavi ile takip edilen grupta düşük olduğu belirlendi. Diyaliz grubundaki yüksek glukoz ve insülin düzeyi PD hastalarında diyaliz sıvısından glukoz uptake'nin artmasıyla açıklanmaktadır (24). Konservatif tedavi grubunda leptin düzeyinin düşük olması da bu gruptaki hastaların sıkı diyet uygulaması, üreminin beslenmeye olumsuz etkileri nedeniyle gelişen malnütrisyonlarına bağlı olabilir. Nitekim gruplar vücut ağırlığı yönünden karşılaştırıldığında da bu grubun vücut ağırlığının en düşük olduğu görülmüştür.

Yüksek serum Hcy düzeylerinin genel popülasyonda KVH için bağımsız risk faktörü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (38,39,41-49). Bunun direkt olarak veya metabolitleri aracılığıyla endotel hücreler, damar düz kas hücreleri, trombositler, pıhtılaşma ve fibrinolitik faktörler üzerine olan toksik etkiyle vasküler zedelenme, düz kas hücrelerinde proliferasyon, artmış oksidan stres sonucu gelişen aterosklerozla ilişkili olduğu düşünülmektedir (39-41,50). Literatürde KBY'li ve SDBY'li hastalarda yüksek serum Hcy düzeylerinin olduğunu belirten çok sayıda çalışma vardır (38-41,53,55). Ancak kronik HD hastalarında büyük arterlerin endotel ilişkili vazodilatasyon ve genişleyebilmesine Hcy'nin etkisi gösterilememiştir (51). Bir başka çalışmada da folik asit ile Hcy'nin düşürülmesi endotel fonksiyonunda düzelmeye neden olmamıştır (52). Çalışmamızda serum Hcy düzeylerinin her iki hasta grubunda da kontrol grubundan anlamlı yüksek olduğu, homosistein metabolizmasında önemli rol oynayan vitamin B12 ve folik asit düzeylerindeki düşüklüğün ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Bir çalışmada, üremik çocuklarda plazma Hcy düzeylerinin GFR ve serum folik asit düzeyiyle ters orantılı olduğu belirtilmiştir (57). Bizim hastalarımızda da benzer şekilde en yüksek değerler diyaliz grubunda elde edilmiştir.

Bu çalışmada KVH varlığının araştırılması amacıyla hasta ve kontrol grubundaki çocukların SVKİ'leri ölçülmüş, diyaliz tedavisindeki çocukların SVKİ'lerinin önemli derecede arttığı, konservatif tedavideki KBY'li çocuklarda da istatistiki olarak anlamlı olmayan bir artış olduğu belirlenmiştir. SDBY'li ve KBY'li hastalarda genel popülasyonda tanımlanan KVH risk faktörlerinin yanısıra hastalığın ya da diyaliz tedavisinin getirdiği ilave risk faktörlerinin olması bu hastaların morbidite ve mortalitesini önemli derecede arttırmaktadır (1,2,4,6-13). Bu risk faktörlerinin çoğunluğunun ileri yaşla ilgili olması, çocuklardaki KVH patogenezinin açıklanmasını güçleştirmektedir (4).

Bu nedenle bu çalışmada daha önceden değişik gruplarda tanımlanmış KVH risk faktörleri ile SVKİ arasındaki ilişki araştırılarak patogenetik faktörler belirlenmeye çalışılmıştır.

Çalışmada hem diyaliz hem de konservatif tedavi grubundaki hastalarda kontrollerden yüksek belirlenen kan basıncı değerleri ile SVKİ arasındaki ilişkiye bakıldığında diyastolik kan basıncı ile SVKİ arasında her iki hasta grubunda da pozitif bir ilişki belirlenmiştir (Tablo XIX). Literatürde kan basıncının serum kreatinin düzeylerinin önemli derecede yükselmeye başlamadan önce yükseldiği belirtilmektedir (15,16). KBY'li ve SDBY'li hastaların çoğunluğunda görülen hipertansiyon KVH için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (2,17). Kan basıncı ile total vücut yağ kitlesi arasında herhangi bir ilişki saptanamazken, kontrol grubunda insülinle hem sistolik hem de diyastolik KB arasında pozitif bir korelasyon tesbit edilmiştir (Tablo XXV ve XXVII). O halde KBY'li hastalardaki total vücut yağ kitlesinin yanı sıra hiperinsülinizm ya da insülin direncinin de hipertansiyonla ilişkisinin olmadığı söylenebilir.

Malnütrisyonun KBY ve diyaliz hastalarında kardiyak hastalıkla ilişkili olabileceği, lipid anormallikleri ve endotelial disfonksiyona neden olarak kardiyak hastalığa predispozisyon hazırladığı düşünülmektedir (3,71,72). O halde nütrisyon durumunu belirten parametrelerle SVKİ arasındaki korelasyona bakıldığında mevcut ilişki belirlenmiş olacaktır. Antropometri, vücut yağ dağılımı nütrisyonel durumun değerlendirilmesinde kullanılmıştır (70,74). Antropometrik ölçümlerle SVKİ arasındaki ilişki araştırıldığında sadece diyaliz grubunda vücut ağırlığı ve BMİ ile SVKİ arasında negatif bir korelasyon belirlenmiştir (Tablo XVIII). KBY üremik sendromun ve tedavisinin sonucu derin metabolik ve nütrisyonel bozukluklara neden olur. Bu hastalarda malnütrisyon önemli morbidite ve mortalite nedenidir (3,69,70). O halde, bu bulguya göre diyaliz hastalarındaki düşük vücut ağırlığının, artmış SVKİ ile birlikte bulunup, yetersiz diyaliz, iyi beslenememe, PD ile protein kaybı, infeksiyonlarla ilişkili olabileceği düşünülebilir

(3,71,72). Ancak, bunun BUN, kreatinin, diyaliz süresi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (Tablo XIX).

Vücut yağ ve yağsız kitle dağılımı ile SVKİ arasında diyaliz grubunda total ve gövde yağ kitlesi ile SVKİ arasında negatif ilişki belirlenirken, konservatif tedavi edilen çocuklarda total yağsız kitle ile pozitif korelasyon belirlenmiştir (Tablo XXII). Erişkinlerde abdominal obezitede KVH riskinin arttığı, bunun insülin glukoz homeostazı ve plazma lipoprotein düzeylerindeki değişikliklerle ilgili olduğu belirtilmiştir (78). Diğer taraftan vücut yağ dağılımındaki kişisel farklılıklar metabolik değişiklikleri de etkiler (72,82). Bunun yanısıra total vücut yağ kitlesinden çok vücut yağ dağılımının kardiyovasküler mortalitede etkili olduğu belirtilmektedir (83). Ancak, bizim çalışmamızda, özellikle diyaliz grubunda aynı vücut ağırlığı ve BMI'de olduğu gibi gövde ve total vücut yağ kitlesiyle SVKİ arasında negatif ilişkinin belirlenmesi malnütrisyonun negatif etkisinin göstergesi olarak alınabilir. Konservatif tedavi ile takip edilen grupta da total yağsız kitle ile SVKİ arasındaki pozitif ilişki literatürdeki bir çalışmayı destekler niteliktedir (84). Total vücut yağ kitlesine serum lipid profilinin, insülinin ve leptinin etkisinin olup olmadığı araştırıldığında total vücut yağ kitlesi ile serum lipidleri ve insülini arasında herhangi bir korelasyon olmadığı (Tablo XXV), buna karşın her iki hasta grubunda da leptinle pozitif ilişkilerinin olduğu belirlenmiştir (Tablo XXIII). Bu ilişki hastalarda elde edilen düşük leptin düzeyleri ile uyumlu olup, hastaların vücut yağlarının, vücut ağırlıklarının ve leptin düzeylerinin düşük, buna karşın SVKİ'lerinin artmış olduğunun gösterilmesi, malnütrisyonun önemli risk faktörü olabileceğini destekler bir bulgudur.

Çalışmamızda serum trigliserit, kolesterol, Apo A, Apo B ve Lp (a) düzeyleri özellikle konservatif tedavi ile izlenen hastalarda önemli derecede yüksek bulunmasına rağmen, hiçbir lipid parametresi, glukoz, insülin ve leptin ile SVKİ arasında bir ilişki belirlenmemiştir (Tablo XX). Literatürde de üremik hastalarda aterosklerozisin sık

olmasına karşın bunun dislipidemiye mi bağlı geliştiği belirlenmemiştir (34). Ancak bizim sonuçlarımızdan bu hastalarda belirlenen SVKİ artışının dislipidemiden bağımsız geliştiği fikri çıkarılabilir.

