

**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA BİYOKİMYASAL
PARAMETRELER, ox-LDL VE KAROTİS İNTİMA
MEDİA KALINLIĞININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr.Alptekin DUMAN
UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS
2009**

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA BİYOKİMYASAL
PARAMETRELER, ox-LDL VE KAROTİS İNTİMA
MEDİA KALINLIĞININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Alptekin DUMAN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Saniye TOPCU

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi
Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından
T-350 proje numarası ile desteklenmiştir.

2009-SİVAS

TEŐEKKÖRLER

Uzmanlık eğitimim süresince eğitime katkıda bulunan ve çalışmamın planlanması ile yürütülmesinde ihtiyacım olan her noktada güven ve desteğini esirgemeyen başta değerli tez danışmanım Prof. Dr. Saniye TOPCU'ya ve tüm ihtisas sürem boyunca yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Mehmet ŐENCAN, Prof. Dr. H. Sebila DÖKMETAŐ, Yrd. Doç. Dr. Serhat İÇAĞASIOĞLU, Doç.Dr.Serdal UĞURLU, birlikte çalışma imkanı bulduğum diğer tüm hocalarıma ve tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen Radyoloji AD öğretim görevlisi Prof.Dr. Mübeccel ARSLAN'a sonsuz saygı ve Őükranlarımı sunuyorum.

Asistanlığa başladığım ilk günden itibaren dostlukları ve yardımları için değerli asistan arkadaşlarımla her birine ayrı ayrı, tez çalışmamda bana yardımcı olan Mikrobiyoloji çalışanlarına, son altı aydır hak ettiği ilgiyi gösteremediğim kızım, eşim ve aileme teşekkür ve sevgilerimi sunuyorum.

Varlığını hep hissettiğim *canım abim Dr.Kadir DUMAN'a.*

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
SUMMARY.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	iv
TABLOLAR ve ŞEKİLLER.....	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	4
2.1.1.KBH Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	4
2.1.2.KBH Prevalansı ve İnsidansı.....	7
2.2. Hemodiyaliz.....	9
2.3. KBH ve Kardiyovasküler Sistem.....	10
2.4. Aterosklerozis.....	15
2.4.1.Tanımı.....	15
2.4.2. Patogenez.....	16
2.4.3. Aterogenez Oluşum Hipotezleri.....	17
24.4. Risk Faktörleri.....	20
2.5.KBY ve Ateroskleroz.....	22
2.6.Okside LDL.....	24
2.7.Karotis İntima Media Kalınlığı.....	29
3. MATERYAL VE METOD.....	34
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	50
6.SONUÇLAR.....	61
KAYNAKLAR.....	62

ÖZET

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) nedeniyle hemodiyaliz (HD) uygulanan hastalarda mortalitenin çok yüksek olduğu ve ölümlerin yarısından fazlasının kardiyovasküler sorunlara bağlı olduğu bildirilmiştir. Bunlar içinde en sık nedenler, koroner arter hastalığı (KAH), kalp yetersizliği ve ani ölümdür. Semptomatik kardiyovasküler hastalığı olmayan HD hastalarında arteriyel değişiklikler, ateroskleroz ve ilişkili risk faktörleri iyi bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı asemptomatik HD hastalarında aterosklerotik yapıyı incelemek, sağlıklı kişilerle karşılaştırmak ve aterosklerozla ilişkili risk faktörlerini ortaya koymaktır.

Çalışmaya 31 HD hastası [(kadın:17,erkek:14), (yaş:49.77±17.40)], yaş ve cins uyumu sağlanmış 30 sağlıklı gönüllü [(kadın:18,erkek:12), (yaş:47.56±12.17)] dahil edildi. Diyabetikler, lipid düşürücü tedavi alanlar, SVO ve TIA geçirenler ile semptomatik kardiyovasküler hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Sağ ve sol karotid intima media kalınlıkları (KIMK) ve plak yapıları değerlendirildi.

Ortalama KIMK ölçümleri hasta grubunda sağda:0.55±0.12, solda:0.59±0.14, sağ+sol ortalama:0.57±0.13mm, kontrol grubunda sağda:0.46±0.09, solda:0.45±0.10, sağ+sol ortalama:0.45±0.5mm idi. Ortalama KIMK hasta grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0.05$) ve plak bulunan hasta yüzdesi daha fazlaydı (%38.7, %0 $p<0.05$). Yaş ($r=0.49$ $p<0.01$), Total kolesterol ($r=0.43$ $p<0.05$), LDL kolesterol ($r=0.41$ $p<0.05$) düzeyleri ortalama KIMK ile anlamlı derecede korelasyon gösteriyordu. Okside LDL (ox-LDL) ile KIMK ($r= 0.07$ $p>0.05$) arasında pozitif yönlü korelasyon olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsızdı.

Aterosklerotik yapının bir göstergesi olarak KIMK, HD hastalarında daha kalındı. Klasik risk faktörleri yanı sıra üremik ortam ve oksidatif stres, malnutrisyon, inflamasyon gibi risk faktörleride HD hastalarındaki artmış KIMK kalınlığına katkıda bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Ateroskleroz, hemodiyaliz, karotis intima media kalınlığı, ox-LDL

SUMMARY

It is reported that there is high mortality rate among maintenance haemodialysis (HD) patients with chronic renal failure. More than half of the deaths result from some cardiovascular problems, most commonly due to coronary artery disease (CAD), cardiac failure and sudden death. However, the characteristics of major arterial changes, atherosclerosis and related risk factors in HD patients without symptomatic cardiovascular disease (CVD) remains unclear. The aim of the present study is to evaluate the atherosclerotic process in HD patients and to determine the association between the risk factors and the atherosclerotic process.

Thirty-one HD patients [(female:17, male:14), (age: 49.77±17.40)] and age and sex matched 30 healthy volunteers [(female:18, male:12), (age: 47.56±12.17)] were enrolled in this study. Diabetics, patients receiving lipid lowering treatment, patients having a past clinical history of cerebrovascular disease and transient ischemic attack, and patients with symptomatic CVD were excluded. The right and left carotid intima-media thicknesses (CIMTs) were measured, and plaque structures were evaluated.

The mean CIMTs in the patients group were 0.55±0.12 mm, 0.59±0.14 mm, and 0.57±0.13 mm for right, left and right+left mean respectively. The mean CIMTs in the control group were 0.46±0.09 mm, 0.45±0.10 mm and 0.45±0.5 mm for right, left and right+left mean respectively. The mean CIMT was thicker ($p<0.05$) and the ratio of plaque existence was higher in the patients group (%38.7 vs %0, $p<0.05$). Age ($r=0.49$, $p<0.01$), Total cholesterol ($r=0.43$, $p<0.05$) and LDL cholesterol ($r=0.41$, $p<0.05$), levels had a significant correlation with CIMT values. There was a positive but statistically insignificant correlation between ox-LDL and CIMTs ($r= 0.07$ $p>0.05$)

CIMT, as a putative atherosclerotic process indicator, appears to be thicker in HD patients than in healthy subjects. We conclude that other than the classical risk factors, an uremic environment and some factors such as oxidative stress, malnutrition, inflammation e.g. may also contribute to acceleration in the atherosclerotic process.

Key Words: Atherosclerosis, haemodialysis, carotid intima-media thickness, ox-LDL

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ADMA:** Asimetrik dimetil arjinin
- AHA:** American Heart Association
- AMI:** Akut myokard infarktüsü
- ARIC:** Atherosclerosis Risk in Communities
- CHS:** Cardiovascular Health Study
- CRP:** C-Reaktif Protein
- DM:** Diyabetes mellitus
- ELSA:** European Lacidipine Study on Atherosclerosis
- FA-IMK:** Femoral arter intima media kalınlığı
- GFH:** Glomerüler filtrasyon hızı
- HD:** Hemodiyaliz
- HDL:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein
- HT:** Hipertansiyon
- IL-1:** İnterlökin-1
- IL-6:** İnterlökin-6
- Ig-xoLDL:** okside LDL antikoru
- IKA:** İnternal karotis arter
- IMK:** İntima media kalınlığı
- İKH:** İskemik kalp hastalığı
- KAH:** Koroner arter hastalığı
- KAPS:** Kuopio Atherosclerosis Prevention Study
- KBH:** Kronik Böbrek Hastalığı
- KBY:** Kronik Böbrek Yetmezliği
- KIMK:** Karotis intima media kalınlığı
- KKA:** Karotis kommunis arter
- KKY:** Konjestif kalp yetmezliği
- KVH:** Kardiyovasküler hastalık
- LAD:** Sol atriyal dilatasyon
- LCAT:** Lesitin kolesterol açıl transferaz
- LOX-1:** Lektin benzeri okside LDL reseptörü 1

LVH: Sol ventrikül hipertrofisi

MCP-1: Monosit kemotaktik protein 1

MDA: Malondialdehid

NCEP-ATP III: Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı 3.Erişkin Tedavi
Paneli

NKF-KDOQI: National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality
Initiative

NO: Nitrik oksit

Ox-LDL: Okside dūřuk dansiteli lipoprotein

PAH: Periferik arter hastalığı

PUFA: Doymamış yağ asidi

RAS: Renin anjiotensin sistemi

RRT: Renal replasman tedavisi

SDYB: Son dđnem bđbrek yetmezliği

TG: Trigliserid

TİA: Geçici iskemik atak

TND: Tđrk Nefroloji Derneği

USRDS: United States Renal Data System

TABLolar ve ŞEKİLLER

Tablo 2.1. KBH sınıflama ve ABD’de evrelere göre KBH.....	4
Tablo 2.2. Türkiyede HD tedavisi gören SDBY’nin ety. Dağılımlı.....	6
Tablo 2.3. HD hastalarında ölüm nedenleri.....	9
Tablo 2.4. Aterosklerozun patolojik lezyon tipleri ve gelişim evreleri.....	16
Tablo 4.1. Çalışmaya alınan grupların demografik zellikleri.....	37
Tablo 4.2. Hasta grubundaki bireylerin SDBY etiyolojileri... ..	38
Tablo 4.3. Çalışmada kullanılan değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması.....	39
Tablo 4.4. Gruplar arasında KIMK lçmlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.5. Gruplar arası plak mevcudiyetinin değerlendirilmesi.....	40
Tablo 4.6. Hasta grubunun plak zellikleri.....	41
Tablo 4.7. Çalışmada kullanılan değişkenler ile KIMK arasındaki ilişki katsayılarının değerlendirilmesi.....	42
Şekil 2.1. Hasara yanıt hipotezi.....	18
Şekil 2.2. Retansiyona yanıt hipotezi.....	19
Şekil 2.3. Oxidatif modifikasyon.....	20
Şekil 2.4. n (yakın) ve arka (uzak) duvarların USG görünümü.....	31
Şekil 2.5. Normal ve artmış KIMK ‘nın USG görüntüsü.....	32
Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubunun sağ ort.KIMK açısından karşılaştırılması.....	43
Şekil 4.2. Hasta ve kontrol grubunun sol ort.KIMK açısından karşılaştırılması.....	44
Şekil 4.3. Hasta ve kontrol grubunun ort.KIMK açısından karşılaştırılması.....	45
Şekil 4.4. Hasta ve kontrol grubunun ox-LDL açısından karşılaştırılması.....	46
Şekil 4.5. Hasta ve kontrol grubunun LDL-K açısından karşılaştırılması	47
Şekil 4.6. Hasta ve kontrol grubunun Total-K açısından karşılaştırılması	48
Grafik 2.1. Yıllara göre HD tedavisi alan hasta sayısı.....	8

I.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) nefronların geri dönüşümsüz, ilerleyici kaybı ile karakterize bir klinik tablodur. The National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) çalışma grubu kronik böbrek hastalığını (KBH) 3 aydan uzun süre olmak üzere glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1.73m²'nin altında olması veya böbrek hasarı bulguları varlığı olarak tanımlamaktadır (1,2). Gerek KBH'da ve gerekse son dönem böbrek yetmezliği hastalarında (SDBY) ilerlemiş tedavi yöntemlerine rağmen mortalite oranları hala yüksek bulunmaktadır. Mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklar (KVH) olup ölümlerin yarısından fazlasının kardiyovasküler sorunlara bağlı olduğu bildirilmiştir. Bunlar içinde en sık nedenler, Koroner Arter Hastalığı (KAH), kalp yetersizliği ve ani ölümdür. KAH üremik hastalarda normal kişilere göre 5-20 kat fazla görülür. KBY olan olgularda iskemik kalp hastalığının (İKH) görülme sıklığı %25-60 arasındadır (3,4). Diyaliz programına alınan olgularda İKH gelişimi birçok etkene bağlıdır. Bunların en önemlileri, aterogenezle ilişkili genel risk faktörlerinin yanında (hipertansiyon, hiperlipidemi, yaş, cinsiyet, sigara içimi) kronik inflamasyon, oksidatif stress, anemi, üremik toksinler, pıhtılaşmaya eğilim, plazma homosistein yüksekliği, insülin direnci, azalmış fibrinolitik aktivite, trombosit fonksiyon bozukluğu, hiperparatroidizm (kalsiyum-fosfor düzensizlikleri, kalsifikasyon) ve nefrotik sendrom vb. gibi altta yatan hastalıklardır (5,6).

Günümüzde, KVH'nın tanısının konulması ve klinik sonuçların öngörülebilmesi amacıyla yönelik olarak kullanılacak kan biyomarkırlarının geliştirilmesi için oldukça büyük bir bilimsel çaba sarfedilmektedir. Plazma biyomarkırlarının, non-invazif olma avantajına sahip olmaları nedeniyle risk altındaki populasyonun büyük bir kısmına uygulanabilmekte ve eğer sonuç anormal ise hastalığın çok daha erken bir evresinde hastaya müdahale edilebilmesine imkan sağlamaktadır. Aterosklerotik hastalık için kullanılacak ideal bir biyomarkır, aterosklerotik

yükün büyüklüğünü yansıtmalı ve kantifiye edebilmeli, kesin ve güvenilir bir laboratuvar metoduyla çalışılabilir olmalı, iyi bir hassasiyet ve özgünlük sağlayabilmeli, asemptomatik kişilerde hastalığı belirleyebilmeli, yaygın ve kolay bir şekilde uygulanabilmesi mümkün olmalıdır (7-9).

Oksidize düşük dansiteli lipoprotein (Ox-LDL), hem pro-enflamatuvar hem de pro-aterojenik olup, aterosklerotik lezyonların başlaması, ilerlemesi ve potansiyel olarak destabilizasyonunda aktif bir şekilde yer almaktadır. Bu nedenle, bu bileşik, lipid rahatsızlıkları için altta yatan risk, enflamasyon ve trombozu birleştirici bir faktör olarak görev yapabilmektedir. Ox-LDL'nin damar duvarında direkt olarak izlenmesi böyle bir riskin ortaya çıkarılması için ideal olabilir ancak bu tarz bir inceleme günümüzde aktif çalışma alanı olmasına rağmen henüz insanlarda uygulanamamaktadır. Fakat, Ox-LDL biyomarkırlarının kullanımı, asemptomatik kişilerde prelinik ateroskleroz tanısının konulması, aktif hastalığın izlenmesi ve kardiyovasküler sonuçların belirlenmesi konularında gelecek vaat etmektedir (8,9).

Önceki çalışmalar, LDL'nin oksidasyona hassasiyeti ve ox-LDL'ye karşı üretilen otoantikörlerin ölçümü gibi indirekt oksidatif stres ölçümlerine odaklanmıştır. Belirgin oksidasyon-spesifik epitoplara algılayan monoklonal antikörlerin üretilmeye başlanması, dolaşımdaki ox-LDL'nin ölçülmesi amacıyla kullanılabilir hassas ve özgün testlerin gelişmesine imkan sağlamıştır. İnsan popülasyonunda gerçekleştirilen son çalışmalarda, dolaşımdaki ox-LDL'nin, prelinik ateroskleroz, koroner ve periferik arteriyal ateroskleroz, akut koroner sendromlar ve hassas plaklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (10-13).