Bu çalışmada yukarıda sıralanan nütrisyonel faktörlerin yanısıra bağımsız bir KVH risk faktörü olarak tanımlanan Hcy ile SVKİ arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Serum Hcy düzeylerinin her iki hasta grubunda da yüksek olmasına karşın sadece diyaliz hastalarında SVKİ ile negatif ilişkilerinin olduğu belirlenmiştir (Tablo XXI). Çalışma gruplarında serum Hcy düzeylerini etkileyen faktörlere bakıldığında yine sadece diyaliz hastalarında serum kreatinin düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği, buna karşın diyaliz hastalarında serum folik asit düzeyi ile pozitif, kontrol grubunda da negatif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Buna göre serum kreatinin düzeyinin yükselmesine paralel olarak Hcy'nin diyaliz hastalarında arttığı, bu hastalarda serum folik asit düzeylerinin yüksek olduğu durumlarda da Hcy düzeylerinin yüksek olabileceği, ancak SVKİ ile negatif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (Tablo XXI ve XXIV). Genel popülasyonda plazma Hcy düzeyleri plazma folik asit, B6 ve B12 vitaminleri ile negatif korelasyon (61) gösterirken, KBY'li hastalarda vitamin desteği nedeniyle yüksek folik asit ve vitamin değerleri belirlenmektedir (40). Bu nedenle diyaliz hastalarında folik asitle Hcy arasında belirlenen pozitif korelasyon bu hastalar için beklenen bir bulgu olabilir. Diğer taraftan bu hastalardaki Hcy metabolizmasının da farklı olabileceği düşünülebilir.

Genel popülasyonda KVH prevalansının erkeklerde daha yüksek olduğu belirtildiğinden bu risk faktörleri hasta gruplarında cinsiyete göre incelendiğinde konservatif tedavi alan grupta sadece bel/kalça oranının erkeklerde daha fazla olduğu (Tablo XXIX), diyaliz grubunda ise triseps cilt kalınlığı, serum kolesterol, LDL, leptin, Apo B düzeylerinin kızlarda yüksek, bel/kalça oranının düşük olduğu gözlemlendi (Tablo XXVIII). Hasta grubu total olarak değerlendirildiğinde de benzer şekilde vücut yağ oranlarının ve leptinin

kızlarda daha yüksek, bel/kalça oranının düşük olduğu, buna karşın SVKİ arasında bir fark olmadığı belirlendi (Tablo XXX). Buna göre SDBY'li kızlarda serum kolesterol, LDL Apo B, erkeklerde de bel/kalça oranı gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin yüksekliği SVKİ'nin her iki cinsiyette benzer oranda görülmesinde etkili olmaktadır. Konservatif tedavi ile izlenen SDBY'li kız ve erkeklerin de bütün kardiyovasküler risk faktörleri ve SVKİ'leri benzer olmasına karşın, bel/kalça oranlarının farklı olması cinsiyetler arasındaki farkın ortadan kalkmasına neden olmaktadır.

Hasta grubu total olarak alınıp, risk faktörlerinin lineer regresyon analizi yapıldığında bel/kalça oranı ile sistolik kan basıncının SVKİ'nin bağımsız risk faktörü olduğu belirlenmiştir.

Sonuç olarak KVH göstergesi olarak SVKİ'nin hem diyaliz hem de konservatif tedavi ile izlenen çocuklarda arttığı, bunun KB ve nütrisyonla (vücut ağırlığı, BMI, vücut yağ dağılımı, leptin) yakından ilgili olduğu belirlendi. Bunun yanısıra dislipidemi, homosisteinemi ve hiperinsülinizm gibi iyi bilinen kardiyovasküler risk faktörleri ile SVKİ arasında aşık bir ilişkinin gösterilememesi konunun daha geniş ve homojen dağılımlı hasta serilerinde araştırılması gerektiğini düşündürmüştür.

SONUÇLAR

1. Her üç grup antropometrik ölçümler açısından karşılaştırıldığında diyaliz ve konservatif tedavi gruplarının triseps cilt kıvrım kalınlığının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı belirlendi.
2. Bel/kalça oranı diyaliz grubunda diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştı.
3. SVKİ diyaliz grubunda diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştı.
4. Serum trigliserit düzeyleri diyaliz ve konservatif tedavi alan gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştı.

5. Serum kolesterol düzeyi konservatif tedavi alan grupta diyaliz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştı.
6. Serum Apo A, Apo B ve Lp (a) düzeyleri konservatif tedavi alan grupta diğer iki gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.
7. Serum Hcy düzeyi diyaliz ve konservatif tedavi alan hasta gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.
8. Serum leptin düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.
9. Vücut yağ ve yağsız kitle dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.
10. Diyaliz grubunda ağırlık ve BMİ ile SVKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon vardı.
11. Diyaliz grubunda diyastolik KB, konservatif tedavi grubunda hem sistolik hemde diyastolik KB ile SVKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon vardı.
12. Diyaliz grubunda serum Hcy düzeyi ile SVKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon tesbit edildi.
13. Diyaliz grubunda gövde yağ kitlesi, total yağ kitlesi ve total yağ kitlesi oranı ile SVKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon tesbit edildi.
14. Konservatif tedavi grubunda total yağsız kitle ile SVKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tesbit edildi.
15. Diyaliz grubunda leptin ile total yağ kitlesi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tesbit edildi.
16. Konservatif tedavi grubunda leptin ile BMİ ve total yağ kitlesi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tesbit edildi.

17. Diyaliz grubunda serum kreatinini ve folik asit düzeyi ile serum Hcy düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tesbit edildi.
18. Kontrol grubunda serum folik asit düzeyi ile Hcy düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon tesbit edildi.
19. Kontrol grubunda insülinle sistolik ve diyastolik KB arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tesbit edildi.
20. Diyaliz grubunda triseps cilt kalınlığı, serum kolesterol, LDL, leptin, Apo B düzeyleri ve sağ kol yağ oranının kızlarda anlamlı derecede yüksek, bel/kalça oranının düşük olduğu tesbit edildi.
21. Konservatif tedavi alan grupta da bel/kalça oranı kızlarda erkeklerden anlamlı derecede düşüktü.
22. Hasta grubunda (Diyaliz + Konservatif tedavi alan grup) serum kolesterol ve leptin düzeyleri, triseps cilt kalınlığı, sağ kol yağ oranı, sol bacak yağ oranı, gövde yağ oranı, sağ bacak yağ oranı, total yağ oranı kızlarda erkeklerden anlamlı derecede yüksek, bel/kalça oranının düşük olduğu tesbit edildi.
23. Hasta grubunda bel/kalça oranı ve sistolik KB SVKİ'ni etkileyen bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi.

ÖZET

Bu çalışmada SDBY'li (diyaliz tedavisinde) ve KBY'li (konservatif tedavi ile izlenen) çocuklarda ölçülen SVKİ'nin kardiyovasküler risk faktörü olarak bilinen bazı parametrelerle olan ilişkisi araştırılarak KVH patogenezinin açıklık getirilmesi amaçlanmıştır. Bunun için SDBY'li 17, KBY'li 10 hasta ve 16 sağlıklı kontrolde SVKİ ve KB ölçümü yapıldı. Vücut ağırlığı, boy, triseps ve subskapular cilt kalınlığı, orta kol, bel, kalça çevresi ölçümleri alındı. Vücut yağ ve yağsız kitle dağılımı DEXA ile ölçüldü. Ayrıca tüm çalışma gruplarında serum trigliserit, kolesterol, HDL, LDL, Apo A, Apo B, Lp (a), leptin, homosistein düzeyleri belirlendi.

Ekokardiyografi ile KVH göstergesi olarak belirlenen SVKİ'nin SDBY'li ve KBY'li hastalarda kontrollerden yüksek, ancak, sadece SDBY'li hasta grubundaki yüksekliğin anlamlı olduğu belirlendi. Triseps cilt kalınlığının hastalarda kontrollerden düşük, bel/kalça oranının da diyaliz grubunda diğer gruplardan yüksek olduğu belirlendi. Serum

trigliserit, kolesterol, Apo A, Apo B, Lp (a) düzeylerinin konservatif tedavi grubunda, homosistein düzeyinin de her iki hasta grubunda da yüksek olduğu belirlendi. Vücut yağ ve yağsız kitlesinin ve serum leptin düzeylerinin de her iki hasta grubunda da kontrollerden düşük olduğu, ancak bu düşüklüğün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Bu risk faktörleri ile SVKİ arasındaki ilişki incelendiğinde; diyaliz grubunda vücut ağırlığı, BMİ, vücut yağ kitlesi ve homosistein ile SVKİ arasında negatif bir korelasyon, konservatif tedavi grubunda da hem sistolik hem de diyastolik KB ve vücut yağsız kitlesi ile SVKİ arasında pozitif korelasyon olduğu belirlendi.

Sonuç olarak KVH'nın göstergesi olarak alınan SVKİ'nin, KBY'li ve SDBY'li çocuklarda önemli derecede arttığı, bunda serum lipidlerinin ve leptin düzeylerinin etkisinin olmadığı, buna karşın diyaliz hastalarında vücut yağ kitlesi ve dağılımıyla serum homosistein düzeylerindeki değişikliğin SVKİ'yi etkilediği gösterildi. Bel/kalça oranı ile sistolik KB'nın SVKİ'nin bağımsız değişkenleri olduğunun belirlenmesinin yanısıra diğer faktörlerdeki çelişkili sonuçlar konunun daha geniş hasta gruplarında çalışılması gerektiğini ortaya koymuştur.

SUMMARY

In this study, we investigated left ventricular mass index (LVMI) and its relationship with some risk factors for cardiovascular disease (CVD) in children with end stage renal disease (ESRD) and chronic renal failure (CRF). For this reason, LVMI and blood pressure (BP) were measured in 27 patients (17 ESRD, 10 CRF) and in 16 healthy controls. Anthropometric measurement included body weight, height, triceps skinfold thickness, subscapular skinfold thickness, midarm circumferences, waist and hip circumferences, BMI, waist/hip ratio. Body composition measurements (FM, FFM) were assessed by (DEXA) dual-energy x-ray absorptiometry. We determined fasting plasma leptin, Hcy, serum lipids and lipoproteins concentrations. In patients with ESRD and CRF, LVMI increased as compared to controls. While triceps skinfold thickness of patients was lower than those of controls, waist/hip ratio was high in patients with ESRD as compared to the other two groups. Serum triglycerid, cholesterol, apo A, apo B, lp (a) levels increased only in patients with CRF, while the levels of plasma Hcy were high in all patients as compared

to controls. FM, FFM and leptin levels decreased in all patients, but, the decrease was not statistically significant. Body weight, BMI, FM and plasma Hcy levels were inversely related to the LVMI in patients with ESRD, while both systolic and diastolic BP and FFM were positively correlated with LVMI in patients with CRF.

Finally, we found that the increase of LVMI was not related to the serum lipids and leptin levels. However, plasma Hcy levels, FM and fat distribution (waist/hip ratio) was strongly related to the LVMI in patients with ESRD. On the other hand, the waist/hip ratio and systolic BP were determined as independent risk factors for CVD in patients with ESRD and CRF. Our findings suggested that the increase of LVMI was frequent in chronic uremia and were associated with many risk factors for CVD such as especially fat distribution and blood pressure.

TEŞEKKÜR

Bu alıŐma değişik disiplinlerden (ocuk nefroloji, ocuk kardiyoloji, nkleer tıp, biyokimya, biyoistatistik) birçok araŐtırmacının zverili alıŐmaları ve katkılarıyla gerekleŐtirilmiŐtir. Bu araŐtırmada büyük bir ahenk içinde, son derece istekli çalıŐan bir grupla çalışmanın gurur ve mutluluğunu yaŐadım.

Bu vesile ile çalışmanın her aŐamasında büyük emeği geçen çalışma arkadaŐlarım Dr. M. Hakan Poyrazoğlu, Dr. Zübeyde Gündüz ve Dr. Nazmi Narin'e, biyokimya tetkiklerinin yapılmasındaki katkılarından dolayı biyokimya uzmanı Figen Narin ve hastanemiz merkez laboratuvarı biyokimya teknisyenlerine ve Adana BaŐkent Hastanesi laboratuvarları sorumlusu biyokimya uzmanı Rksan Anarat'a, DEXA incelemeleri ve nükleer tıp tetkiklerini yapan nükleer tıp teknisyenleri ve sorumlusu Dr. Ahmet TutuŐ'a, istatistik danıŐmanımız Dr. Osman Günay'a, birçok araŐtırmanın olmazsa olmaz elemanları sevgili hastalarımız ve sağlıklı çocuklarımıza, ayrıca hastaların incelenmesi ve örneklerin alınmasında büyük katkıları olan araŐtırma grevlimiz Dr. Musa Karakk, hemodiyaliz nitesi hemŐireleri ve nefroloji poliklinik hemŐiremiz Jale Grn'e alıŐmalarından dolayı teŐekkr ederim.

KAYNAKLAR

1. Levey AS, Beta JA, Coronado BE et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease; What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? Am J Kidney Dis 1998; 32: 853-906.
2. Shärer K, Schmidt KG, Soergel M. Cardiac function and structure in patients with chronic renal failure. Pediatr Nephrol 1999; 13: 951-965.
3. Bergström J, Lindholm B. Malnutrition, cardiac disease, and mortality: An integrated point of view. Am J Kidney Dis 1998; 32: 834-841.
4. Raine AEG, Schwartz U, Ritz E. Hypertension and cardiac disease. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Ritz E, Winearls CG (Eds), Oxford Textbook of Clinical Nephrology (Vol 3), Oxford University Press, Oxford 1998, pp 1885-1918.

5. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K. Türkiye’de Nefroloji-dializ ve transplantasyon (Registry-1997). Türk Nefroloji Derneği Yayınları, İstanbul 1998, pp 22.
6. Harnett JD, Foley RN, Parfrey PS. Left ventricular dysfunction in dialysis patients. In: Henrich WL (Ed), Principles and Practice of Dialysis. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 1999, pp 235-245.
7. Gündüz Z, Narin N, Poyrazoğlu MH ve ark. Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının incelenmesi. Erciyes Tıp Dergisi 1995; 17: 355-360.
8. Schärer K, Ulmer H. Cardiovascular complications. In: Barratt TM, Holiday MA, Verner RL (Eds), Pediatric Nephrology. Williams and Wilkins, Baltimore 1987, pp 887-896.
9. Hüting J. Predictive value of mitral and aortic valve sclerosis for survival in end-stage renal disease on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Nephron 1993; 64: 63-68.
10. 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.
11. Colan SD, Sanders SP, Ingelfinger JR, Marmon W. Left ventricular mechanics and contractile state in children and young adults with end-stage renal disease: effect of dialysis and transplantation. J Am Coll Cardiol 1987; 10: 1085-1094.
12. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Cardiovascular disease in chronic renal disease. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Am J Kidney Dis 1998; 32(suppl 3): S112-S119.
13. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murravy DC, Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 1277-1285.

14. Lins RL, Elseviers M, Hoeyweghen RJ. Importance of volume factors in dialysis related hypertension. *Clin Nephrol* 1997; 48: 29-33.
15. Lingens N, Freund M, Seeman T, Witte K, Lemmer B, Schärer K. Circadian blood pressure changes in untreated children with kidney diseases and conserved renal function. *Acta Paediatr* 1997; 86: 719-723.
16. Seemann T, Sikut M, Konrad M, Vondrichova H, Janda J, Schärer K. Blood pressure and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 592-596.
17. Gruskin AB, Dabbagh S, Flischmann LE, Apostol EL, Mattoo TK. Mechanisms of hypertension in childhood diseases. In: Barratt TM, Avner ED, Harman WE (Eds), *Pediatric Nephrology*. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore 1999, pp 987-1005.
18. Warady BA, Jabs K. New hormones in the therapeutic arsenal of chronic renal failure. Growth hormone and erythropoietin. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 1551-1577.
19. Vanholder R, Smet RD, Hsu C, Vogeleere P, Ringair S. Uremic toxicity: The middle molecule hypothesis revisited. *Semin Nephrol* 1994; 14: 205-218.
20. Massry SG, Smogorzewski M. Mechanisms through which parathyroid hormone mediates its deleterious effects on organ function in uremia. *Semin Nephrol* 1994; 14: 219-231.
21. Guerfeld U. Disturbances of lipid metabolism in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 749-757.
22. Sönmez H. Lipid metabolizmasının ana hatları: Primer ve sekonder hiperlipidemiler. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji* 2000; 13(Suppl): 1-8.
23. Coşkun T. Hiperlipidemiler. III. Ulusal Metabolik Hastalıklar ve Nutrisyon Sempozyumu Kitabı, 18-19 Nisan 1996, Ankara s 3-15.