Aterosklerozun erken döneminde arter duvarında intima media kalınlığında artma olmaktadır. Bu hem koroner arter damar yatağında hemde periferik arterlerde görülmektedir. Bu yüzden non invaziv yöntemlerle artışı tespit edilen karotis intima media kalınlığı (KIMK), bir çok çalışmada koroner arter hastalığının varlığı veya yokluğunu öngörmüştür. Ayrıca KIMK KAH açısından yüksek riskli bireyleri belirleyebilir. İntima-media kalınlığı (İMK) ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrason ile ölçülmüştür 1990'lı yıllarda ölçümlerin daha rahat yapılabilmesi ve de karotis arterinin sık olarak incelenmesinden dolayı İMK ölçümünde karotis arteri kullanılmaya başlanılmıştır. O tarihten beri yapılan çeşitli çalışmaların

sonucunda KİMİK ateroskleroza belirlemede yeni bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır (14-16).

Ox-LDL ile KAH arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı non-diyabetik, ispatlanmış KAH bulunmayan ve enaz bir yıldır hemodiyaliz (HD) tedavisi alan SDBY hastalarında non-invaziv bir laboratuvar yöntemi ile (ox-LDL) subklinik ateroskleroz arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Bunun için daha önceden subklinik KAH 'nın tespiti için pozitif prediktif değeri kabul görmüş non-invaziv bir yöntemi (KİMİK) kullanarak iki yöntem (ox-LDL ve KİMİK) arasında karşılaştırma yapmak çalışmanın birincil amacını, çalışmaya dahil edilen hasta grubunda KİMİK ile ilişkili risk faktörlerinin ortaya çıkarılmasında çalışmanın ikincil amacını oluşturmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

KBH nefronların geri dönüşümsüz, ilerleyici kaybı ile karakterize bir klinik tablodur. Renal hasarlanmaya yol açan nedenin ortadan kaldırılmasına karşın renal fonksiyonların ilerleyici kaybı hastalığın tipik özelliğidir. KBH'nın etiyolojisi geniş bir yelpaze oluşturur. KBH sıklığı son yıllarda önemli artış göstererek ulusal ve küresel bir sorun haline almıştır. Ülkemizde olduğu gibi diğer ülkelerde de KBH insidansı ve prevalansı giderek artmaktadır (1,2).

2.1.1.KBH TANIMI ve EPİDEMİYOLOJİSİ

KBH tanımlamalarına ilişkin standardizasyonu sağlamak ve terminoloji birliğini oluşturabilmek amacıyla çeşitli tanımlamalar oluşturulmuştur. National Kidney Foundation tanımlaması uluslararası kabul görmesi ve yaygın kullanılması nedeniyle tercih edilmektedir. NKF-KDOQI çalışma grubu KBH'nı 3 aydan uzun süre olmak üzere GFH'nın 60 ml/dk/1.73m^2 'nin altında olması veya böbrek hasarı bulgularının varlığı (histopatolojik anormallikler, idrar, kan incelemeleri ve görüntüleme yöntemleri ile gösterilen böbrek hasarı bulguları) olarak tanımlamaktadır (1). Bu tanımlamada tüm böbrek hastalıkları spektrumunu kapsayabilmek için KBY yerine KBH ifadesi kullanılmıştır. KBH şiddeti de Tablo2.1'de gösterildiği gibi evrelendirilmiştir. KBH evrelendirilmesi ortak dilin kullanılması ve hasta yönetiminde yönlendirici olması nedeniyle yararlıdır (17).

Tablo2.1: KBH sınıflama ve ABD'de evrelere göre KBH prevalansı(NKF-KDOQI)

KBH Evresi	GFH (ml/dk/1.73m ²)	Proteinüri	prevalans
Evre 1	>90	Devamlı albuminüri	%1.8
Evre 2	60-89	Devamlı albuminüri	%3.2
Evre 3	30-59	+/-	%7.7
Evre 4	15-29	+/-	%0.21
Evre 5	<15	+/-	%2.4
			Toplam %15.31

KBH'na yatkınlığı, gelişimi ve ilerlemesini etkileyen bir dizi risk faktörü mevcuttur. Bazı gen değişiklikleri/polimorfizmi (Renin anjiotensin, nitrik oksit sentetaz, kallikrein, sitokin, kompleman faktörleri ve immunoglobulin gibi), ırksal faktörler (Afrikalı Amerikanlarda daha sık), maternal-fetal faktörler (malnutrisyon, düşük doğum ağırlığı) gibi bir dizi faktörün KBH'ya yatkınlık oluşturduğu ileri sürülmektedir (18). Diğer yandan hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, sigara ve obesite KBH gelişimi için risk faktörleridir (19). KBH etiyojileri ülkeden ülkeye farklılık göstermekle beraber dünyanın her yerinde DM'ye bağlı SDBY oluşumu giderek artmaktadır. Geçmişte en önemli, KBH nedeni glomerülonefritler olmasına karşın, günümüzde en önemli nedenler DM ve HT'dir.USRDS (United stated renal data system) verilerine göre DM, HT ve glomerülonefritler etiyojide ilk 3 sırayı almaktadır. Ülkemizde de durum benzerdir. Ülkemizde SDBY etiyojileri sıklığı Tablo2. 2'de sunulmuştur (1,2,20).

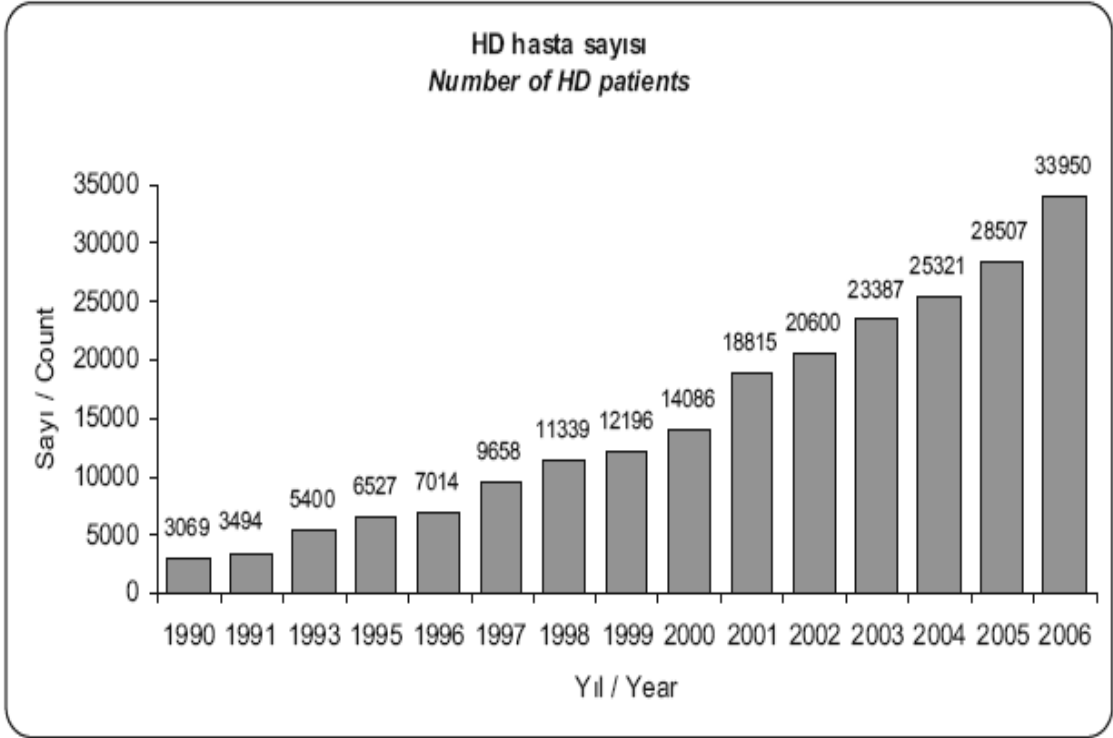
Tablo 2.2: Türkiye’de HD tedavisi gören SDBY hastalarında SDBY’nin etiyolojik dağılımı (Türk Nefroloji Derneği Registry 2006 verileri).

Etiyolojik neden	Yüzde
DM (Tip II,Tip I)	%23.7 (%19.7, %4)
HT	%22.9
Kronik glomerülonefrit	%8.8
Ürolojik hastalıklar	%6.2
Polikistik böbrek hastalıkları	%5.8
Piyelonefrit	%4.7
Amiloidoz	%2.2
Renal vasküler hastalık	%1.0
Diğer nedenler	%5.2
Etyolojisi bilinmeyen	%17.8
Bilgi yok	%1.7

2.1.2.KBH PREVALANSI VE İNSİDANSI

KBH prevalansına ilişkin çalışmalarda böbrek hasarı göstergesi olarak, yüksek serum kreatinin düzeyi, düşük kreatinin klerensi değeri ve mikroalbuminuri de dahil olmak üzere proteinüri-albuminüri temel parametre olarak kullanılmıştır. USRDS 2005 verilerine göre SDBY insidansı 347/milyon nüfus (pmp: milyon nüfus başına), prevalansı ise 1569 pmp'dir. 2005 yılında ABD'de 102.677 yeni SDBY hastası kayıtlara eklenmiştir. Bununla beraber ABD'de son yıllarda insidans eğrilerinde düzleşme dikkat çekmektedir. ABD'de 2005 yılı SDBY prevalans artış hızı %1.9'dur (21). ABD' inde SDBY'li hasta sayısı 2005 yılında 352.023 iken önümüzdeki 10 yılda yaklaşık olarak 2 katına çıkacağı öngörülmektedir. Avrupa ülkelerinde ortalama olarak SDBY insidansı ise 135 pmp, prevalansı ise 700 pmp olup ortalama yıllık artış hızının %5-8 arasında olacağı öngörülmektedir (20). Türk Nefroloji Derneği (TND) kayıt sistemi SDBY sıklığı ve renal replasman tedavileri kullanımı hakkında değerli veriler sağlamaktadır. TND Böbrek Kayıt Sistemi verilerine göre SDBY insidans ve prevalansında yıllar içinde hızlı bir artış gözlenmektedir. Son 10 yılda insidans 2 kat, prevalans ise 5 kat artış gözlenmiştir. Renal Replasman Tedavisi (RRT) gerektiren hasta sayısına bakıldığında ise 5 yıl içinde nokta prevalansının %54 ve hasta sayısının yaklaşık olarak 4 kat arttığı dikkati çekmektedir. Günümüzde RRT gerektiren KBY'li hasta sayısı (2006) 40.000'ni (Hemodiyaliz: yaklaşık 34000 hasta, Periton Diyalizi: yaklaşık 4100 hasta, Transplantasyon: yaklaşık 4100 hasta) geçmiş, prevalansı milyon nüfus başına 578 olup, son 15 yıllık dönemde ortalama yıllık artış hızı %12 dir. Bu artış hızı Avrupa ülkelerinin yaklaşık 2, ABD'nin yaklaşık 5-6 katıdır. Ülkemizde SDBY hasta sayısının 2016 yılında 100.000'ini geçeceği tahmin edilmektedir. SDBY hasta sayısındaki bu dramatik artış bu hastalarının sağlık hizmetlerinden yararlanma oranının artması, yaşlı popülasyonun artması, SDBY hastalarındaki sağkalım oranlarındaki iyileşme ve bir ölçüde böbrek hastalığı insidansındaki gerçek bir artışa bağlanabilir (2,22). Grafik 2.1'de yıllara göre hemodiyaliz hasta sayıları sıralanmıştır.

Grafik2.1:Yıllara göre HD tedavisi alan hasta sayısı(TND 2006 verileri)



Tıbbi tedavi kalitesi artması ve yaşam kalitesinde düzelmeler olmasına karşın bu hasta grubundaki yüksek morbidite ve mortalite hızları devam etmektedir. Sadece 2004 yılında 84252 SDBY hastası kaybedilmiştir. Bu hasta grubundaki 1 ve 5 yıllık sağkalım hızları sırasıyla %81 ve %34'dür (21). SDBY sistemik komplikasyonlar nedeniyle yüksek morbidite ve mortaliteye yol açar. SDBY hastalarında mortalite oranları genel popülasyona göre 20-30 kat artmıştır. Bu hasta grubunda mortalitenin en sık nedeni olan KVH'dır, böbrek hastalığının erken evrelerinde ortaya çıkmaktadır. Özellikle diyabetik hastalarda olmak üzere mikroalbuminüri varlığı, artmış KVH riskine işaret eder. Son kılavuzlarda düşük GFH (GFH 60 ml/dk.) bağımsız bir KVH risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Ülkemizdeki TND verilerine göre diyaliz hastalarının yaklaşık olarak %50'si KVH nedenleri ile kaybedilmektedir. Tablo 2.3'de HD hastalarında ölüm nedenleri gösterilmiştir (2).

Tablo 2. 3:Hemodiyaliz hastalarında ölüm nedenleri (TND registry 2006)

Ölüm nedenleri	yüzde
KVH	%50.4
SVH	%10.5
Malignite	%10.4
İnfeksiyon	%7.2
Akciğer embolisi	%4.3
GİS kanaması	%2.9
Karaciğer yetmezliği	%1.5
Diyalize girmeyi reddetme	%1.1
Diğer	%11.6

2.2.HEMODİYALİZ

1946 yılında Willem Koff tarafından ilk hemodiyaliz uygulaması başlangıçta akut böbrek yetmezliğinin tedavisinde, 1960'lardan itibaren de giderek SDBY bulunan hastalarda uygulanmaya başlandı (23).

Hemodiyaliz, hastadan alınan kanın antikoagülasyonla vucüt dışında makine yardımıyla yarı geçirgen bir membrandan geçirilerek sıvı solüt içeriğinin yeniden düzenlenip hastaya geri verilmesi işlemidir. Hemodiyaliz işleminin gerçekleştirilmesi için yeterli kan akımı sağlanmalıdır (erişkinde genellikle dakikada 200-600 ml). Yeterli kan akımı sağlanması için kalıcı ve geçici vasküler giriş yolu gereklidir. Geçici vasküler giriş yolu sağlamak için günümüzde en yaygın kullanılan yöntem çift lümenli bir kataterin femoral, subklaviyen veya internal juguler vene yerleştirilmesidir. Kalıcı vasküler giriş yolları ise arteriyovenöz greft ve arteriyovenöz fistüldür. Arteriyovenöz fistül, arter ile ven arasında bir pencere açılmasıdır.

Sıklıkla distalden başlayarak ön kol ve kol kullanılır. Eğer fistül girişimi beklendiği şekilde olmuşsa (üzerine dokunulduğunda dolgunluk ve thrill sesi alınıyorsa) hasta 3 hafta sonra hemodiyaliz makinesine bu fistül ile bağlanabilir (24). Hemodiyaliz işleminin üç ana bileşeni vardır.

- Diyalizör (filtre)
- Pompa yardımıyla kan diyalizat dolaşımını sağlayan sistem
- Solüt klirensi için belirli bir kimyasal kompozisyonda sıvı (diyalizat)

Diyalizin etkinliğini arttırmak amacı ile diyalizat ve kan akımları ters yönlüdür. Diyalizörler Hallow fiber (içi boş kapiller) veya paralel tabakalar yapısında olabilir. Membranların kimyasal içeriği sellüloz, substituted sellüloz, sentetik sellüloz, sentetik olabilir (24,25).

Diyaliz membranının (diyalizör) kapilleri içinde hastanın kanı, kapiller arasında ise makine tarafından hazırlanmış diyalizat bulunur. Kan akımı 300 ml/dk'da tutmak için yeterli olan geçici yada kalıcı damar girişiminden alınan kan yarı sentetik membrandaki çok sayıda kapillere pompalanır. Kan akımına ters yönde sodyum klorür, asetat veya bikarbonat ve değişken konsantrasyondaki potasyum içeren bir diyalizat diyalizöre verilir. Membrandaki diffüzyon, üre gibi küçük molekül ağırlıklı maddelerin konsantrasyon gradiyentine bağlı olarak kan tarafını bırakıp diyalizat tarafına hareket etmesini sağlar. Benzer şekilde genelde konsantrasyonu 35 mEq/L olan bikarbonat kan tarafına difüze olur. Su ve sodyum klorür fazlalığının uzaklaştırılması membran boyunca olan hidrostatik basınca bağlı olarak ultrafiltrasyonla olur. Hemodiyaliz hastasının ortalama haftada üç kez, dört saat süre ile diyaliz tedavisi alması gerekir (26).