24. Fried L, Hutchison A, Stegmayr B, Prichard S, Bargman M. Recommendations for the treatment of lipid disorders in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1999; 19:7-16.
25. Hillis LD, Henrich WL. Coronary artery disease in end-stage renal disease patients. In: Henrich WL (Ed), *Principles and Practice of Dialysis*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 1999, pp 246-258.
26. Goldberg IJ. Lipoprotein metabolism in normal and uremic patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 87-90.
27. Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG, Dubs HC, Kemmler HG, Seitz C. Lp (a) glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp (a)-Lipoprotein concentrations in plasma. *J Clin Invest* 1987; 82: 558-465.
28. Singh A, Tejani A. Hyperlipidemia in children: The role of uremia, steroids and cyclosporine therapy. *Nephron* 1996; 74: 529-535.
29. Goldberg AP, Sherrard DJ, Bruzell JD. Adipose tissue lipoprotein lipase in chronic hemodialysis: role in plasma triglyceride metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47: 1173-1182.
30. Pasternack A, Vanttinen T, Solakivi T, Kuusi T, Korte T. Normalization of lipoprotein lipase and hepatic lipase by gemfibrozil results in correction of lipoprotein abnormalities in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1987; 27: 163-168.
31. Asayama K, Ito H, Nakahara C, Hasegawa A, Kato K. Lipid profiles and lipase activities in children and adolescents with chronic renal failure treated conservatively or with hemodialysis or transplantation. *Pediatr Res* 1984; 18: 783-788.
32. Parra HJ, Mezdour H, Cachera C, Dracon M, Tacquet A, Fruchart JC. Lp (a) Lipoprotein in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis. *Clin Chem* 1987; 33:721.

33. Webb AT, Reaveley A, O'Donnell M, O'Connor B, Seed M, Brown EA. Lipids and lipoprotein (a) as risk factors for vascular disease in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 5: 354-357.
34. Wiecek A, Schaefer F, Wanner C, Ritz E. The patient with uremia : metabolic disorders. In: Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP, Ritz E (Eds), *Oxford Textbook of Nephrology (Vol 3)*. Oxford University Press, Oxford 1998, pp 1836-1854.
35. Massy ZA, Khoa TN, Lacour B, Descamps-Latscha B, Man NK, Jungers P. Dyslipidemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2392-2397.
36. Fogo A, Kan V. Pathophysiology of progressive renal disease. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (Eds), *Pediatric Nephrology*. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore 1999, pp 1183-1196.
37. Levey AS, Eknoyan G. Cardiovascular disease in chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 828-833.
38. Nadir I, Duman N. Kronik böbrek yetmezliği ve hiperhomosisteinemi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1999; 2: 46-50.
39. Bostom AG, Culetton BF. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 891-900.
40. Gupta A, Robinson K. Hyperhomocysteinemia and end stage renal disease. *J Nephrol* 1997; 10: 77-84.
41. Perna AF, Castaldo P, Ingrassio D, De Santo NG. Homocysteine, a new cardiovascular risk factor, is also a powerful uremic toxin. *J Nephrol* 1999; 12: 230-240.
42. Clarke R, Daly L, Robinson K et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Eng J Med* 1991; 324: 1149-1155.

43. Malinow MR, Nieto FJ, Szklo M, Chambless LE, Bond G. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocyst(e)ine in asymptomatic adults. The atherosclerosis risk in communities study. *Circulation* 1993; 87: 1107-1113.
44. Nygard O, Vallset SE, Refsum H et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA* 1995; 274: 1526-1533.
45. Robinson K, Mayer EL, Miller DP et al. Hyperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate: common and independent reversible risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1995; 92: 2825-2830.
46. Robinson K, Gupta A, Dennis V et al. Hyperhomocysteinemia confers an independent increased risk of atherosclerosis in end-stage renal disease and is closely linked to plasma folate and pyridoxine concentrations. *Circulation* 1996; 94: 2743-2748.
47. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995; 274: 1049-1057.
48. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Wollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230-236.
49. Wald NJ, Watt HC, Law MR, Weir DG, McPartlin J, Scott JM. Homocysteine and ischemic heart disease. Results of a prospective study with implications regarding prevention. *Arch Intern Med* 1998; 158: 862-867.
50. Rolland PH, Friggi A, Barlatier A et al. Hyperhomocysteinemia-induced vascular damage in the minipig. Captopril-hydrochlorothiazide combination prevents elastic alterations. *Circulation* 1995; 91: 1161-1174.

51. van Guldener C, Lambert J, Janssen MJFM, Donker AJM, Stehouwer CDA. Endothelium-dependent vasodilatation and distensibility of large arteries in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (Suppl 2): 14-18.
52. van Guldener C, Janssen MJ, Lambert J, ter Wee PM, Donker AJ, Stehouwer CD. Folic acid treatment of hyperhomocysteinemia in peritoneal dialysis patients: no change in endothelial function after long-term therapy. *Perit Dial Int* 1998; 18: 282-289.
53. Bulucu F, Vural A, Yeşilova Z ve ark. Hemodiyaliz hastalarında plazma total homosistein düzeyleri. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1998; 3: 132-136.
54. Arnadottir M, Berg AL, Hegbrant J, Hultberg B. Influence of haemodialysis on plasma total homocysteine concentration. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 142-146.
55. Brulez HFH, van Guldener C, Donker AJM, ter Wee PM. The impact of an amino acid-based peritoneal dialysis fluid on plasma total homocysteine levels, lipid profile and body fat mass. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 154-159.
56. Ducloux D, Heuze-Lecornu L, Gibey R, Bresson-Vautrin C, Vautrin P, Chalopin JM. Dialysis adequacy and homocyst(e)ine concentrations in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 728-731.
57. Lilien M, Duran M, Van Hoeck K, Poll-The B, Schroder C. Hyperhomocyst(e)inaemia in children with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 366-368.
58. van Guldener C, Donker AJ, Jakobs C, Teerlink T, de Meer K, Stehouwer CD. No net renal extraction of homocysteine in fasting humans. *Kidney Int* 1998; 54: 166-169.
59. van Guldener C, Kulik W, Berger R et al. Homocysteine and methionine metabolism in ESRD: A stable isotope study. *Kidney Int* 1999; 56: 1064-1071.

60. Blacher J, Demuth K, Guerin AP. Association between plasma homocysteine concentrations and cardiac hypertrophy in end-stage renal disease. *J Nephrol* 1999; 12: 248-255.
61. Folsom AR, Nieto FJ, McGovern PG et al. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1998; 98: 204-210.
62. Perna AF, Ingrosso D, De Santo NG, Galletti P, Brunone M, Zappia V. Metabolic consequences of folate-induced reduction of hyperhomocysteinemia in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1899-1905.
63. Jungers P, Joly D, Massy Z et al. Sustained reduction of hyperhomocysteinemia with folic acid supplementation in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2903-2906.
64. Schröder CH, de Beer AW, Giesen AM, Monnens LAH, Blom H. Treatment of hyperhomocysteinemia in children on dialysis by folic acid. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 583-585.
65. Massy ZA. Reversal of hyperhomocyst(e)inaemia in chronic renal failure- is folic or folinic acid the answer? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2810-2812.
66. Kasama R, Koch T, Canals-Navas C et al. Vitamin B6 and hemodialysis: the impact of high-flux/high efficiency analysis and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 680-686.
67. Omenn GS, Beresford SAA, Motulsky AG. Preventing coronary heart disease. B vitamins and homocysteine. *Circulation* 1998; 97: 421-424.

68. Arnadottir M, Gudnason V, Hultberg B. Treatment with different doses of folic acid in haemodialysis patients: effects on folate distribution and aminothiols concentrations. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 524-528.
69. Avram MA, Mittman N. Malnutrition in uremia. *Semin in Nephrol* 1994; 14: 238-244.
70. Lazarus JM. Nutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 99-105.
71. Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Kidney Int* 1998; 53: 773-782.
72. Suliman ME, Qureshi AR, Bárány P et al. Hyperhomocysteinemia, nutritional status, and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57: 1727-1735.
73. Ridker PM. Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attacks? *Ann Intern Med* 1999; 130: 933-937.
74. Wolfson M. Management of protein and energy intake in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:(on-line).
75. Georgicu E, Virvidakis K, Douskas G et al. Body composition changes in chronic hemodialysis patients before and after hemodialysis as assessed by dual-energy x-ray absorptiometry. *Metabolism* 1997; 46: 1059-1062.
76. Lambrinouadaki I, Georgiou E, Douskas G, Tsekas G, Kyriadikis M, Proukakis C. Body composition assessment by dual-energy x-ray absorptiometry: Comparison of prone and supine measurements. *Metabolism* 1998; 47: 1379-1382.
77. Garan MI, Driscoll P, Johnson R, Nagy TR, Hunter G. Cross-calibration of body-composition techniques against dual-energy x-ray absorptiometry in young children. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 299-305.
78. Pouliat MC, Després JP, Nadeau A et al. Visceral obesity in men : Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes* 1992; 41: 826-834.

79. Gutin B, Islam S, Manos T, Cucuzzo N, Smith C, Stachura ME. Relation of percentage of body fat and maximal aerobic capacity to risk factors for atherosclerosis and diabetes in black and white seven-to eleven-year-old children. *J Pediatr* 1994; 125: 847-852.
80. Caprio S, Hyman LD, Limb C et al. Central adiposity and its metabolic correlates in obese adolescent girls. *Am J Physiol* 1995; 269: E118-E126.
81. Owens S, Gutin B, Ferguson M, Allison J, Karp W, Le NA. Visceral adipose tissue and cardiovascular risk factors in obese children. *J Pediatr* 1998; 133: 41-45.
82. Imbeault P, Lemieux S, Prud'homme D et al. Relationship of visceral adipose tissue to metabolic risk factors for coronary heart disease: Is there a contribution of subcutaneous fat cell hypertrophy? *Metabolism* 1999; 48: 355-362.
83. Lee CD, Blair SN, Jackson AS. Cardiorespiratory fitness, body composition, and all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 373-380.
84. Bella JN, Devereux RB, Roman MJ et al. Relations of left ventricular mass to fat-free and adipose body mass. The Strong Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 2538-2544.
85. Prichard S. Major and minor risk factors for cardiovascular disease in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1999; 19(Suppl 2): S133-S137.
86. Schaefer F, Mehls O. The patients with uremia endocrine and growth disturbances. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Ritz E (Eds), *Oxford Textbook of Nephrology*. Oxford University Press, Oxford 1998, pp 1197-1230.
87. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse ob gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
88. Auwerx J. Leptin. *Lancet* 1998; 351: 737-742.
89. Considine RV, Sinha MK, Heiman et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Eng J Med* 1996; 334: 292-295.

90. Haalas JL, Gajivala KS, Maffei M et al. Weight reduction effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269: 543-546.
91. Stenvinkel P, Lönnqvist F, Schalling M. Molecular studies of leptin: implications for renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 14: 1103-1112.
92. Schwartz MW, Seeley RJ. Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. *N Engl J Med* 1997; 336: 1802-1811.
93. Sinha MK. Human Leptin : the hormone of adipose tissue. *European J Endocrinol* 1997; 136: 461-464.
94. Kless W, Blum WF, Aubert ML. Leptin, puberty and reproductive function: lessons from animal studies and observation in humans. *European J Endocrinol* 1993; 138: 26-29.
95. Verrotti A, Basciani F, Morgese G, Chiarelli F. Leptin levels in non-obese and obese children and young adults with type I diabetes mellitus. *European J Endocrinol* 1998; 139: 49-53.
96. Sharma K, Considine RV, Beckie M et al. Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 51: 1980-1985.
97. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lönnqvist F. Serum leptin concentrations correlate to plasma insulin concentrations independent of body fat content in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1321-1325.
98. Young GA, Woodrow G, Kendall S et al. Increased plasma leptin/fat ratio in patients with chronic renal failure: a cause of malnutrition? *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2318-2323.
99. Arkouche W, Juillard L, Delawari E et al. Peritoneal clearance of leptin in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 839-844.

100. Nakazono H, Nagake Y, Ichikawa H, Makino H. Serum leptin concentrations in patients on hemodialysis. *Nephron* 1998; 80: 35-40.
101. Fontán MP, Rodríguez-Carmana A, Cordido F, García-Buela J. Hyperleptinemia in uremic patients undergoing conservative management, peritoneal dialysis and hemodialysis: A comparative analysis. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 824-831.
102. Stenvinkel P, Heimbürger O. The enigma of increasing serum leptin levels during peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 947-950.
103. Heimbürger O, Lönnqvist F, Danielsson A, Nordenström J, Stenvinkel P. Serum immunoreactive leptin concentrations and its relation to the body fat content in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1423-1430.
104. Landt M, Parvin CA, Dagogo-Jack S, Bryant B, Coyne DW. Leptin elimination in hyperleptinaemic peritoneal dialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 732-737.
105. Grunfeld C, Zhao C, Fuller J et al. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product in hamsters. A role for leptin in the anorexia of infection. *J Clin Invest* 1996; 97: 2152-2157.
106. Heimbürger O, Wang T, Lönnquist F, Stenvinkel P. Peritoneal clearance of leptin in CAPD patients: impact of local insulin administration. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 723-727.
107. Coyne DW, Dagogo-Jack S, Klein S, Merabet E, Audrain J, Landt M. High-flux dialysis lowers plasma leptin concentration in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 1031-1035.
108. Kokot F, Wiecek A, Mesjasz J et al. Influence of long-term recombinant erythropoietin (rHuEpo) therapy on plasma leptin and neuropeptide Y concentration in hemodialysed uremic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1200-1205.

109. Bachorick PS. Measurement of low-density lipoprotein cholesterol. In: Rifai K, Russell-Warnick G, Marek HD (Eds), Handbook of lipoprotein testing. AA.CC Press, Washignton 1997, pp 145-160.
110. Kher KK. Evaluation of renal functions. In: Kher KK, Makker SP (Eds), Clinical Pediatric Nephrology. McGraw-Hill Inc, Singapore 1992, pp 3-23.
111. Devereux RB, Koren MJ, De Simone G, Okin PM, Kligfield P. Methods for detection of left ventricular hypertrophy: application to hypertensive heart disease. Eur Hearth J 1993; 14 (Suppl D): 8-15.
112. Hayran M, Özdemir O. Bilgisayar İstatistik ve Tıp. İkinci Baskı, Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1996.