2.3.KBH ve KVS

Renal disfonksiyon ve yetersizlik sıklıkla kardiyovasküler fonksiyon bozukluğuna neden olurken, KVH , disfonksiyon veya yetersizlik de renal fonksiyonları bozabilir (27). KVH'lar SDBY hastalarında en önemli ölüm nedenidir (Tablo2.3) (28). KBH olan hastalar, KVH gelişme riski açısından yüksek riskli grupta yer alırlar, KAH ve sol ventrikül hipertrofisi (LVH) görülme oranları yüksektir. Ayrıca, KBH'da ölümün bağımsız belirleyicilerinden biri olan konjestif kalp yetersizliği (KKY) gelişme sıklığı da yüksektir (29). Yapılan çalışmalarda

SDBY'li olan diyaliz programındaki hastalarda KVH'dan ölüm oranı, genel nüfusa göre 10-20 kat fazla bulunmuştur (5,30).

2.3.1.Kronik üremik hastalarda kardiyovasküler risk faktörleri:

i.Sistemik hipertansiyon. KBH'da HT sıklığı hedef nüfusa, renal hastalığın nedenine ve renal fonksiyon seviyesine göre değişmekle birlikte, %60-100 arasındadır (31,32). HT'nin patogenezinde rol oynayan en önemli etkenler, artmış intravasküler sıvı, sempatik hiperaktivite ve buna bağlı renin-anjiyotensin aktivitesindeki artmanın neden olduğu vazokonstriksiyondur (33).

Sodyum retansiyonu ve dolayısıyla intravasküler volüm artması kardiyak atım volümünün artmasına neden olur (34). Kardiyak atım volümünün artmasına neden olan bir diğer faktör de anemidir. HT'ye yol açan diğer mekanizmalar, vazodilatasyon etkisi olan prostaglandinlerde ve nitrik oksitte azalma, vazokonstriktör etkisi olan endotelinde artma ve sonuçta periferik vasküler direncin yükselmesidir (33). Bir endojen molekül olan asimetrik dimetil arjinin (ADMA), L-arjininden nitrik oksit oluşumunu sağlayan nitrik oksit sentaz enzimini inhibe eder. Bu molekül SDBY hastalarında birikir ve bu yolla vazodilatör olan nitrik oksit oluşumunu engeller ve HT patogenezinde rol alır (34). Bunların yanında eritropoetin ile tedavi edilen diyaliz hastalarının yaklaşık üçte birinde kan basıncında 10 mmHg veya üzerinde artış görülmektedir. KBH hastalarında sık rastlanan sekonder hiperparatiroidizm de HT patogenezinde rol oynar (32).

Amerika Birleşik Devletleri'nde ulusal böbrek vakfı olan NKF bildirisine göre, SDBY'li veya böbrek nakli yapılmış diyalize girmeyen hastalarda hedeflenen kan basıncı 130/85 mmHg'nın altında; >1 gr/gün proteinürisi olanlarda ise 125/75 mmHg'nın altında olmalıdır (31). Bu hedefler 2003 yılında yayınlanan JNC 7 raporunda sırasıyla <130/80 mmHg ve <125/75 mmHg olarak belirlenmiştir (35). Tercih edilmesi gereken ilk tedavi yöntemi, KBH olan hastalarda su ve tuz kısıtlaması ile diüretikler, diyaliz hastalarında ise su ve tuz kısıtlaması ile etkin diyalizdir (31,34).

ii.Hiperlipidemi. KBH'da hiperlipidemi sıklığı genel nüfustan daha yüksektir. GFH 50 ml/dk/1.73 m²'nin altına indiğinde lipid metabolizmasında anormallikler ortaya çıkmaya başlar (36). Total veya LDL-kolesterol yüksekliği, KBH, nefrotik sendrom, periton diyalizi hastaları ve renal transplant hastalarında en fazla iken (%70-%100);

KBH ve SDBY hastalarında hipertrigliseridemi ile birlikte düşük HDL düzeyi en sık görülen lipid anormalliğidir (37).

NKF'ye göre KBH'da LDL-kolesterolün 100 mg/dl ve altına düşürülmesi gereklidir. LDL-kolesterol 100 mg/dl'nin üzerinde ise diyet, 130 mg/dl'nin üzerinde ise ilaç tedavisi uygundur. Bu hastalarda 3-hidroksi-3 metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri LDL kolesterolün düşürülmesinde en etkili ve ilk seçenek ilaçlardır (38).

iii.Diyabetes mellitus. Diyaliz tedavisine başlanan hastaların yaklaşık %30'u DM'dir (33). Kronik renal hastalıklarda glisemi kontrolünü sağlamak daha da zorlaşmaktadır. Diyaliz hastaları arasında DM olanlarda, olmayanlara oranla, miyokard infarktüsü (MI), KKY gibi kardiyak hastalıkların ve buna bağlı mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (28).

iv.Homosistein. KBH olan hastalarda plazma homosistein düzeyleri genellikle yüksektir ve homosistein düzeylerinde artışın kardiyovasküler risk artışına neden olduğu gösterilmiştir (5,6). Renal fonksiyon bozukluğunda homosistein artışında rol oynayan faktörün klirensinde azalma olduğu belirtilmişse de henüz kesin kanıt yoktur (39).

v.Hemodiyalizle ilişkili hipotansiyon. Damar yatağından oldukça kısa sürede sıvı çekilmesi ve plazmadan böyle azalan volümün yerine interstisyel dokudan sıvının sızması, baroreseptör bozuklukları, otonom sinir sistemi disfonksiyonu, alfa-adrenerjik reseptör uyarısına azalmış yanıt, ilaç tedavisi (antihipertansif gibi), sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, perikardiyal tamponad, KKY ve aritmiler KBH olan hastalarda hemodiyaliz sırasında hipotansiyona neden olabilir (27,40). Hipotansiyon riskini azaltmak için yüksek sodyum ve karbonatlı diyalizatlar kullanılabilir. Antihipertansif ajanların diyalizden 4-6 saat öncesinde verilmemesi yararlı olabilir. Hipotansiyon tedavisi için ise, rutin önlemler yanında, damar yatağından çözünen taşımayan su çekilmesini ifade eden ultrafiltrasyonun hızı azaltılmalıdır (33).

vi.Hiperparatiroidizm. Renal yetersizliğin erken dönemlerinden itibaren ortaya çıkan kalsiyum-fosfor metabolizması değişiklikleri de kardiyovasküler sistemi olumsuz yönde etkiler (5,39). Fosfor atılımındaki yetersizliğe bağlı olarak meydana gelen hiperfosfatemi, sekonder hiperparatiroidi patogenezinde asıl rolü oynar. Serum

kalsiyum ve fosfor düzeylerinin çarpımının (Ca x P) yüksekliği ile birlikte hiperfosfatemi, diyaliz sırasında veya sonrasında plazma ve doku pH değişiklikleri ve sekonder hiperparatiroidi, KBH'da doku kalsifikasyonu oluşumunda en önemli risk faktörleridir (41). Kalsifikasyon fazla süt alımı, bazı antiasitlerin kullanımı, kalsiyum polisteren materyal veya yüzeylerden kalsiyum geçişi ve fosfor bağlayıcı ajan olarak kalsiyumun ilaç olarak verilmesi ile daha da artar. Kalsifikasyon koroner arterlerde olduğu gibi periferik arterlerde, miyokard dokusunda ve kalp kapaklarında da olabilir. Mitral annulus, kapak ve aortik kapak distrofik kalsifikasyona eğilimli alanlardır (39,42).

Bu risk faktörlerinin yanında KBH olan hastalarda sigara kullanımı, anemi, proteinüri, üremik toksinler, inflamasyon, oksidatif stress ve malnütrisyon da KVH riskini artıran nedenlerdir (29,39).

2.3.2. İskemik kalp hastalığı

SDBY olan hastaların %40'ında KAH, %75'inde LVH bulunmaktadır. Hemodiyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada, bu hastalarda akut miyokard infarktüsü (AMİ) geçirme riski yılda %10, ani ölüm ise %9 olarak bulunmuştur (43). Ayrıca, SDBY hastalarında AMİ sonrası yaşam süresinin genel nüfusa oranla belirgin oranda düşük olduğu gösterilmiştir (54). KAH için klasik risk faktörleri, yaş, cinsiyet, sigara, HT ,LVH, DM ve hiperlipidemi iken, böbrek yetersizliğinin getirdiği ek risk faktörleri hiperparatiroidi, homosistein, inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve oksidatif stressir (5,29,45).

i. Patofizyoloji. İskemik kalp hastalığı çoğunlukla koroner arterleri etkileyen aterosklerotik olayın sonucudur. Bu süreci hızlandıran aterojenik faktörler temel olarak karbonhidrat ve lipid anormallikleri, glukoz intoleransı ve insülin direnci, kronik hipertansiyon, vasküler kalsifikasyon, artmış homosistein, hiperkoagülasyon, artmış fibrin ve trombosit birikimi, azalmış nitrik oksit ve yüksek endotelindir (5,6). KBH tıkaçıcı KAH olmasa da miyokard iskemisini tetikleyecek pek çok ek sorun getirir (46). Koroner perfüzyon basıncına, diyastolik perfüzyon süresine ve kanın oksijen taşıma kapasitesine ters etki eder. Artmış volüm ve basınç, ventriküler diyastolik basıncı artırarak koroner perfüzyon basıncını azaltır. Diyaliz sırasında gelişen göreceli hipovolemi, sol ventrikül diyastol sonu basıncını düşürerek atım volumünü azaltır ve hipotansiyon gelişir, bu da kalp hızında artışa yol açar.

Hemodiyalize alınan hastalarda bulunan arteriyovenöz şant ise kalp atım volümünün artması ve yüksek debili kalp yetersizliği gelişmesi nedeniyle kalp hızını artırır. Sonuçta diyaliz, arteriyovenöz şant veya anemiye bağlı kalp hızındaki artış da diyastolik perfüzyon süresini kısaltarak miyokarda kan akımının azalmasına neden olur. Diyalizin tetiklediği hipoksi, elektrolit bozuklukları, artmış katekolaminler, hipotansiyon, taşikardi bu hastalarda miyokardın oksijen ihtiyacını artırırken, miyokarda oksijen sağlanmasını azaltan diğer faktörlerdir (18,27).

2.3.3.Konjestif kalp yetersizliği

Kalp yetersizliği SDBY hastalarında genel nüfusa göre daha sıktır ve bu grupta ölümün bağımsız belirleyicilerinden biridir. Diyaliz başlangıcında hastaların %40'ında KKY semptomları vardır; semptomu olmayanların da %25'inde 3.5 yıl içinde KKY gelişmektedir (47). Diyaliz hastalarında KKY için risk faktörleri HT, volüm fazlalığı, anemi, arteriyovenöz fistül, İKH, metabolik asidoz, elektrolit bozuklukları, hiperparatiroidizm ve üremidir (33).

Diyaliz hastalarında KKY'nin önlenmesi için ekstraselüler sıvı hacmi ve HT mutlaka kontrol altına alınmalıdır (48). Su ve tuz kısıtlaması ile birlikte, diüretiklerle veya diyalizle fazla sıvının uzaklaştırılması şarttır. Diyaliz hastalarında rekombinan insan eritropoetini ile LVH'da iyileşme olduğu, hastaneye yatışların ve mortalitenin azaldığı, yaşam kalitesinin yükseldiği görülmüştür (39,48).

2.3.4.Perikard hastalıkları

Üremik perikardit, RRT'den önce veya tedavi başladıktan sonra sekiz hafta içinde gelişen klinik perikardit bulguları olarak tanımlanır. Diyalizin yaygın kullanımı ile perikardit gelişme oranı %50'lerden %5-20'lere inmiştir (49). KBH olan hastalarda perikardit oluşumuna etki eden faktörler, diyalize geç başlanması veya yetersiz diyaliz, üremik toksinlerin yetersiz atılımı, eşlik eden viral enfeksiyonlar, tüberküloz, eşlik eden sistemik lupus eritematozis gibi seröz membranların tutulumu ile seyreden hastalıklar, hiperparatiroidizm, diyalizde antikoagülan kullanımına bağlı kanama ve minoksidil gibi ilaçların kullanımındır (33,49).

2.3.5.İnfektif endokardit

İnfektif endokarditin renal hastalıklarla ilişkisi iki açıdan incelenebilir. Birincisi, infektif endokarditli hastaların %60'ında klinik, laboratuvar veya biyopsi ile

kanıtlanmış renal tutulum gelişmektedir. Antibiyotik tedavisi, infektif endokardit sırasında görülebilen diffüz proliferatif glomerulonefrit oranını %55-80'lerden %15'in altına düşürmüştür (18,27). İkinci klinik ilişki ise diyaliz hastalarında infektif endokardit gelişmesidir. Hemodiyaliz hastalarının %10-20'sinde bakteriyemi olur. Staphylococcus aureus endokardite en sık neden olan mikroorganizmadır. S. epidermidis, Streptococcus viridans, enterokoklar, gram-negatif organizmalar ve aspergillus da etken olarak bildirilmiştir (50).

2.3.6.Kardiyak aritmiler

Hemodiyaliz hastalarında yapılan çokmerkezli bir çalışmada bu hastaların %76'sında ventriküler aritmi saptanmış; özellikle diyalizden iki saat sonra bu aritmilerin arttığı ve beş saate kadar sürdüğü görülmüştür. Bu çalışmada hastaların %69'unda supraventriküler aritmi gösterilmiştir (51).

SDBY hastalarında kardiyak aritmi oluşumu için risk faktörleri miyokard hastalıkları, KAH, Mİ, perikardit hastalıkları, iletim sisteminde kalsifikasyon, diyaliz ilişkili hipotansiyon, elektrolit değişiklikleri, asit-baz değişiklikleri, hipoksi, otonomik disfonksiyon ve hiperparatiroidizmdir (51).

2.4. ATEROSKLEROZİS

Ateroskleroz, gelişmiş toplumlarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Genel tahminlere göre 2020 yılına kadar KVH'lar ve özellikle ateroskleroz, toplam hastalık yükünün en önemli sebebi olmaya devam edecektir (52). 2020 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı yaşamı kısıtlayan önde gelen nedenler listesinde KAH birinci, inme dördüncü sırayı alacaktır. KVH'lar tüm dünyada epidemik olmaya başlamıştır; aterogenez ve sıklıkla eklenen tromboz, altta yatan en sık nedenlerdir (53).

2.4.1.Tanımı:

Lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren intimal plaklara bağlı olarak, ilerleyici arteriyel darlık ve tıkanmalara neden olan arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açan hastalığa ateroskleroz denir. Ateroskleroz nedenleri tespit edilip tedavi edilebildiği takdirde durdurulabilen veya geriletilebilen multifaktöryel,

morbid ve mortal, sadece koroner damarları değil tüm arteriyel yapıları etkileyen sistemik bir hastalıktır (54).

2.4.2.Patogenezi:

Aterosklerozun patogenezi lokal vasküler hasar, enflamasyon, oksidatif stres ve vasküler kalsifikasyonu içerir. Aterosklerozun geç basamakları için belirgin olan vasküler kalsifikasyon, vasküler duvardaki mineral birikimine yol açan dejeneratif bir süreç olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte aterosklerozun erken aşamalarında ve oluşumunda vasküler kalsifikasyonu tanımlayan yeni çalışmalar, kardiyovasküler hastalıklardaki klinik olaylar ile ilişkilendirmiştir (55).

Aterosklerotik süreci hangi olay veya olaylar dizisinin başlattığı bilinmemektedir. Aterosklerozda en erken patolojik bulgu yağlı izler (fatty streak) olup, daha sonra bu bölgelerde fibröz plaklar gelişir. Komplikasyonlardan sorumlu olan esas lezyonlar bu plaklardır. Aterosklerotik plaklardaki başlıca komplikasyonlar; trombüs gelişimine yol açan fissür, ülserasyon, endotel disfonksiyonu, anevrizma ve sekonder kalsifikasyon gelişimidir. Bunlara bağlı olarak ilgili damarın beslediği organ ve dokularda akut veya kronik iskemik hastalık ve fonksiyon bozuklukları gelişir (54).

Aterosklerozun gelişim evreleri ve tipleri Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) tarafından 1995 yılında Tablo2.4'de özetlendiği gibi yapılmıştır .