Ek tablo I. Diyaliz hastalarının genel özellikleri

Vaka No	İsim	Yaş (yıl)	Cins	Primer hastalık	Diyaliz süresi (ay)	Kreatinin klirensi (ml/dk/1,73m ²)
1	FU	14	K	Bilinmiyor	24	9,00
2	İÖ	14	E	Obstrüktif üropati + RTA	24	6,60
3	MS	19	K	Familyal juvenil nefronofitizi	48	6,70
4	SB	20	E	Bilinmiyor	51	9,60
5	Mİ	13	E	Bilinmiyor	40	9,90
6	GT	16	K	Kronik sklerozan glomerülonefrit	56	5,40
7	SK	6	E	Bilinmiyor	19	9,10
8	SÖ	16	K	RPGN	22	8,30
9	ES	22	K	Obstrüktif üropati + taş hastalığı	66	8,50
10	MA	13	E	Obstrüktif üropati	52	9,90
11	HY	22	E	Hereditör nefrit (Alport Hastalığı)	79	7,80
12	AÖ	20	K	Obstrüktif üropati (PUJ darlığı)	57	8,50
13	GD	19	K	Bilinmiyor	29	9,90
14	FK	15	E	Obstrüktif üropati	32	8,10
15	NK	11	K	Familyal juvenil nefronofitizi	48	7,80
16	AT	13	K	Bilinmiyor	6	7,10
17	HG	13	E	Obstrüktif üropati (Posterior üretral valv)	47	8,90

Ek tablo II. Konservatif tedavi alan hastaların genel özellikleri

Vaka No	İsim	Yaş (yıl)	Cins	Primer hastalık	KBY süresi (ay)	Kreatinin klirensi (ml/dk/1,73m ²)
1	TA	10	E	Obstrüktif üropati (Posterior üretral valv)	61	24,75
2	SK	19	K	Nefrotik sendrom	109	30,47
3	AB	12	K	Obstrüktif üropati	88	32,28
4	FB	13	K	Amiloidoz	12	44,80
5	LA	17	K	Obstrüktif üropati (UV darlık)	29	28,60
6	ADT	7	E	Obstrüktif üropati (Posterior üretral valv)	80	23,77
7	KY	18	E	Amiloidoz	26	61,30
8	MK	15	E	KPN + Renal parankimal hastalık	34	12,05
9	ÇS	6	E	VUR + Nörojenik mesane	5	20,50
10	KY	17	E	Polikistik böbrek + Reflü nefropatisi	68	16,90

Ek tablo III. Vakaların SVKİ değerleri

Vaka No	Diyaliz (g/m ²)	Konservatif (g/m ²)	Kontrol (g/m ²)
1	150,09	84,39	71,88
2	168,78	76,75	68,56
3	138,70	77,12	94,68
4	108,05	110,30	132,56
5	332,44	78,46	73,63
6	287,44	154,14	60,23
7	306,54	96,12	99,54
8	116,39	81,60	97,51
9	195,76	116,07	78,26
10	268,69	109,89	81,22
11	102,10	-	68,35
12	65,59	-	62,39
13	90,01	-	71,30
14	147,84	-	67,93
15	141,11	-	70,05
16	214,37	-	104,86
17	255,75	-	-

Ek tablo IV. Diyaliz grubunun kan basıncı ve antropometrik ölçümleri

Vaka no	İsim (Diyaliz tipi)	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	Kan basıncı (mmHg)	BMI (kg/m ²)	Vücut yüzeyi (m ²)	Triseps CKK (cm)	Subskapular CKK (cm)	OKÇ (cm)	Bel (cm)	Kalça (cm)
1	FU (PD)	33	137	100/60	17,6	1,13	8	4	18	64	68
2	İÖ (PD)	32	126	100/60	20,2	1,10	5	4	18	65	66
3	MS (PD)	46	153	100/60	19,6	1,40	6	6	20,5	70	79
4	SB (PD)	55	163	120/80	20,7	1,60	9	7	22,5	76	85
5	Mİ (PD)	28,4	132,5	11/80	16,3	1,00	5	5	16	64	66
6	GT (PD)	42,8	153	160/100	18,3	1,33	7	6	19,5	64	80
7	SK (PD)	17	101	120/80	16,6	0,69	4	2	12	51,5	51
8	SÖ (PD)	54	160	120/80	21,1	1,58	13	7	24	78	90
9	ES (HD)	48	153,5	195/100	20,5	1,44	15	7	23	69	84
10	MA(HD)	29	118	140/90	20,8	1,03	5	5	15,5	67	64
11	HY (HD)	54	156	60/40	22,2	1,58	3	7	20	70	79
12	AÖ (HD)	55,5	157	110/70	22,5	1,60	14	11	25,5	75	91
13	GD (HD)	23	108	80/50	19,8	0,87	9	3	17	52	65
14	FK (HD)	40	146	120/70	18,7	1,28	5	4	21,5	67	74
15	NK (PD)	25,6	126	140/90	16,2	0,95	5	4	15	65	64
16	AT (HD)	32	136	120/80	17,4	1,10	9	5	18	59	72
17	HG (HD)	41	145	145/100	19,5	1,30	7	7	26	83	90

Ek tablo V. Konservatif tedavi ile takip edilen KBY'li hasta grubunun kan basıncı ve antropometrik ölçümleri

Vaka no	İsim	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	Kan basıncı (mmHg)	BMI (kg/m ²)	Vücut yüzeyi (m ²)	Triseps CKK (cm)	Subskapular CKK (cm)	OKÇ (cm)	Bel (cm)	Kalça (cm)
1	SK	31	135	115/60	17,03	1,08	10	7	19	54	71
2	AB	27,5	138,5	100/70	14,4	0,99	3	6	18	54	65
3	FB	28	135	100/70	15,3	0,99	9	5	17	61	74
4	LA	44,5	155	140/90	18,5	1,37	12	8	21	60	81
5	ADT	20,5	125	80/50	13,1	0,8	4	3	16	52	61
6	KY	52	163	150/90	19,6	1,52	4	4	22,5	69	82
7	MK	60,5	166,5	120/90	22	1,65	8	9	24,5	73	91
8	ÇS	20	103	120/60	18,86	0,79	13	8	22	63	71
9	KY	34,6	150	150/90	15,37	1,15	2	3	19,5	60	70
10	TA	27	123,5	100/60	17,8	0,98	4	3	17	57	63

Ek tablo VI. Kontrol grubunun yaş cins, kan basıncı, antropometrik ölçümleri ve kreatinin klirensi

Vaka no	İsim	Yaş (yıl)	Cins	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	Kan basıncı (mmHg)	BMI (kg/m ²)	Vücut yüzeyi (m ²)	Triseps CKK (cm)	Subskapular CKK (cm)	OKÇ (cm)	Bel (cm)	Kalça (cm)	Kreatinin klirensi (ml/dk/1,73 m ²)
1	MY	14	E	58	158	90/60	23,29	1,61	14	10	26	74	82	144,80
2	MA	16	E	55	162	130/70	20,99	1,56	9	7	23	73	90	127,20
3	İK	14	E	56	159	130/80	25,11	1,59	8	10	23	75	88	109,31
4	EY	11	K	32,2	139	110/80	16,68	1,1	9	7	19	68	73	152,90
5	HY	14	E	43	154	110/60	18,14	1,34	10	6	20,5	65	79	169,00
6	SÖ	11	K	31,5	140	85/40	16,07	1,09	9	6	19,5	59	72	170,00
7	MÖ	14	E	44	155	100/60	18,33	1,36	12	6	21	62	71	152,40
8	HA	13	E	45	144	100/70	21,73	1,38	16	7	24,5	70	90	113,10
9	BG	11	K	33	145	110/70	15,71	1,13	8	6	19	60	72	120,83
10	AŞ	11	K	37,5	141,5	100/70	18,6	1,22	13	5	21	65	78	176,87
11	COK	14	E	31	136	90/60	16,84	1,08	7	4	18,5	68	74	124,60
12	HS	13	E	48	154	110/70	20,25	1,44	16	10	21,5	82	87	121,00
13	BK	12	K	51	162	100/70	19,46	1,5	18	11	23,5	71	92	162,00
14	SÜ	15	E	36,5	147	90/60	16,89	1,2	8	5	20,5	58	75	134,75
15	ET	13	K	37	147	120/80	17,12	1,21	7	6	21	63	79	80,20
16	ŞK	13	E	37	156	100/75	15,22	1,21	11	6	21	60	73	171,60

Ek tablo VII. Diyaliz grubunda çalışılan serum parametrelerinin sonuçları

Vaka no	Glukoz (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Trigliserid (mg/dl)	Kolesterol (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	İnşülin (µIU/ml)	B12 (pg/ml)	Folik asit (ng/ml)	Leptin (ng/ml)	Apo A (mg/dl)	ApoB (mg/dl)	Lipo (a) (mg/dl)	Homosistei (µmol/L)
1	97	58	8,3	228	174	21	107,4	20	595	7,39	2,56	115	106	6	10
2	102	80	13,3	124	89	32	32,2	13	428	8,39	2,03	112	77	28	14
3	94	46	12,4	168	153	50	69,4	15	378	6,9	6,32	141	107	81	10
4	106	43	11,8	126	136	43	67,8	24	193	5,23	6,14	106	88	19	14
5	93	55	5,9	128	147	44	77,4	22,6	748	7,25	4,08	151	95	82	6
6	109	48	15,4	125	127	51	51	25	297	6,13	1,93	126	93	5	14
7	103	58	5,1	67	138	58	66,6	19	262	4,06	1,01	130	58	43	2
8	106	45	10,5	126	136	43	67,8	26	433	7,61	137	120	68	15	24
9	104	47	5,5	171	155	27	93,8	16	506	5,12	4,97	108	98	40	5
10	86	67	6,4	159	85	24	29,2	9,53	480	9,83	,59	120	60	29	15
11	97	62	13,9	156	130	29	69,8	33	477	18,04	1,44	106	74	47	29
12	80	50	10,1	70	130	54	52	35	536	8,92	45,41	132	64	19	17
13	98	77	6	94	182,8	63	101	11,17	601	4,85	16,79	181	106	17	11
14	98	45	3,9	66	114,3	57	47,1	27	417	13,93	1,55	140	60	7	11
15	84	58	6,2	86	163	44	101,8	12	297	5,3	2,81	125	84	159	10
16	81	54	6,4	291	250	40	151,8	18,81	259	5,42	8,28	195	145	16	17
17	83	42	11,3	109	71	32	17,2	8,12	1537	7,75	1,95	103	56	4	12

Ek tablo VIII. Konservatif tedavi ile takip edilen KBY'li hasta grubunda çalışılan serum parametrelerinin sonuçları

Vaka no	Glukoz (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Trigliserid (mg/dl)	Kolesterol (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	İnstitlin (µIU/ml)	B12 (pg/ml)	Folik asit (ng/ml)	Leptin (ng/ml)	Apo A (mg/dl)	ApoB (mg/dl)	Lipo (a) (mg/dl)	Homosistei (µmol/L)
1	89	26	3	155	237	54	151	7,32	496	4,1	3,65	184	119	97	13
2	94	26	2,5	117	152	67	61,6	18,37	3530	2,08	0,87	153	106	25	17
3	99	25	2,3	262	264	54	158,6	8,57	446	4,23	1,76	136	170	221	7
4	80	21	1,9	146	188	62	96,8	11,73	542	17,55	5,87	166	127	22	16
5	85	44	2,4	204	202	40	121,2	8,72	1655	18	1,25	171	95	56	12
6	95	48	4,8	184	145	35	73,2	7,96	309	3,44	1,66	142	117	155	10
7	115	23	1,9	204	145	25	79,2	126,45	668	10,06	12,25	124	102	84	3
8	97	121	4,7	77	149	119	15	36,51	564	4,57	16,23	228	101	27	13
9	91	56	5,1	157	202	42	129,6	36	2110	80	0,54	130	108	40	8
10	103	44	4	110	223	58	143	18	455	8,39	0,95	173	125	180	10

Ek tablo IX. Kontrol grubunda çalışılan serum parametrelerinin sonuçları

Vaka no	Glukoz (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Trigliserid (mg/dl)	Kolesterol (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	İnşülin (µIU/ml)	B12 (pg/ml)	Folik asit (ng/ml)	Leptin	Apo A (mg/dl)	ApoB (mg/dl)	Lipo (a) (mg/dl)	Homosistei (µmol/L)
1	61	14	0,6	56	148	26	110,8	11,34	130	4,08	5,14	102	79	58	8
2	89	9	0,7	194	188	57	92,2	18,5	1088	16,94	3,64	159	71	12	6
3	107	12	0,8	61	141	35	93,8	45	239	10,8	1,77	99	73	10	7
4	103	12	0,5	78	143	28	99,4	75	527	9,92	2,79	109	78	26	14
5	112	9	0,5	123	126	21	80,4	40	670	12,6	3,15	105	68	12	4
6	90	10	0,4	66	143	52	62,4	6,19	343	5,51	7,60	123	65	8	10
7	84	14	0,5	58	162	41	109,4	11,5	214	4,09	1,63	131	67	105	6
8	89	8	0,7	48	68	50	8,4	28,91	640	7,95	8,18	117	53	13	8
9	93	15	0,6	69	165	72	79,2	8,71	541	16,29	5,57	182	103	21	5
10	78	12	0,4	94	169	42	108,2	13,41	878	23,33	16,52	121	77	12	1
11	95	13	0,6	68	117	45	58,4	25	745	12,4	1,13	138	53	35	4
12	113	17	0,7	122	199	52	122,6	25,7	1349	13,4	4,91	93	141	115	6
13	76	9	0,5	102	199	56	122,6	13,43	589	13,09	6,46	119	88	125	6
14	109	10	0,6	101	174	44	109,8	16,63	256	3,09	3,50	147	67	47	8
15	103	9	1,1	58	190	67	111,4	46	612	4,24	3,35	135	84	17	11
16	92	10	0,5	81	170	44	109,8	13,31	464	3,61	4,44	138	68	14	5

Ek tablo X. Dializ grubunda vücudun çeşitli kısımlarının yağ kitlesi ve yağ oranı sonuçları

Vaka no	Sol kol yağ kitlesi (gram)	Sol kol yağ oranı (%)	Sağ kol yağ kitlesi (gram)	Sağ kol yağ oranı (%)	Gövde yağ kitlesi (gram)	Gövde yağ oranı (%)	Sol bacak yağ kitlesi (gram)	Sol bacak yağ oranı (%)	Sağ bacak yağ kitlesi (gram)	Sağ bacak yağ oranı (%)	Total yağ kitlesi (gram)	Total yağ oranı (%)
1	280	16,8	316,8	19,1	2021,9	12,7	907	20,4	1011,7	22,7	5290,7	16,7
2	277,7	17,2	271,4	17	1500,9	10,2	955,8	20	908,6	18,4	4642,9	14,9
3	392,4	18,3	534,7	24,7	3666,5	15,5	1723,8	25,7	1764,8	26,5	8804,6	19,6
4	648,9	24,9	510,5	23	3912	14,7	1996,2	24,9	2375,1	24,7	10231,7	19,7
5	258,2	21,4	291,2	22,2	2151,8	15,3	825,4	22,1	911,2	23,5	5081	18,5
6	332,5	16,8	403,9	21,3	2195,4	10,3	1110,8	17	1083,1	16,8	5775,7	13,9
7	108,8	19,9	66,6	10,1	706,6	8,7	233,1	12,8	270,5	14,5	2010,6	12,5
8	704,7	33,8	796	30,5	6758,2	25,9	4260,1	43,2	4260,3	42,4	17432,7	32,4
9	821,5	26,2	909,5	26,7	4352,6	18,8	2671,9	36,5	2517,6	33,2	11846	25
10	202,4	20,1	315	18,4	1890,1	12,7	1100,7	28,2	1191,6	29,7	5370,7	18,7
11	395,4	16,7	461,7	16,9	3102	14,5	886,7	13,6	1083,6	16,6	6668,5	15,4
12	1515,8	40,5	1143	36,4	7678,6	29,5	3562	40,2	3796,6	42,6	18479,2	33,9
13	280,7	25,4	312	26,5	2721,8	27,1	1751,1	48,6	1782,3	48,9	7513,5	33
14	415,4	13,6	473,8	17,6	2061,1	11,3	1096,5	16,9	1050	16	5880,8	14,4
15	162,4	14,4	171	14,8	1556	12,2	599,9	16,9	709,1	20	3957,4	15,3
16	304,1	18,8	401,6	22,7	2394	15,8	1248,6	25,9	1273,1	25,9	6404,6	20
17	487,2	19,2	487,8	22,9	3268,9	17,4	1654,7	26,6	1788,3	27,1	8360,1	21,1

Ek tablo XI. Konservatif tedavi ile takip edilen KBY'li hasta grubunda vücudun çeşitli kısımlarının yağ kitlesi ve yağ oranı sonuçları