Tablo 2.4. Aterosklerozun patolojik lezyon tipleri veya gelişim evreleri

Plak tipi	Plak karakteristiği	İlişkili klinik sendrom
1- İntimal kalınlaşma	Köpük hücrelerinin infiltrasyonu	Asemptomatik
2- Yağlı çizgilenme	İnfiltrate makrofaj ve düz kas hücrelerinin içinde lipid birikimi	Asemptomatik
3- Preaterom	Ekstraselüler lipid birikimi ve bağ dokusu artışı	Asemptomatik
4- Ateroma	Geniş ekstraselüler intimal lipid çekirdeği; makrofaj, köpük hücresi ve T hücrelerini içeren inflamatuvar hücre infiltrasyonu	Genellikle asemptomatik, stabil anjina ile birlikte olabilir

5- Fibroaterom	Fibröz tabakalı aterom Lipid çekirdeğinde yaygın kalsifikasyon bulunan aterom Fibroz aterom veya organize mural trombus	Stabil anjina pektoris veya asemptomatik
6- Komplike lezyon	İntramural hemoraji ve/veya trombus olan, yırtılmış tip IV veya V lezyon	Akut koroner sendromlar veya asemptomatik lezyonun progresyonu

2.4.3. Ateroskleroz Oluşum Hipotezleri

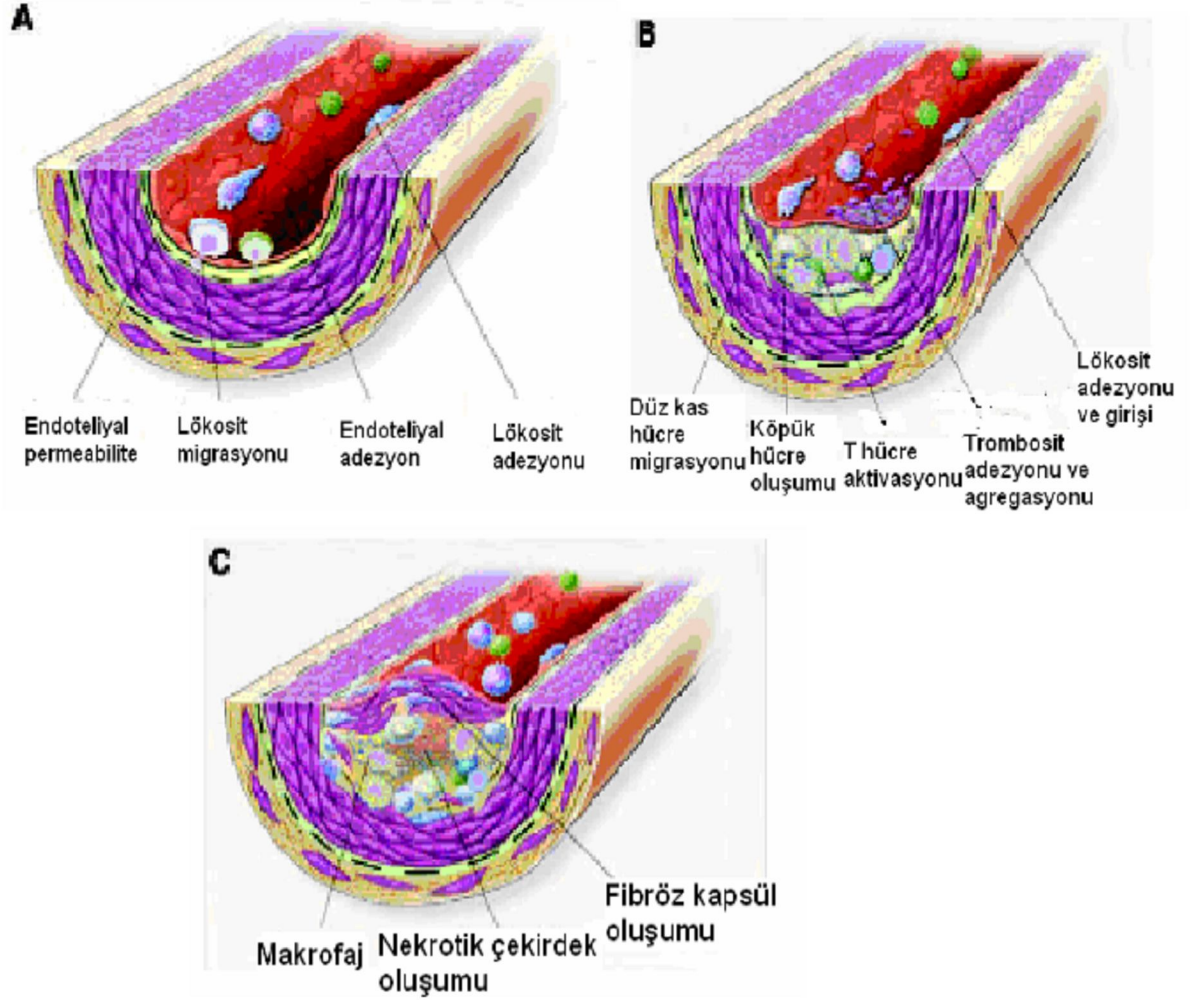
Ateroskleroz gelişimiyle ilişkili kompleks olayları açıklamak için üç farklı hipotez ortaya atılmıştır (54). Bunlar;

- 1) Hasara yanıt hipotezi
- 2) Tutulmaya (retention) yanıt hipotezi
- 3) Oksidatif modifikasyon hipotezi

1) Hasara yanıt hipotezi: Bugün hala aterosklerotik sürecin nasıl başladığı tam olarak anlaşılamamıştır. Bu anlamda en fazla kabul gören görüş Ross tarafından ortaya atılan hasara tepki (“response to injury”) hipotezidir. Bu hipotezde anahtar olay endotel hasarıdır (56). Endotel hasarı, normal vasküler özellikleri değiştiren bir takım kompensatuvar cevaplara yol açar. Örneğin, hasar, lökosit ve trombositlerin endotele adezyonunu artırır ve lokal vasküler antikoagulan çevreyi prokoagulan bir çevreye dönüştürür. Toplanan lökosit ve trombositler, sitokin, vazoaktif ajanlar ve büyüme faktörlerini salgırlar ve intima içerisine düz kas hücre migrasyonunu ve onların proliferasyonu ile karakterize olan inflamatuvar cevabı artırırlar (54).

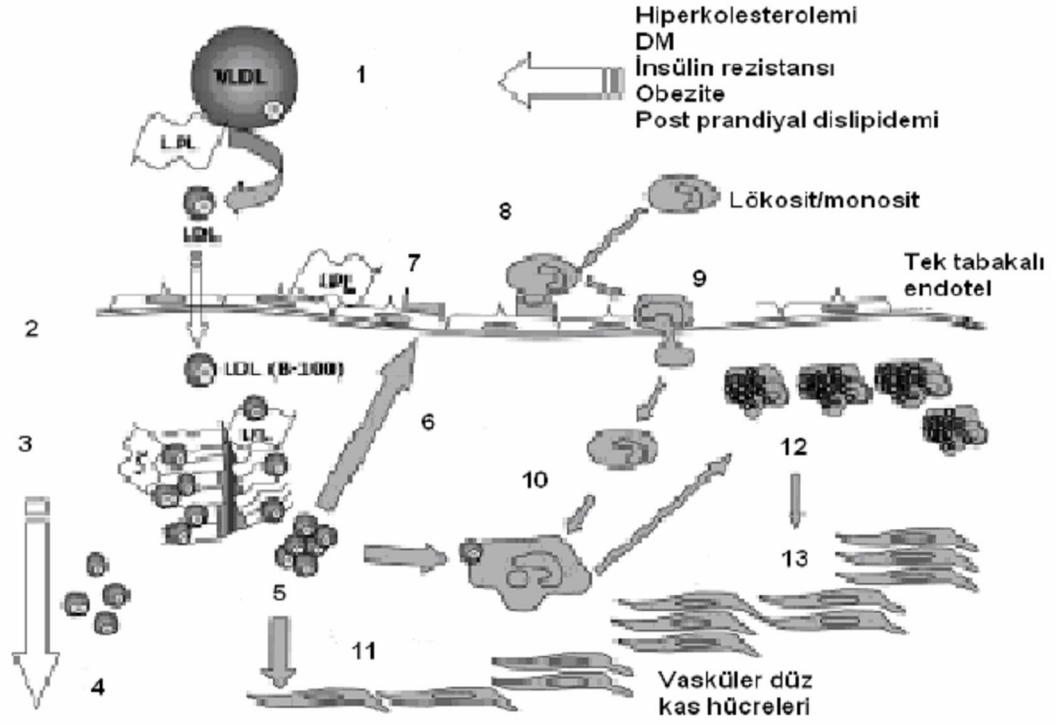
İnflamatuvar cevabın bir diğer komponenti arter duvarı içerisine makrofajların toplanmasıdır. Bu makrofajlar düşük dansiteli lipoprotein (LDL) partiküllerini alarak içi lipid dolu köpük hücrelerini oluştururlar. Lipid birikimi ve köpük hücre oluşum süreci inflamatuvar cevapla devam eder. Süregelen inflamasyon olayını, sitokin, büyüme faktörleri ve proteolitik enzimlerin salınımı ile birlikte olan hücresel nekroz izler. Lezyonun otokatalitik olarak genişlemesiyle lezyon lümene doğru ilerler ve sonunda kan akımını bozar (54).

Şekil 2.1’de hasara yanıt hipotezi şematize edilmiştir (56).



Şekil 2.1: Hasara yanıt hipotezi (4)(A: Artmış endotel geçirgenliği ve subendotel aralığına LDL birikimi.Endotele lökosit adezyonu ve transmigrasyonu B: T hücre aktivasyonu, lökosit adezyonu, trombosit adezyon ve agregasyonu ile köpük hücre oluşumu C:Süregelen makrofaj birikimi, fibröz kapsül oluşumu ve lezyonun merkezinin nekrozu)

2) Retansiyona yanıt hipotezi: Bu hipoteze göre aterosklozu başlatan olay lipoprotein retansiyonudur. Arter duvarına lipoprotein retansiyonu, ekstrasellüler matriks componentleriyle sıkı olarak bağlantılı gibi görünmektedir. Özellikle, apolipoprotein B-100 içeren lipoproteinlerin, damar duvarına birikiminin inflamatuvar kaskadı tetiklediği düşünülmektedir (54). Şekil 2.2’de retansiyona yanıt hipotezi özetlenmiştir.

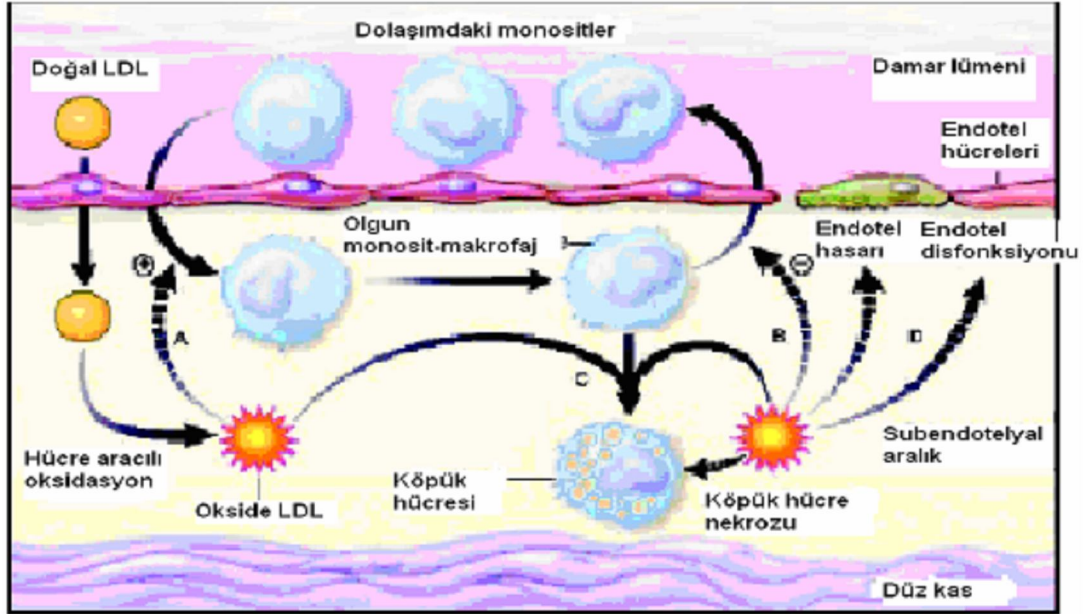


Şekil 2.2: Retansiyona yanıt hipotezi (4)

1. Lipoprotein sekresyonu ve lipoliz
2. Artere geçiş
3. Bağlanma ve tutulma
4. Atılma (efflux)
5. Birikme
6. Kemotaksis
7. Adezyon moleküllerinin ekspresyonu
8. Eklenme
9. Damar dışına atılma
10. Farklılaşma
11. Modifiye LDL'nin içeri alınması
12. Köpük hücre oluşumu
13. Vasküler düz kas hücre proliferasyonu

3) Oksidatif modifikasyon hipotezi: Aterosklerozda oksidatif modifikasyon hipotezi, kültüre makrofajların kimyasal olarak modifiye olmuş LDL (Ox-LDL) varlığında lipit yüklü hücelere dönüştüğü görüşü ile ortaya çıkmıştır (57). Modifiye LDL'nin in vitro düz kas hücresi ve endotel hücrelerinde monosit kemotaktik protein-1'in sentezini arttırdığı gösterilmiştir. Ox-LDL, monosit ve lenfositler için kemotaktiktir ve Ox-LDL'nin düz kas hücrelerinin proliferasyonunu uyardığı gösterilmiştir (58,59). Ox-LDL, makrofajlar tarafından köpük hücre oluşumu için daha hızlı oranda alınmaktadır. Ayrıca, Ox-LDL endotelyal hücreler gibi bir takım hücelere sitotoksiktir (60).

Şekil 2.3’de oksidatif modifikasyon özetlenmiştir.



Şekil 2.3: Oksidatif Modifikasyon Hipotezi

(www.kcl.ac.uk/.../tabs/image10.gif)

(A: Ox-LDL monosit kemotaksisini uyarır. B: Monosit gidişini engeller. C: Köpük hücre oluşumuna aracılık eder. D: Ox-LDL endotel disfonksiyonu ve hasarına yol açar. E: Ox-LDL birikiminden dolayı köpük hücre oluşur.)

2.4.4.Risk Faktörleri

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın (NCEP) 2001'de yayınlanan III. Yetişkin Tedavi Panelinde (ATP III), KAH risk faktörleri aşağıda özetlendiği şekilde sınıflandırılmıştır (61).

Koronar Arter Hastalığı Risk Faktörleri (NCEP ATP III)

1. Lipid risk faktörleri (LDL ve trigliserid yüksekliği, High density lipoprotein (HDL) düşüklüğü, aterojenik dislipidemi)

2. Nonlipid risk faktörleri

A. Modifiye edilebilen risk faktörleri

- HT
- Sigara içimi
- DM
- Obezite
- Fiziksel inaktivite
- Aterojenik diyet
- Trombojenik/ hemostatik durum

B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri

- Yaş
- Erkek cinsiyet
- Ailede erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü
- Etnik grup(zenciler)

Koroner Arter Hastalığı İçin Bağımsız Risk Faktörleri (NCEP ATP III)

- Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55)
- Ailede erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü (erkek <55 ,kadın <65)
- Sigara içimi
- HT (Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı)
- Düşük HDL kolesterol düzeyi (HDL <40 mg/dl)
- Yüksek LDL kolesterol düzeyi (LDL ≥ 130 mg/dl)

Bu risk faktörlerine yeni tespit edilmiş bazı faktörler de eklenmiştir. Yeni risk faktörleri; Apolipoprotein B, Apolipoprotein A-1, homosistein, ox-LDL, trigliserid, trigliseridten zengin lipoprotein kalıntıları, bozulmuş açlık glukozu olarak belirlenmiştir (62).

HDL > 60 mg/dl ise risk hesaplamalarında bir risk faktörü çıkarılır. Çünkü HDL kolesterol yüksekliği KAH riskini azaltır. DM varlığı, KAH risk eşdeğeri olarak değerlendirilir.

2.5.KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ VE ATEROSKLEROZ

KVH'lar SDBY hastalarında mortalitenin en yaygın sebebidir. Bu hasta popülasyonundaki ölümlerin % 50'sinden fazlasından sorumludur. SDBY hastalarındaki KAH oranı nonüremik popülasyondan fazladır (63). SDBY hastalarında ateroskleroz için risk faktörleri şu şekilde sınıflandırılmıştır (64).