Vaka no	Sol kol yağ kitlesi (gram)	Sol kol yağ oranı (%)	Sağ kol yağ kitlesi (gram)	Sağ kol yağ oranı (%)	Gövde yağ kitlesi (gram)	Gövde yağ oranı (%)	Sol bacak yağ kitlesi (gram)	Sol bacak yağ oranı (%)	Sağ bacak yağ kitlesi (gram)	Sağ bacak yağ oranı (%)	Total yağ kitlesi (gram)	Total yağ oranı (%)
1	328	21,4	384	23,80	2441,1	18,1	1813,8	34,7	1848,2	36,8	7467,5	24,7
2	248,9	15,8	234,3	14,50	2079,1	15,2	798,2	18,7	730,9	16,7	4652,5	16,5
3	284	22,6	268,9	18,80	2953,2	22,1	1442,7	32,4	1581,7	34,7	7198,2	25,4
4	509,3	23,8	561,5	26,00	3871,4	17,9	2313,2	31,4	2284,3	31,9	10364,4	23,3
5	130,8	11,6	115,7	7,40	1335,7	13,1	631,8	18,4	611,9	17,4	3414,6	15
6	427	14,3	483,7	15,10	3066,4	13,6	1781,7	21,3	1804	20	8281,4	16,7
7	637,2	20,5	624,4	20,70	4558,7	16,3	2183,5	20,5	2350,6	21,8	11254,1	18,8
8	453,7	35,5	427,7	33,50	2180,5	21,8	1903	43,2	1956,6	43,7	7735,1	30,8
9	245,3	11,8	253,6	11,40	1726	9,5	903,6	15,9	824,8	14,5	4618	12,5
10	289,4	24,2	269,6	21,10	1507,8	12,4	836	20,8	833,8	20,8	4451,3	17

Ek tablo XII. Kontrol grubunda vücudun çeşitli kısımlarının yağ kitlesi ve yağ oranı sonuçları

Vaka no	Sol kol yağ kitlesi (gram)	Sol kol yağ oranı (%)	Sağ kol yağ kitlesi (gram)	Sağ kol yağ oranı (%)	Gövde yağ kitlesi (gram)	Gövde yağ oranı (%)	Sol bacak yağ kitlesi (gram)	Sol bacak yağ oranı (%)	Sağ bacak yağ kitlesi (gram)	Sağ bacak yağ oranı (%)	Total yağ kitlesi (gram)	Total yağ oranı (%)
1	859,4	25,2	979,1	27,9	4388,7	17,8	3213,7	32	3316,7	32,1	13666,1	24,3
2	477,4	16,9	559,6	16,9	3298,5	12,9	1829,3	20,1	1901,8	19,8	9005,1	16,3
3	588,5	21,2	650,5	23,4	4944,8	20,5	2967	30,9	2890,5	28,8	12846,2	24,1
4	305,1	19,3	347,2	22,7	2807	19	1904,9	34,1	1660,3	30,2	7621,8	23,9
5	434,4	20,1	457,8	21,3	2613,3	13,9	1773	24,4	1749,2	24,3	7719	18,9
6	440,5	25	478,8	26	2297,4	18,1	1970	33,6	2064,3	35	7916,5	25,3
7	335,5	18	500,5	22,8	1763	10,4	2027,9	23,3	2084,8	24,4	7559	17,8
8	835,2	33,4	868	34,6	4292,1	23,6	3319,9	40,5	3201,3	39,2	13202,2	30,8
9	312,8	17,8	302,4	16,4	2373,4	15,1	1509	27,4	1592,6	27,8	6800,9	20
10	518,3	25	573,5	28,9	3682,7	22,8	2224,6	33,5	2307	33	10003,3	26,8
11	272,4	16,5	341,3	18,8	1469,8	11,3	834,5	16,3	838,7	15,6	4432,9	14,6
12	832,9	31,4	856,5	31,9	3992,1	19,8	2789,1	34,6	3265,1	36,9	12601,7	27,1
13	885,3	30,7	796,4	27,5	4729,9	21,2	3120,9	33,8	3206,9	33,9	13615,9	26,7
14	285,4	15,8	363,9	18,2	2211,6	14,6	1585,1	24,5	1557,8	25,5	6651,7	19,2
15	432,5	19,7	460,6	20,9	2448,8	14,4	1370,2	23,3	1320,1	21,8	6693,3	18,3
16	559,7	26,3	619,2	27,7	3168,1	19,2	2072,8	32,8	2140,4	31,5	9286,6	24,8

Ek tablo XIII. Diyaliz grubunda vücudun çeşitli kısımlarının yağsız kitle sonuçları

Vaka no	Sol kol yağsız kitle (gram)	Sağ kol yağsız kitle (gram)	Gövde yağsız kitle (gram)	Sol bacak yağsız kitle (gram)	Sağ bacak yağsız kitle (gram)	Total yağsız kitle (gram)
1	1390	1342,8	13841	3532,1	3447,6	26464,5
2	1338,5	1324	13244,3	3815,4	4022,8	26550,4
3	1755	1633,2	19919,2	4992,1	4905,1	36026,6
4	1962,2	1710,3	22626,2	6012,2	6284,3	41786,7
5	945,5	1022,9	11914,1	2914	2959,8	22310,7
6	1649,5	1494,8	19203,4	5416,8	5356,7	35654,6
7	437,5	595,4	7428	1581,5	1601,3	14061,6
8	1383	1812,4	19291,3	5598,6	5779,9	36453,6
9	2309,2	2498	18791,4	4652,4	5059,3	35553
10	806,5	1397,2	12946,4	2805,7	2821,2	23301,1
11	1975,6	2275,2	18271,6	5610,5	5443,7	36500,9
12	2001,6	1835,4	17832,7	5351,6	5332	35407,3
13	825,5	865,9	7303,7	1850,9	1862,2	15261,4
14	2644,1	2224,5	16170,4	5376,1	5511,5	34982,2
15	964,1	982,8	11242	2940,4	2833,9	21838,9
16	1317,6	1370,9	2722,6	3568	3634,3	25671,5
17	2055,2	1640,4	15355,7	4568,6	4809,9	31181,2

Ek tablo XIV. Konservatif tedavi ile takip edilen KBY'li hasta grubunda vücudun çeşitli kısımlarının yağsız kitle sonuçları

Vaka no	Sol kol yağsız kitle (gram)	Sağ kol yağsız kitle (gram)	Gövde yağsız kitle (gram)	Sol bacak yağsız kitle (gram)	Sağ bacak yağsız kitle (gram)	Total yağsız kitle (gram)
1	1205,4	1231,7	11044,8	3410,4	3179	22755,7
2	1330,9	1385,4	11622,7	3465,6	3636,2	23595,3
3	972,4	1163,2	10429,9	3009,2	2973,3	21127,5
4	1627,8	1594,9	17816	5059,5	4866,7	34165,2
5	998,4	1448,4	8823,4	2809	2900,6	19415,7
6	2567,2	2728	19422,9	6599,4	7193,6	41330,6
7	2472	2392,8	23483	8459,6	8419,3	48741,4
8	825,9	847,5	7824,1	2503,3	2525,6	17375,2
9	1830,6	1963,7	16431,3	4771,5	4866,4	32428,6
10	904,5	1005,8	10671,3	3181,3	3183,4	21716,2

Ek tablo XV. Kontrol grubunda vücudun çeşitli kısımlarının yağsız kitle sonuçları

Vaka no	Sol kol yağsız kitle (gram)	Sağ kol yağsız kitle (gram)	Gövde yağsız kitle (gram)	Sol bacak yağsız kitle (gram)	Sağ bacak yağsız kitle (gram)	Total yağsız kitle (gram)
1	2549,1	2525,7	20237,5	6839	7003,5	42639,4
2	2351,3	2749,5	22342,2	7256,2	7726,6	46999,2
3	2181,6	2124,4	19208,1	6625,9	7132,2	40377,2
4	1274,1	1185,3	11969,1	3674,1	3836,9	24230,5
5	1724,3	1689	16164,8	5484,9	5442,1	33161,9
6	1319,2	1360,6	10385,5	3886,1	3829,8	23344,8
7	1526,9	1694,8	15225,8	6664,8	6444,6	34864,8
8	1668,5	1643,6	13918,2	4884,7	4975,1	29722,3
9	1442,4	1543,5	13381,2	3996,1	4145,6	27265,3
10	1554,4	1413,1	12494,9	4416,9	4684,4	27279,5
11	1374,7	1476,1	11515,7	4288,6	4548,8	25861,1
12	1816,7	1825,3	16171,6	5260,6	5588,9	33976,6
13	2000	2097,3	17562,8	6110,9	6261,6	37466
14	1524,2	1639,6	12941,4	4888,6	4560,1	28060,5
15	1759,6	1738,5	14607,8	4502,6	4740,2	29904,9
16	1571,3	1313,3	13290	4254,5	4645,1	28184,9