- 1) Lipid anormallikleri: Yüksek T- kolesterol, yüksek LDL-K, artmış ox-LDL, yüksek trigliserid, yüksek Apo B, düşük HDL-K, düşük Apo A1, , yüksek lipoprotein-a,
- 2) Yüksek homosistein düzeyi
- 3) Hiperinsülinemi
- 4) Abdominal obezite
- 5) Kronik inflamasyon
- 6) Glikozilasyon son ürünleri oluşumu
- 7) Oksitadif stres
- 8) Malnutrisyon
- 9) Sigara, DM, HT gibi klasik risk faktörleri .

Renal yetmezliğin erken evrelerinde bile lipid transport veya metabolizmasında bozukluklar meydana gelmektedir. Lipid anormallikleri diyaliz tedavisi ve renal yetmezlik süresince kalıcıdır fakat ilaçla modifiye edilebilir. Üremide major lipid anormalliği hipertrigliseridemidir bunun sebebi hepatik ve intestinal orijinli trigliseritten zengin Apo B içeren lipoproteinlerin taşınmasındaki bozukluktan ileri gelir. Trigliseritten zengin lipoproteinlerin bozulmuş katabolizması, azalmış lipolitik enzim aktivitesi, lipoprotein lipaz ve hepatik trigliserid lipaz ve lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) ile ilgilidir.Üremik dislipidemide azalmış lipoprotein lipaz aktivitesinin nedeni multifaktöriyel gibi görünmektedir. Azalmış hepatik trigliserid lipaz aktivitesi bunun gelişiminde rol oynar (64).

Şimdiye kadar yapılan pekçok prospektif çalışmada periton diyalizi hastalarının hemodiyaliz tedavisi gören hastalara göre daha aterojenik lipid profiline sahip olduğu bildirilmiştir (63,64). Bunun olası nedeni periton diyalizi hastalarında periton diyalizi ile plazma proteinlerinin kaybıdır. Bu durum nefrotik sendromda gözlenen protein kaybına benzemektedir. Gelişen hipoalbüminemi sonrası serum onkotik basıncı azalarak hepatik albümin sentezine ve karaciğerde diğer protein, lipoprotein ve

lipoprotein (a)'nın sentezinin stimulasyonuna yol açar. Periton diyalizinde diyaliz sıvısındaki glukozun absorpsiyonu insülin seviyelerinin artmasına, hem lipoprotein (a) hem de diğer lipoproteinlerin hepatik sentez ve sekresyonunun artmasına yol açmış olabilir. Lipoprotein (a) ve periferik glukoz absorpsiyonu arasındaki pozitif korelasyon periton diyalizi hastalarında artmış lipoprotein (a) seviyelerinin diyaliz prosedürü ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (63).

Son yıllarda serum homosistein ölçümlerinin gelişiminden sonra pekçok geniş epidemiyolojik çalışmada homosisteinin sadece nadir bir genetik bozuklukta rol oynamadığı aynı zamanda ateroskleroz gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda homosisteinin koroner, serebral ve periferik sirkülasyonda bağımsız aterosklerotik risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Homosistein seviyesinin renal yetmezlikte yükseldiğinin gösterilmesi nefrologların ilgisini çekmiştir. Serum homosistein seviyeleri ve serum kreatinin düzeyleri arasında pozitif korelasyon gösterilmesine rağmen üremik hastalarda yüksek homosistein düzeyinin major sebebi homosisteinin azalmış renal atılımı olmayabilir. Günlük renal homosistein atılımı 3.5-10 µmol olup total homosistein oluşumunun yaklaşık %0.1'dir (65).

Bu yüzden KBH olan hastalarda artmış serum homosistein seviyelerinin nedeni tam olarak anlaşılmamıştır (65). KBH olan hastalarda ateroskleroza yol açan veya gelişimini kolaylaştıran ileri yaş, DM, HT, sigara içimi, dislipidemi, hiperparatiroidi ve hiperhomosisteinemi gibi klasik risk faktörleri yanında inflamasyon indikatörleri ve malnutrisyon ile ateroskleroz arasında güçlü bir bağlantı vardır ve mortalitenin güçlü bir göstergesi olarak giderek artan bir oranda tanınmaktadır (66).

Yüksek CRP artmış inflamasyon markeri olup IL-1, IL-6 ve TNF gibi proinflamatuvar bir sitokindir ve diyaliz gören populasyonda mortalite göstergesidir (66). IL-6 aktive edilmiş makrofaj, lenfositler gibi pekçok farklı hücreden salınır. Aktif bir dolaşım sitokindir. IL-6 endotel ve pıhtılaşma mekanizmalarındaki artmış aterosklerotik riskin gösterilmesinde kullanılabilir. Örneğin IL-6 bazal glukoz alımını artırır, insülin sensitivitesini değiştirir ve trombositlerde prokoagulan etkisi olan faktör VII'nin hepatik salınımını artırır bu da aterojenik süreci ilerletir. IL-6 LDL yapısını, fonksiyonunu ve eliminasyonunu değiştirip okside LDL'ye indirger. İnsan iliak arter duvarından elde edilen fibröz plakların yüksek IL-6 proteini ve gen ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ek olarak yükselmiş IL-6 seviyelerinin

sağlıklı görünen insanların ileride geçirebilecekleri MI için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular IL-6'nin ateroskleroz başlangıç ve gelişimindeki var sayılan rolünü desteklemektedir (67).

2.6.OKSİDE LDL (Ox-LDL)

Ateroskleroz, lipoprotein metabolizmasındaki anormallikler, oksidatif stres, kronik enflamasyon ve tromboza yatkınlığın bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu tür süreçlerin her birisi teker teker ya da çoğunlukla bir araya gelerek, kardiyovasküler hastalığın klinik ekspresyonunda rol oynamaktadır (68). Ox-LDL, hem proenflamatuvar hem de proaterojenik olup, aterosklerotik lezyonların başlaması, ilerlemesi ve potansiyel olarak destabilizasyonunda aktif bir şekilde yer almaktadır (69). Bu nedenle, bu bileşik, lipid rahatsızlıkları için altta yatan risk, enflamasyon ve trombozu birleştirici bir faktör olarak görev yapabilmektedir (70).

Günümüzde artık ateroskleroz gelişiminden tek başına kolesterolün sorumlu olduğu fikri yetersiz kalmış bunun yerine kolesterolün dağılımı ve taşınmasının daha önemli olduğu düşüncesi önem kazanmıştır. Özellikle, lipoprotein metabolizması bu konuda büyük önem taşımaktadır. Bunlardan, bilhassa LDL modifiye olursa organizma için zararlı hale gelir ve LDL, Ox-LDL'ye dönüştüğü zaman aterojenik özellik kazanır (71).

LDL, oksidasyon, glikozilasyon, asetilasyon veya malondialdehit (MDA)'in bağlanması ile modifiye olur. LDL oksidasyonu, LDL yapısındaki doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu ile yıkılarak, birçok aldehitin ve diğer peroksidasyon ürünlerinin olduğu bir serbest radikal reaksiyonudur (72). LDL'nin özel reseptörleri aracılığı ile tanınarak hücre içine alındığı, Ox-LDL'nin ise bu reseptörlerden farklı olan ve makrofajlarda bulunan "scavenger reseptörleri" olarak adlandırılan reseptörler aracılığı ile kontrolsüz bir şekilde hızla içeri alındığı gösterilmiştir (73). LDL'nin kontrolsüz içeri alınımı makrofajları köpük hücrelerine (foam cells) dönüştürür. Vasküler endotel altında köpük hücrelerinin birikmesi aterosklerozun birinci basamağıdır (74).

Öte yandan, LDL'nin oksidatif modifikasyonu ona immunojenik özellik kazandırır (75). Ig-OxLDL, Ox-LDL ile immunize edilmiş pek çok hayvandan ve sağlıklı veya farklı hastalıklara sahip insanlardan izole edilmiştir (76). Ig-OxLDL, Ox-

LDL partikülüne karşı oluşmuş otoantikörlerin heterojen bir grubudur. Klinik olarak belirlenmeleri ateroskleroz gelişimindeki immünolojik mekanizmaların anlaşılmasını sağlayabilir. Bu otoantikörler yalnızca ateroskleroz için spesifik değildirler, fakat artmaları Ox-LDL partiküllerinin artışı ile paraleldir (77).

2.6.1.LDL'nin Oksidasyonu

Lipoproteinlerin modifikasyonlara uğramasının ateroskleroz patogeneğinde önemli bir rol oynadığı, özellikle aterosklerotik lezyon gelişimini hızlandırdığı, proinflamatuvar sitokinlerin salınımını indüklediği, vazodilatasyonu azalttığı ve endotel hücrelerde toksisiteye neden olduğu bildirilmektedir (78). LDL'nin oksidasyonu monositler, makrofajlar, nötrofiller, endotel hücreleri, fibroblastlar ve düz kas hücrelerinde oluşabilmektedir (79). Ox-LDL, normal arterlerde bulunmayıp sadece makrofajlarda aterosklerotik lezyonlarda bulunmaktadır (80). Vasküler hücrelerde oksidatif stres ve süperoksit anyonunun artması LDL'nin Ox-LDL'ye dönüşümünü arttırmaktadır (81).

LDL'nin oksidasyonu arteriyel intimanın ekstraselüler matriksinde meydana gelmektedir. Daha sonra makrofajlarda bulunan "scavenger reseptörleri" ile içeri alınırlar (82). Makrofajlar LDL için reseptör taşırlar. Doğal LDL'ler makrofajlara genellikle bağlanamazken, özellikle Ox-LDL makrofaj içine alınarak köpük hücrelerini oluşturur (83). Bundan dolayı sadece modifiye LDL'ler makrofajlar tarafından doğal LDL'den 8-10 kat daha hızlı alınabilmektedir. Bu modifiye LDL'ler makrofajlarda LDL reseptörlerinden farklı olarak "asetil LDL reseptörleri" tarafından alınırlar (84). LDL'nin yapısında bulunan poliansatüre yağ asitlerinin oksidasyonu MDA gibi reaktif ürünleri oluşturmaktadır. Bu ürünler daha sonra proteinlerin lizin kalıntılarıyla etkileşmektedir (85).

LDL partikülleri yapısında sadece kolesterol bulunmayıp, aynı zamanda kolestanol, kampesterol, sitosterol gibi kolesterol olmayan steroller de az miktarda bulunmaktadır (86). Günümüzde LDL oksidasyonu ve ateroskleroz arasındaki ilişki, endotel hücrelerde Ox-LDL aracılı hasar ispatlandığı zaman ilk olarak ortaya çıkmıştır. İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda karotis ve koroner arterlerden alınan aterosklerotik plak örneklerinde Ox- LDL'nin varlığı dikkat çekmiştir. Aterosklerotik lezyonlarda Ox-LDL'nin miktarı ile plazma Ox-LDL arasında da korelasyon olduğu bildirilmiştir (87).

Aterosklerotik plaklardan izole edilen LDL'nin yapı ve biyolojik özellikleri açısından doğal LDL'den farklı olduğu, fakat modifiye olmuş Ox-LDL'ye benzediği ve aterosklerotik plaklarda Ox-LDL'nin biriktiği gösterilmiştir (72,77,88).

Lipid peroksidasyonu, LDL'nin kimyasal ajan olmaksızın hücre kültürü ile veya Cu^{+2} iyonlarıyla belli bir süre okside olması sonucu in vitro olarak gözlenebilir (74,89). In vitro olarak oluşturulan bu oksidasyon LDL'nin oksidatif strese yatkınlığını indirekt yansıtır. LDL'nin oksidasyonu üç safhada gerçekleşir (90):

- 1) Antioksidanların miktarının azaldığı lag fazı,
- 2) Hızlı lipid peroksidasyonunun olduğu progresyon (ilerleme) fazı ve
- 3) Hexanal, 4-hidroksinonenal ve MDA gibi aldehitik ürünlerin olduğu dekompozisyon fazı.

Poliansatüre yağ asitlerinin (PUFA) %70-80'i okside olduğunda dekompozisyon baskın olur ve son yıkım ürünleri olarak %25 hexanal, %12.5 4-hidroksinonenal ve %42 MDA meydana gelir.

Oksidatif olaylar sonunda, modifiye LDL partikülleri kemotaktik, sitotoksik ve immunojenik özellik gösterirler (91). Pek çok araştırmacıya göre lipid peroksidasyonunun son ürünü olarak oluşan MDA veya 4-hidroksinonenal bağlanmış LDL partikülleri antijenik özelliğe sahiptir. Bu bileşikler LDL'ye bağlanır ve spesifik antikor oluşumuna sebep olan epitoplara oluştururlar (92). Ayrıca okside fosfolipidler de otoantikorlar için epitopturlar (93). MDA, apoB100'ün lizin rezidülerine kovalan bağlanarak ona immunojenik özellik kazandırır (73).

Ox-LDL çöpçü ve yakalayıcı reseptörler olarak adlandırılan bir takım spesifik reseptörlere bağlanarak hücrel özelliklere aracılık eder. Birçok Ox-LDL reseptörü tanımlanmıştır, büyük arterlerin endotel hücrelerinde bulunan major reseptör olarak LOX-1 (lektin benzeri Ox-LDL reseptörü-1) karakterize edilmiştir. LOX-1 aortik, karotid, torasik ve koroner arter ve venlerde sentezlenmekte ve HT, DM ve aterosklerozis gibi damar durumunu etkileyen patolojik durumlarda sentezi artmaktadır. Yine yapılan bazı çalışmalar bu reseptörlerin makrofajlarda, düz kas hücrelerinde, fibroblastlarda ve plateletlerde ifade edildiğini göstermektedir.

Ox-LDL aterojenik olaya altı mekanizma ile katılır (72):

1) Ox-LDL'nin kontrolsüz içeri alınması makrofajları köpük hücrelerine dönüştürür. Onların vasküler endotel altında birikimi aterosklerozun birinci basamağıdır (74).

2) Ox-LDL, monositler için düz kas hücreleri ve endotelden salınan faktörler gibi kimyasal çekici bir maddedir. Makrofajların damar intimasına göç etmelerini hızlandırır. Ayrıca Ox-LDL, makrofajların intimadan plazmaya kaçışını engelleyerek, arter intimasındaki kalış süresini uzatır (91).

3) Ox-LDL, arter duvarındaki hücreler için sitotoksiktir . Hücresel hasar, endotel hasarı oluşturabilir.

4) Ox-LDL, nitrik oksit (NO) aracılığıyla olan düz kas gevşemesini NO aktivitesi ve salınımı üzerine inhibitor etki göstererek azaltır (94).

5) Ox-LDL, prostaglandin I₂ sentezini inhibe eder, ayrıca aterosklerotik plaktaki lipid peroksidasyon ürünlerinin kan monositleri üzerine kimyasal olarak etki ettiği ve siklooksijenaz aktivasyonuna sahip olduğu görülmüştür.

6) Minimal modifiye LDL, endotel hücre kültürü ile inkübe edildiği zaman, monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), doku faktörü ve P-selektin aracılığıyla olan monosit-endotel hücre etkileşiminde artışı da kapsayan değişiklikler oluşturur (95).

2.6.2.LDL Oksidasyonunu Etkileyen Faktörler

1.İntrensek Faktörler

a) Substratın niteliği: LDL'nin içerdiği yağ asitlerinin bileşimi oksidasyonda önemlidir. Tavşan ve insanlarda yapılan çalışmalarda LDL'nin oleik asit miktarının arttırılmasının oksidasyona duyarlılığı azalttığı gösterilmiştir (96).

b) LDL'nin antioksidan içeriği: LDL çeşitli antioksidanlar tarafından oksidasyondan korunur. Gerçekten, LDL'deki α -tokoferol, β -karoten, ubiquinol, 10-lycopen ve probukol gibi antioksidanların miktarının fazla olması oksidasyona olan direnci arttırarak lag fazının uzamasını sağlarlar (72,96).

c) LDL partikülünün büyüklüğü: Küçük, yoğun LDL partikülleri oksidanlara daha duyarlıdır ve LDL reseptörlerine daha az afinite gösterirler. Bu yüzden daha uzun yarılanma süresine sahiptirler ve koroner arter hastalığı için daha fazla risk taşırlar (88,96).

2.Ekstrensek Faktörler

a) Hücresel potansiyel aktivitedeki değişiklikler: Hücrelerin süperoksit anyonu salgılama yetenekleri ile makrofajların 15-lipooksijenaz ekspresyonundaki farklılıklar LDL oksidasyonunu etkilemektedir (96).

b) Plazma ve hücre dışı sıvıdaki bazı metallerin (örn; selenyum, bakır, demir) konsantrasyonu veya bu metalleri bağlayan proteinlerin konsantrasyonu (96)

c) Plazma veya hücre dışı sıvıdaki antioksidanların konsantrasyonu: Özellikle ürik asit ve askorbik asit gibi antioksidanlar büyük öneme sahiptir (96).

d) HDL konsantrasyonu: HDL'nin lipid peroksidasyonunu azalttığı kaydedilmiştir, ancak bu etkinin mekanizması bilinmemektedir (96).

e) LDL'nin intimada bulunma süresi: Lipoprotein(a), LDL'yi bağlayan glikoproteinler ve matriks proteinlerindeki değişiklikler, LDL veya matriks proteinlerinin non-enzimatik glikozilasyonu, LDL'nin intimada bulunma süresini etkiler (96).

2.6.3.Aseptomatik kardiyovasküler hastalığın bir markırı olarak Ox-LDL

Kardiyovasküler risk faktörlerinin hepsi olmasa bile büyük bir çoğunluğu damar duvarında oksidatif strese yol açmaktadır. İlerlemiş lezyon oluşumundan önce, LDL subendotelyal boşluktan geçerken oksidize olmaktadır ve aterosklerozun en erken ortaya çıkan özelliklerinden birisi olan endotelyal disfonksiyonun ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Yapılan in-vitro ve in-vivo çalışmalar Ox-LDL'nin endotelyal hücre toksisitesine ve vazokonstriksiyona yol açtığını göstermiştir. Ox-LDL düzeyleri, aferez ya da statinlerin kullanıldığı lipid düşürücü tedaviyi takiben ortaya çıkan iyileşme ile korelasyon göstermektedir (92,97).Ox-LDL ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki tam olarak ortaya konulamamıştır. Ox-LDL'nin büyük bir kısmının plazmadan ziyade damar duvarında yer alması nedeniyle (damar duvarındaki seviyeler, plazmadaki düzeyden 100 kat daha fazladır) plazma seviyeleri, diğer bütün risk faktörleriyle bir ilişki halinde değildir (92).

2.7.Karotis İntima-Media Kalınlığı

KVH'nın ilk bulguları genellikle ateroskleroz ilerlediğinde ortaya çıkar. Yalnız arteriyel duvar değişiklikleri klinik olarak sessiz uzun bir dönemde gelişir ve yaygın intimal kalınlaşma ile başlar. Bu erken dönem değişiklikler, iki boyutlu B-Mode ultrasonografi ile değerlendirilebilir. Bu teknik, aterosklerotik değişikliğe ait bulgular hakkında klasik kontrast anjiografinin veya manyetik rezosans görüntülemenin vermediği bulguları sağlar (98).

İMK ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrason ile ölçülmüştür (14). Daha sonraları cerrahi olarak çıkartılan aortada ki İMK'nin ölçümlere çok yakın olduğu gösterilmiştir (99). 1990'lı yıllarda ölçümlerin daha rahat yapılabilmesi vede karotis arterinin sık olarak incelenmesinden dolayı İMK ölçümünde karotis arteri kullanılmaya başlanılmıştır (99). O tarihten beri yapılan çeşitli çalışmaların sonucunda KİMK aterosklerozu belirlemede yeni bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır (99,100).

Arterler, en içte intima, orta da media ve en dışta adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşurlar (101). İntima tek sıra endotel hücre tabakasından oluşur vede aterosklerotik lezyonun olduğu bölgedir. Media tabakası düz kas hücrelerini, elastik ve kollejen liflerini içerirken, adventisya tabakası en değişken tabaka olup yoğun kollejen ve elastik lifler içermektedir. İMK intima-media kompleksini yani endotel hücrelerini, konnektif dokuyu, düz kas hücrelerini ve de plak oluşumu için gerekli olan lipid yoğunluğunu gösterir (101).

İMK'nin ultrason ile gösterilmesi intima ile mediayı birbirinden ayıramaz (102). İMK'nin artışı intima ve/veya media tabakasının kalınlaşması sonucunda olmaktadır. İntimal kalınlaşmadan primer olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan ateroskleroz, medianın kalınlaşmasından ise genellikle HT'a bağlı oluşan düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır. HT'da gözlenen bu vasküler hipertrofi genellikle LVH gelişmeden gözlenen erken bir bulgudur. Kan basıncının yüksek devam etmesi halinde endotel hasarı oluşarak aterosklerozda meydana gelebileceği gibi, primer olarak endotel fonksiyon bozukluğuna yol açan bir çok faktörde aynı zaman da düz kas hipertrofisine yol açmaktadır (102,103).

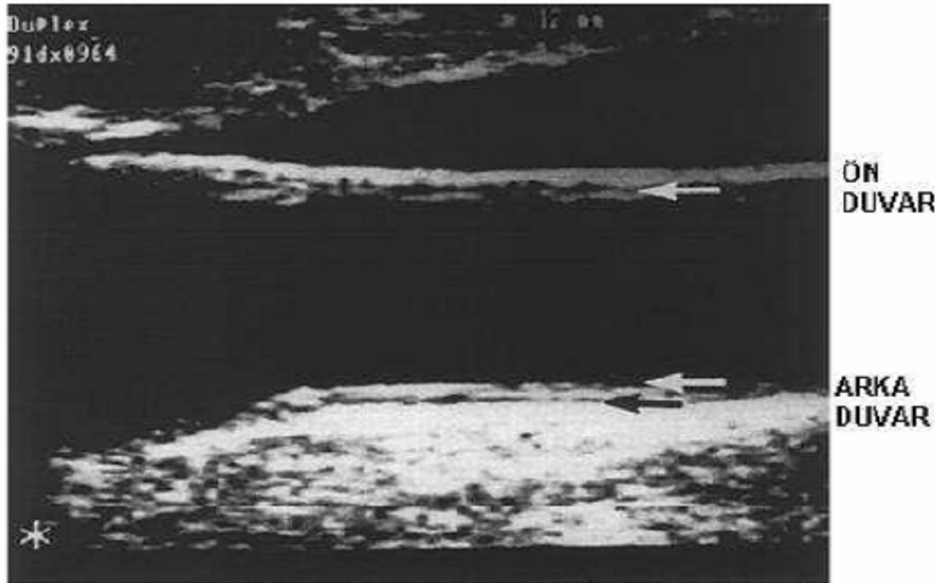
Sistemik bir hastalık olan ateroskleroz çocukluk çağından başlayarak sessiz bir ilerleme ile klinik olarak (MI veya inme) orta ve ileri yaşlarda karşımıza çıkmaktadır (104). Çocukluk ve adolosan döneminde risk faktörlerinin bulunması bu ilerlemeyi hızlandırır. Bu nedenle erken aterosklerotik değişikliklerin gösterilebilmesi risk faktörlerinin azaltılabilmesi için çok önemlidir. Bu erken değişiklikler İMK'nın artması ve arterlerin vazodilatatör fonksiyonlarının bozulmasıdır (105).

İntima kalınlığı mekanik stresin değişkenliğine bağlı olarak yerel farklılıklar gösterir (106). Kan akımının oluşturduğu mekanik stresin fazla olduğu bölgelerde, düz kas hücreleri uyarılır ve bu bölgeyi kalınlaştıran proteoglikanları üretirler; bu bölgelerde bebeklikten itibaren tek tük makrofajlar da belirmeye başlar. Unutulmaması gereken nokta, kan akımına uyum nedeniyle oluşan bu kalınlaşmanın, damar lümenini kesinlikle daraltmadığıdır. Ancak ilginç olarak bu bölgeler ateroskleroza yüksek derecede yatkınlık gösteren kesimlerdir (107). Sol koroner arterin, karotis arterinin ve abdominal aortanın distal kesimlerindeki çatallanma yerleri en tipik örneklerdir. İntimadan internal elastik membran ile ayrılan orta tabakaya media adı verilir. Kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir matriks içinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur. Adventisyadan eksternal elastik membran ile ayrılır. En dış tabaka ise adventisya'dır. Gevşek bir bağ dokusu yapısındaki bu tabaka, boyuna dizilmiş kollajen lifler, vaza vazorum ve sinir uçlarından oluşur (100).

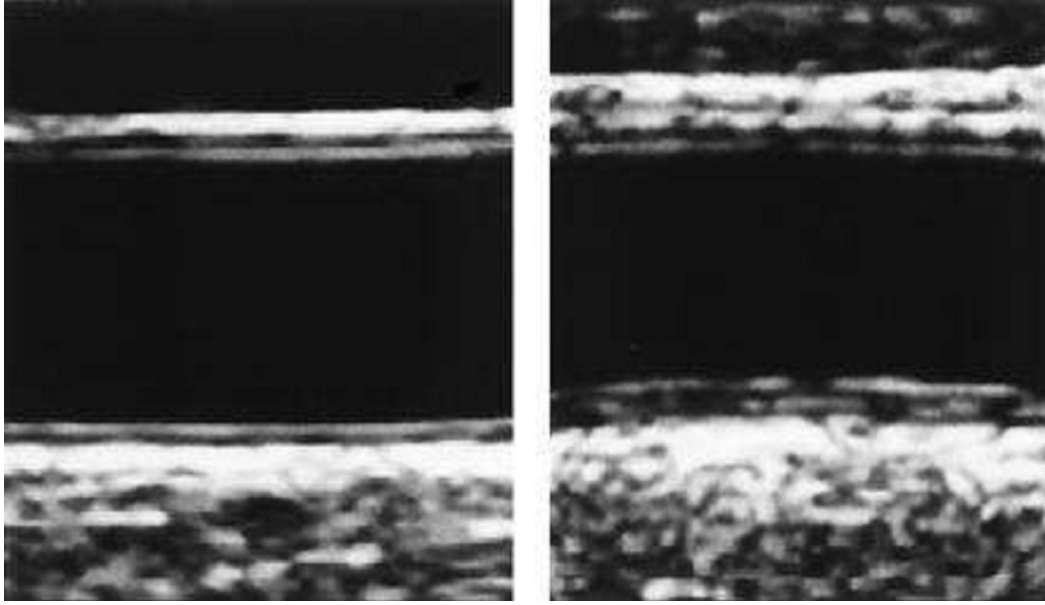
Bazı damarlar ateroskleroza daha eğilimli iken, aterosklerozun lokal veya tek bir alana kısıtlı kalması oldukça nadirdir. Aynı zamanda bir arteriyel bölgede hastalığa ait klinik belirtilerin ortaya çıkması, diğer arteriyel bölgelerde de klinik olayları kuvvetli bir şekilde belirlemektedir. İMK ölçümüyle, ilgi duyulan vasküler bölgenin uzağındaki bir bölgeden ölçüm yapılarak, o vasküler bölgeye ait bilgi verilebilmektedir. En sık karotid arter hastalığı ile KAH arasındaki ilişki incelenmiştir (108).

B-mod ultrasonografi noninvazif olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle, bireylerdeki aterosklerotik yükün değerlendirilmesi açısından etkin bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır. B-mod ultrasonografi ile damar duvarının çeşitli katmanları, vücudun değişik bölgelerinde görüntülenebilir. İntima ve medianın toplam kalınlığının ölçümü en sık kullanılan yöntemdir. Karotis arterleri yüzeysel

yerleşimleri, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır (109). Karotis arterlerinin 2 boyutlu görüntülenmesinde, damarın ön duvarı (transdusere yakın olan), lümen ve posterior duvar (transduserden uzak olan) ayırt edilebilir. Her iki duvarda sırası ile ekojenitesi yüksek, ekojenitesi zayıf ve ekojenitesi yüksek katmanlar ayırt edilebilir (Şekil 2.4). Ekojenitesi yüksek bölgenin üst sınırı (öncül sınır), eko veren anatomik geçiş bölgesine denk gelmektedir ve 'gain' ayarlarına bağımlı değildir. Ekojenitesi yüksek bölgenin alt sınırı (uzak sınır) ultrasonografi sisteminin 'gain' ayarlarına bağlıdır ve herhangi bir anatomik bölgeyi temsil etmez. İMK'nin ölçülmesinde, ekojenitesi yüksek bölgelerin öncül sınırlarının ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Bu ölçüm yöntemine "öncül sınır yöntemi" denilmektedir. Arka duvarda ise lümen ile intima geçişi, ilk ekojen bölgenin öncül sınırına denk gelmektedir. Bu duvarda ikinci ekojen bölgenin öncül sınırı ise media-adventisya sınırına uymaktadır. Arka duvarda İMK'nin ölçülmesinde sonografi ile histoloji arasında uyum mevcuttur. Öncül sınır yöntemi ile yapılan ölçümlerde yakın (ön) duvar yapısı histopatolojiye göre daha az ölçülmektedir. Adventisya, mediaya göre daha ekojeniktir ve yakın (ön) duvarda adventisya-media sınırından potansiyel ekolar, adventisyanın alt tabakalarındaki yüksek ekojeniteler nedeniyle kaybolmaktadır (109).Şekil 2.5'de normal ve patolojik KIMK 'ları görülmektedir.



Şekil 2.4. Ön (yakın) ve arka (uzak) duvarın ultrasonografik görünümü(109)



Şekil 2.5. Solda normal intima-media kalınlığı olan karotis arter; sağda ise intimamedia kalınlığı artmış karotis arter(109)

Bir çok çalışmada karotis arter IMK ölçümünde değişik ölçüm metodları kullanılmıştır. Çoğu çalışmada arka (uzak) duvarın IMK kullanılmış olmasına rağmen, bazı çalışmalarda ön (yakın) duvarda ölçümlere katılmış ve ikisinin ortalaması alınmıştır (110,111). Ön (yakın) duvar IMK ölçümleri histolojik kalınlıkla % 80 örtüşmektedir. Yapılan üç çalışmanın toplu incelemesinde (n=1947) ön (yakın) ve arka (uzak) duvar IMK ölçümleri arasında 0,02 mm farklılık bulunmuştur (111-113). Ön (yakın) duvarın IMK ölçümleri ‘‘gain’’ bağımlıdır, fakat ultrasonografi sistem ayarları standardize edildiğinde hata payı düşmektedir.

IMK ile ilgili çalışmaların çoğunda arteria karotis kominis (KKA) kullanılmıştır. Internal karotis arter (IKA) ve karotis bulbusu daha seyrek olarak kullanılmıştır (110,114). KKA distal ucu, karotis bulbusunun başladığı yer olan ön ve arka duvarlarının paralel seyirinin bozulduğu bölge olarak alınmaktadır. IKA başlangıcı ise bulbusun hemen distali olarak alınmaktadır. IKA, KKA’ye göre incelemesi daha zordur. Daha derinde yer alır ve tortüydür. Yalnız KKA’in aterosklerotik lezyonları, IKA’ye göre daha geç ortaya çıkar. Bu yüzden IKA’nın da ölçümlerinin yapılması önemlidir (115). Genel olarak kabul gören konsept toplam 12 yerden ölçüm yapılmasıdır: KKA, IKA, Karotid bifirkasyon. Bu üç lokalizasyonun

her birinde ön (yakın) ve arka (uzak) duvar İMK hem sağ hemde solda olmak üzere ölçümleri yapılmalıdır (116). Bu toplam 12 bölgeden ölçmenin, tek bir bölgeden ölçmeye göre koroner arter aterosklerozunu predikte etme değeri daha fazla bulunmuştur (117).

KİMK ölçümü kalp ritminden etkilenmediğinden, ilaç kesilmesine gerek duyulmadan yapılabilir. İMK ölçümü diyastol sırasında, lümen çapının en dar, İMK'nın ise en geniş olduğu an yapılır. Sağlıklı bireylerde normal İMK 0.25-1.0 mm olarak kabul edilir. İMK yaşla ilişkilidir, yıllık 0.01-0.02 mm artış gösterir (118). Bu nedenle, yetişkinlerde normal olarak kabul edilen 1.0 mm sınırı gençlerde normal olarak kabul edilemez. Bugün için yaşa göre ayarlanmış bir skala bulunmasa da, genellikle gençlerde 0.75 mm üzerindeki değerler anormal olarak kabul edilmektedir. Bazı çalışmalarda ise anormal demek için o popülasyonun ortalama değerlerinin üzerinde olması gerektiği savunulmaktadır. KİMK progresyon hızında ise 0.02-0.05 mm/yıl artış anormal olarak kabul edilmektedir (105,118,119).

3.MATERYAL VE METOD

3.1.MATERYAL

3.1.1.Çalışma grubu

Bu çalışmaya Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesinde HD tedavisi alan hastalar, Sivas Devlet Hastanesi Hemodiyaliz merkezinde HD tedavisi alan hastalar ve nefroloji kliniğine başvuran toplam 31 HD hastası ve genel dahiliye polikliniğine kontrol amacıyla başvuran 30 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 61 kişi alındı. Cumhuriyet üniversitesi Yerel Etik Kurul Başkanlığından 08.01.2008 tarihinde olur alındı. Hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

Çalışma için 2 grup oluşturuldu;

Grup I=HD tedavisi alan SDBY'li 31 hasta, (Tüm hastalar haftada 3 gün 4 saat süreyle en az bir yıldır hemodiyaliz yapmaktaydı .)

Grup II=Genel dahiliye polikliniğine genel kontrol amacıyla başvuran sağlıklı gönüllü 30 kişiden oluşmaktaydı (hiçbir kontrol grubunda ispatlanmış KAH ve eşdeğeri yoktu).

3.1.2.Dışlanma Kriterleri

Klinik olarak gösterilmiş KAH veya KAH eşdeğeri kabul edilen hastalığı olanlar, DM olanlar , lipid düşürücü ajan kullananlar, daha önceden farklı diyaliz tedavisi görmüş olanlar, hemodiyaliz tedavisini 1 yıldan az görenler , aktif enfeksiyonu olanlar, MI öyküsü olanlar, strok, Geçici İskemik Atak (TIA) geçirenler veya öyküsü olanlar, ciddi psikiyatrik bozukluğu olanlar ve malignitesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldılar.

3.2 METOD

3.2.1. Kan Örneklerinin Alınışı ve Hazırlanışı:

Çalışmaya alınan bireylerden 10-12 saatlik açlığı takiben sabah periferik venlerden 10 ml kan düz polisten tüplere alındı. Alınan kan santrifüj edildikten sonra serum, kapaklı 1.5 ml'lik ependorf tüplerine kondu ve -80 C'lik derin dondurucuya yerleştirildi. Ayrıca alınan kan örneklerinden biyokimyasal testler (AKŞ,Lipid profili,Ca,P,ürük asit,Albumin), hemogram, CRP,iPTH,TFT, ilgili laboratuarlarda çalışıldı.Hasta ve kontrol grubu alınımı tamamlandıktan sonra -80 C'lik dondurucudaki kanlardan ox-LDL çalışıldı.

3.2.2Kan Basıncı, Boy ve Kilo Ölçümleri:

Kan basıncı ölçümleri, hasta muayene öncesi oturur pozisyonda en az 5 dakika dinlendikten sonra sağ brakial arterden standart Erka marka kol sfigmomanometresi kullanılarak yapıldı. Hemodiyaliz hastalarında diyaliz seansının olmadığı günlerde ölçüm yapıldı. Vücut ağırlığı hastaların muayene için soydukları zaman, kalibrasyonu yapılmış hastane tartısında ölçüldü. Boy ölçümleri hasta ayakta durmaktayken, ayakkabısız olarak yapıldı. BKİ vücut ağırlığı boyun karesine bölünerek (kg/m²) hesaplandı.

3.2.3 KİMK Ölçümü:

Her bir olgunun KİMK ölçümü supin pozisyonda ultrasonografik olarak yapıldı. Ultrasonografik ölçümler TOSHİBA marka 7.5 MHz yüksek rezolüsyonlu prob ile sağ ve sol olmak üzere, ana carotis arter,internal karotis arter,eksternal karotis arter ve bulbusdan uzak (arka) ve yakın (ön) olarak yapıldı.Transvers taramada karotid bifurkasyon bulunduktan sonra transduser 90° çevrilip ön (yakın) ve arka (uzak) duvarların görüldüğü longitudinal görüntüler alındı. KİMK ölçümleri bifurkasyonun yaklaşık 1.5 cm distalinde arka duvarda en kalın görüldüğü yerden yapıldı. Lümen-intima ile media-adventisya arasındaki mesafe İMK olarak kabul edildi. Her bir ölçüm ayrı ayrı kaydedildi ve dört noktadan yapılan ölçümler uzak ve yakın toplanarak toplam ortalama, sağ ve sol ortalamalar ayrı ayrı alınarak KİMK olarak kaydedildi. USG ile ölçümler hata payını ortadan kaldırmak için aynı kişi tarafından yapıldı. Plak olan yerlerden ölçüm yapılmadı.

3.2.4.Biyokimyasal Parametrelerin ölçümü:

Tüm biyokimyasal parametreler Synchron LX20 otoanalizatöründe Synchron System kitlerle çalışıldı (P,Ca,BUN,Cr,Albumin,AKŞ,Ürik asit).

- **Lipit Parametreleri Ölçümü:**

Trigliserid ölçümleri; Synchron System Trigliserid kiti (USA) kullanılarak, Synchron LX20 otoanalizatöründe, enzimatic / GPO-Trinder yöntemiyle çalışıldı.

Total kolesterol ölçümleri; Synchron System Kolesterol kiti (USA) kullanılarak, Synchron LX20 otoanalizatöründe, enzimatik yöntemle çalışıldı.

HDL kolestorol ölçümleri; Synchron System HDL Kolesterol kiti (USA) kullanılarak, Synchron LX20 otoanalizatöründe homegenous calorimetrik yöntemiyle çalışıldı.

LDL kolesterol ölçümleri; Friedwold formülü ile $[LDL = \text{total kolesterol} - (\text{HDL} + \text{Tg}/5)]$ hesaplandı. Tüm parametreler mg/dl olarak ifade edildi.

- **CRP Ölçümü:**

CRP ölçümleri; Beckman-Coulter-Image kiti (USA) kullanılarak Beckman-Coulter-Image tam otomatik cihazlarında, nepholometric yöntemle çalışıldı.

- **Parathormon ölçümü:**

Parathormon ölçümleri Roche Hitachi elecsys kiti kullanılarak cobas cihazında ECLIA (elektrokemilüminesans) yöntemiyle çalışıldı.

- **Troit hormonu ölçümü:**

ARCHÍTECT İ2000SR cihazında serum FT3, FT4, TSH, değerleri kendi kitleri kullanılarak Chemilumminesan mikropartikül enzim immünolojik (CMIA) yöntemiyle çalışıldı.

- **Ox-LDL Ölçümü:**

Ox-LDL, sandwich elisa yöntemi ile çalışan BİOMEDİCA BI-20042 (Avusturya) marka ticari kit kullanılarak ölçüldü.

- **Hemogram Değerleri Ölçümü :**

Hemogram değerleri ölçümü; LYSE SIII DIFF solusyonu kullanılarak, Coulter Gen S-system cihazında çalışıldı.

3.3.İstatistik:

Çalışmanın verileri SPSS (ver:14.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, Khi-kare testi ve Korelasyon analizi kullanılmıştır. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama \pm standart sapma, birey sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip yanılma düzeyi olarak 0.05 alınmıştır. $P<0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya 31 HD tedavisi alan SDBY'li hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 61 kişi dahil edilmiştir. Hasta grubundaki 31 kişinin yaş ortalamaları 49.77 ± 17.40 yıl ve kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalamaları 47.56 ± 12.17 yıl olarak bulunmuştur. Yaş yönünden gruplar arası farklılık önemsizdir ($t=0.57$, $p=0.569$, $p>0.05$).

Kontrol grubundaki bireylerin 12'si (%40) erkek, 18'i (%60) kadın, hasta grubundaki bireylerin 15'i (%48.4) erkek, 16'sı (%51.6) kadındı. Cinsiyet yönünden gruplar arası farklılık yoktu ($\chi^2=0.16$, $p=0.684$, $p>0.05$).

Kontrol grubundaki bireylerin BMI değerleri 27.7 ± 5.49 kg/m², hasta grubundaki bireylerin BMI değerleri 22.52 ± 5.08 kg/m² olarak bulunmuştur. BMI değerleri yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık vardır ($t=3.49$, $p=0.001$, $p<0.05$). Çalışmaya alınan grupların özellikleri tablo 4.1.de gösterilmiştir. Hasta grubundaki bireylerin KBY süreleri min.1 yıl max.20 yıl olup ortalama KBY süreleri 5.50 ± 4.68 yıl olarak bulunmuştur.

Tablo 4.1:Çalışmaya alınan grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	Kontrol (n=30) n (%)	Hasta (n=31) n (%)	Sonuç
Erkek (n)	12 (%40)	15 (%48.4)	$\chi^2=0.16$, $p>0.05$
Kadın (n)	18 (%60)	16 (%51.6)	$\chi^2=0.16$, $p>0.05$
Menapoz	4/18 (%22.2)	9/16 (%56.3)	$\chi^2=4.15$, $p<0.05$
Hipertansiyon	4 (%13.3)	18 (%58.1)	$\chi^2= 13.23$, $p<0.05$
Ailede kalp hastalığı öyküsü	5 (%16.7)	5 (%16.1)	$\chi^2= 0.01$, $p>0.05$
Sigara	4 (%13.3)	6 (%19.4)	$\chi^2= 0.40$, $p>0.05$

Hasta ve kontrol grupları arasında HT mevcudiyeti açısından anlamlı farklılık varken ($p<0.05$), ailede kalp hastalığı öyküsü açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol grubu arasında menapozda olan kadın dağılımı açısından anlamlı farklılık bulunurken ($p<0.05$), iki grup arasında sigara içiciliği açısından fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Hasta grubundaki 31 bireyin SDBY etiolojisinin dağılımı tablo 4.2.de gösterildiği gibidir.

Tablo 4.2.Hasta grubundaki bireylerin SDBY etiolojilerinin dağılımı

Etiyoloji	Sayı	Yüzde(%)
PKBH	7	22.6
HT	8	25.8
GN	6	19.4
TAŞ	3	9.7
FMF	4	12.9
Bilinmiyor	3	9.7
Toplam	31	100

Çalışmaya alınan parametreler yönünden grupların karşılaştırılması tablo 4.3.de sunulmuştur.

Tablo 4.3. Çalışmada kullanılan değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması

Değişkenler	Kontrol X±SD	Hasta X±SD	Sonuç
SKB (mmHg)	122.33±12.17	130.00±17.70	t=2.11, p<0.05
DKB (mmHg)	79.50±7.91	81.29±12.84	t=0.65, p>0.05
Akş (mg/dl)	94.70±8.37	95.52±15.51	t=0.27, p>0.05
Ca (mg/dl)	9.34±0.40	8.81±0.75	t=3.38, p<0.05
P (mg/dl)	3.13±0.60	4.54±1.67	t=4.41, p<0.05
Ürik asit (mg/dl)	4.94±1.35	5.14±1.96	t=0.46, p>0.05
Albumin (g/dl)	4.40±0.39	3.43±0.44	t=9.04, p<0.05
Trig (mg/dl)	117.86±71.84	186.74±79.44	t=3.54, p<0.05
T.kol (mg/dl)	191.73±42.03	169.35±37.79	t=2.18, p<0.05
HDL-K (mg/dl)	40.71±15.05	31.30±9.69	t=2.91, p<0.05
LDL-K (mg/dl)	123.66±33.9	84.74±26.71	t=4.98, p<0.05
Ox-LDL (ng/dl)	245.04±206.57	538.9±377.86	t=3.77, p<0.05
TSH (microIU/m)	1.53±1.22	1.56±1.25	t=0.06, p>0.05
sT4 (ng/dl)	1.06±0.11	1.05±0.15	t=0.42, p>0.05
PTH (pg/ml)	60.49 ±24.64	408.53±358.81	t=5.38, p<0.05
hs-CRP (mg/L)	2.89±2.22	10.43±11.82	t=3.48, p<0.05
Htc (%)	42.35±5.00	33.08±4.82	t=7.36, p<0.05

Her iki gruptaki bireyler değişkenler yönünden karşılaştırıldığında SKB, trigliserit, kalsiyum, total-kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, CRP, albumin, hemotokrit, parathormon ve okside-LDL yönünden gruplar arası farklılık istatistiksel açıdan önemli bulunurken (p<0.05), diğer parametreler yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur (p>0.05).

Gruplar arasında KİMK ölçümlerinin karşılaştırılması tablo 4.4.de gösterilmiştir.

Tablo 4.4.Kontrol ve hasta grubu arasında KİMK ölçümleri'nin karşılaştırılması

Ölçümler	Kontrol X±SD	Hasta X±SD	Sonuç
Sağ İMK ortalama (mm)	0.46±0.009	0.55±0.12	t=3.26 p<0.05
Sol İMK ortalama (mm)	0.45±0.1	0.59±0.14	t=4.19 p<0.05
Sağ-sol toplam İMK (mm)	0.45±0.1	0.57±0.13	t=3.87 p<0.05

Kontrol ve hasta grubundaki bireylerin, ortalama sağ KİMK, ortalama sol KİMK, ve ortalama sağ+sol KİMK ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur (p<0.05).

Gruplar arası karotis arterlerde plak mevcudiyetinin dağılımı tablo 4.5. de verilmiştir.

Tablo 4.5.Gruplar arası plak mevcudiyetinin dağılımı

Gruplar	Plak	
	Var	Yok
Kontrol	-	30 (%100)
Hasta	12 (%38.7)	19(61.3)

Tablo 4.6.Hasta grubunun plak özellikleri

Plak özellikleri	Hasta grubu
Kalsifikasyon var	11 (%91.7)
Kalsifikasyon yok	1 (%8.3)
Grade I plak	5 (%16.1)
Grade II plak	5 (%16.1)
Grade III plak	2 (%6.5)
Hipoekoik plak	7 (%58.3)
Hiperekoik plak	1 (%8.3)
Hipo+hiperekoik plak	4 (%33.4)

Plaklar gradeI, gradeII, gradeIII olarak değerlendirildi;

Grade I: 10mm çapında plak

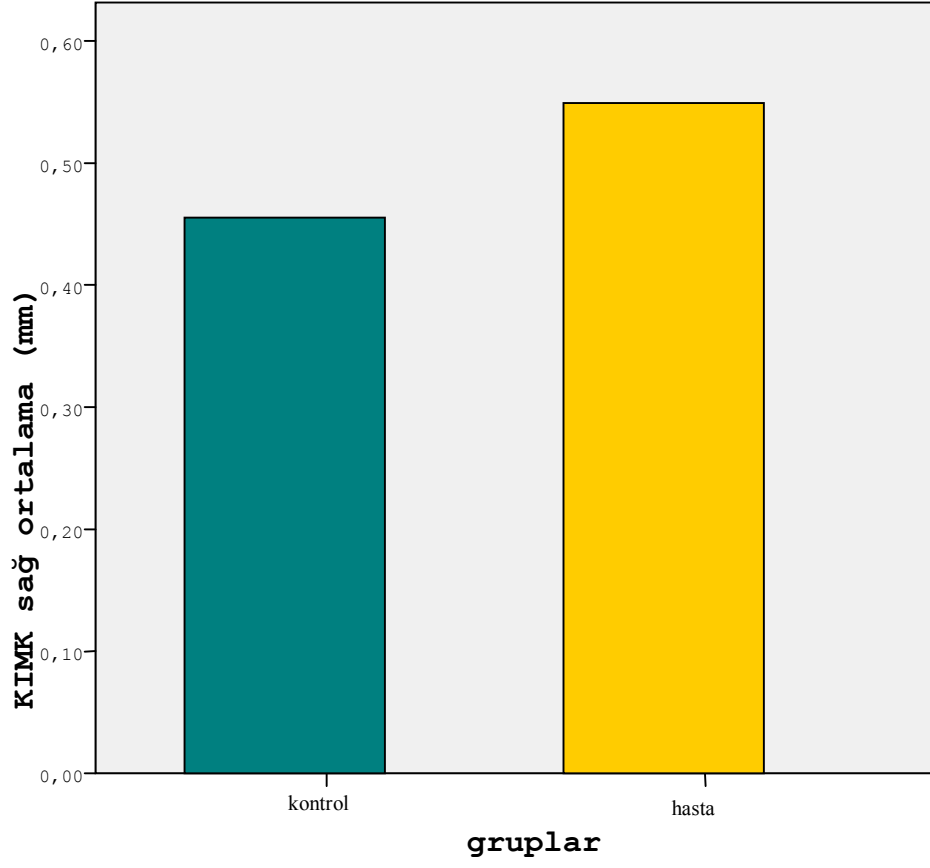
Grade II: Grade I ve Grade III arası plak

Grade III: Damar çapında %50 ve üzeri daralma yapan plak

Tablo 4.7.Çalışmada kullanılan parametreler ile KIMK ölçümleri arasındaki ilişki (korelasyon) katsayılarının incelenmesi:

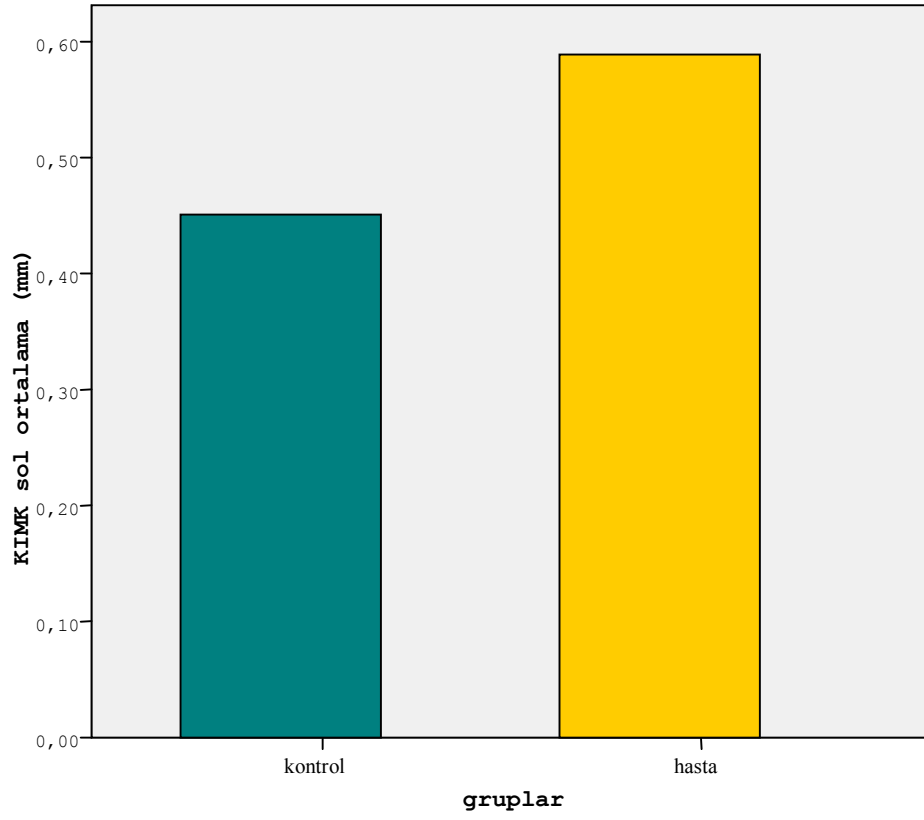
Parametreler	Sağ KIMKort	Sol KIMKort	Genel KIMKort
BMI	r= 0.09 p>0.05	r= 0.12 p>0.05	r= 0.11 p>0.05
Yaş	r= 0.40 p<0.05	r= 0.53 p<0.01	r= 0.49 p<0.01
KBY süre	r= 0.28 p>0.05	r= 0.10 p>0.05	r= 0.19 p>0.05
SKB	r= 0.03 p>0.05	r= 0.05 p>0.05	r= 0.04 p>0.05
AKŞ	r=-0.02 p>0.05	r=-0.07 p>0.05	r=-0.05 p>0.05
Ca	r= 0.04 p>0.05	r= 0.11 p>0.05	r= 0.09 p>0.05
P	r= 0.05 p>0.05	r= 0.00 p>0.05	r= 0.03 p>0.05
Ürik asit	r=-0.25 p>0.05	r=-0.17 p>0.05	r=-0.22 p>0.05
Albümin	r=-0.06 p>0.05	r= 0.07 p>0.05	r= 0.00 p>0.05
Trigliserit	r= 0.34 p>0.05	r= 0.22 p>0.05	r= 0.28 p>0.05
Total-K	r= 0.42 p<0.05	r= 0.41 p<0.05	r= 0.43 p<0.05
HDL-K	r=-0.08 p>0.05	r=-0.12 p>0.05	r=-0.10 p>0.05
LDL-K	r= 0.45 p<0.01	r= 0.34 p>0.05	r= 0.41 p<0.05
Ox-LDL	r= 0.00 p>0.05	r= 0.07 p>0.05	r= 0.04 p>0.05
CRP	r=-0.18 p>0.05	r=-0.22 p>0.05	r=-0.21 p>0.05
Hct	r=-0.09 p>0.05	r=-0.01 p>0.05	r=-0.05 p>0.05
PTH	r= 0.15 p>0.05	r= 0.01 p>0.05	r= 0.08 p>0.05

Çalışılan parametreler ile KIMK arasında yapılan korelasyon analizinde hasta grubunda KIMK artışı ile yaş, T-kolesterol ve LDL-K arasında doğrusal ilişki saptanmış olup ($p<0.05$) diğer parametreler ile doğrusal ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Ox-LDL ile KIMK arasında pozitif yönlü ilişki katsayıları bulunmasına rağmen bulunan bu katsayılar istatistiki açıdan önemsizdir ($p>0.05$).



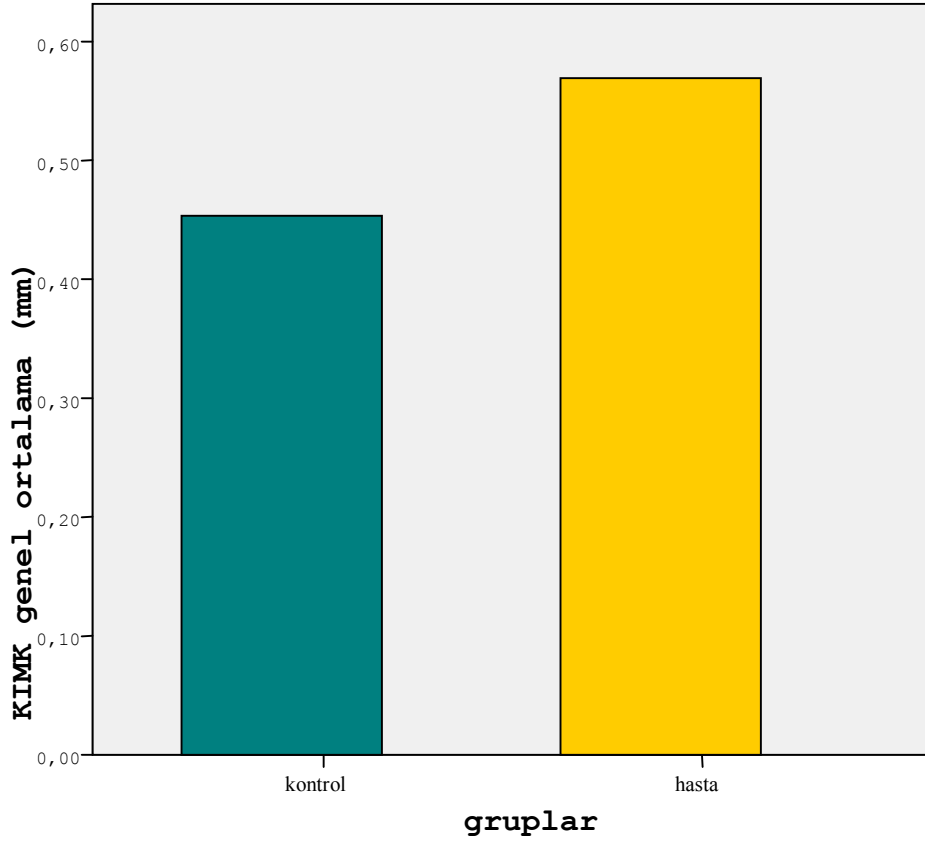
p=0.002, p<0.05

Şekil 4.1.Hasta ve kontrol grubunun sağ ortalama KIMK açısından karşılaştırılması



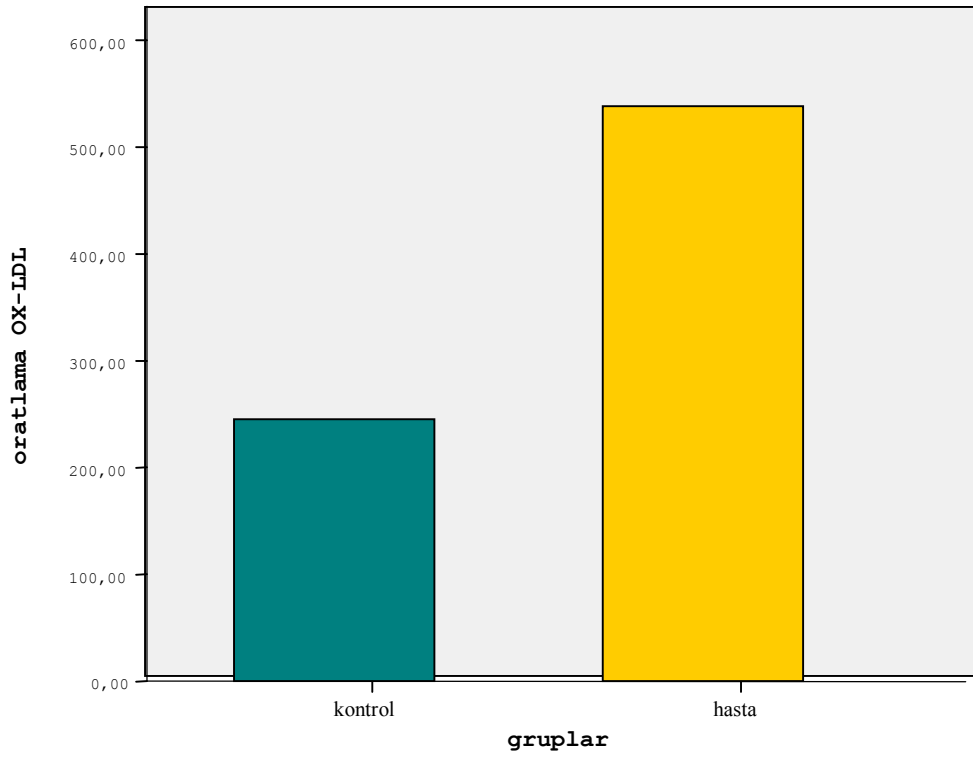
p=0.000, p<0.05

Şekil 4.2.Hasta ve kontrol grubunun sol ortalama KIMK açısından karşılaştırılması



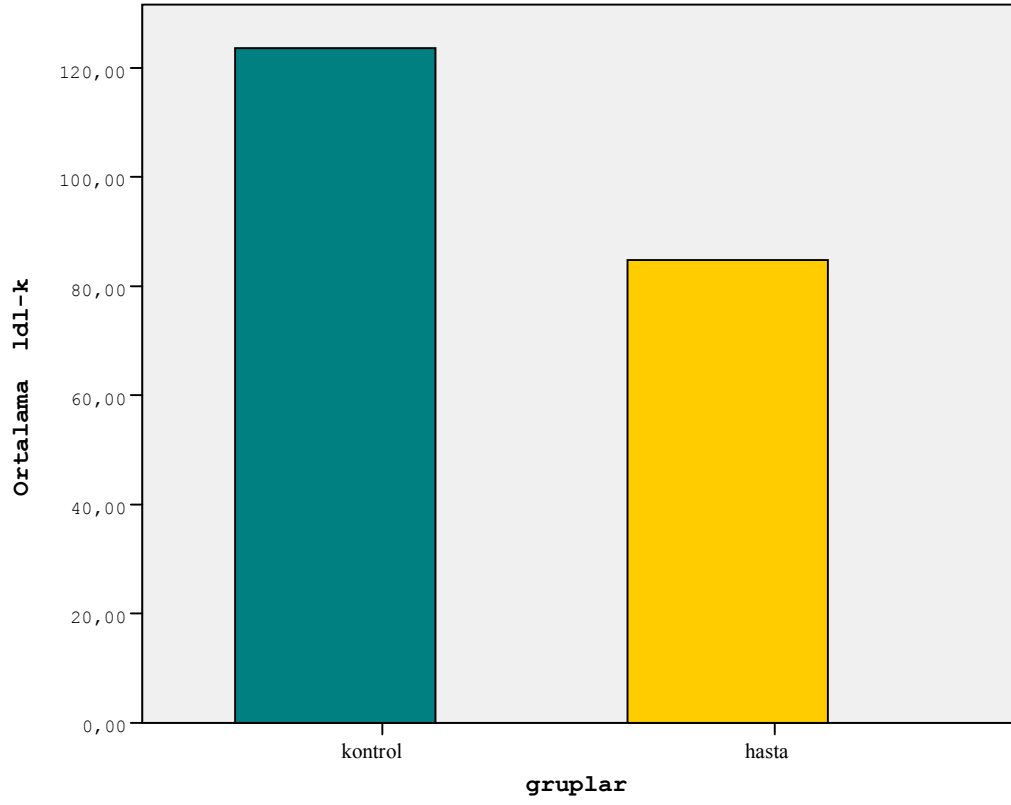
$p=0.000$, $p<0.05$

Şekil 4.3.Hasta ve kontrol grubunun sağ+sol(genel) ortalama KIMK açısından karşılaştırılması



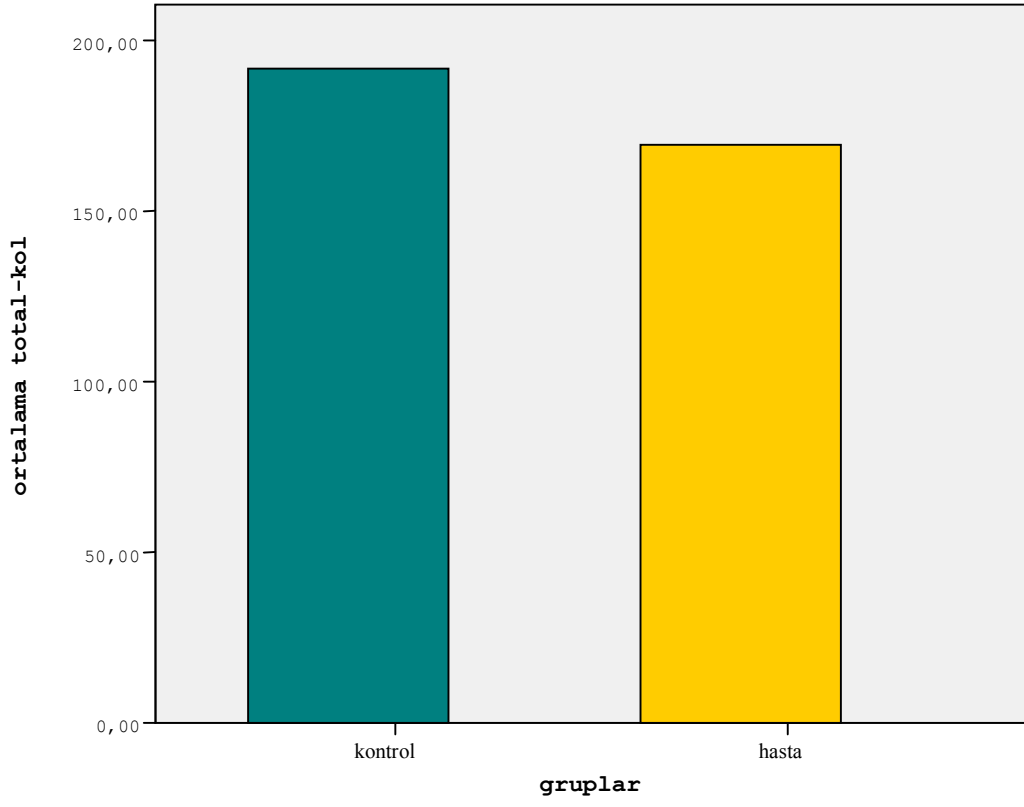
$p=0.000$, $p<0.05$

Şekil 4.4.Hasta ve kontrol grubunda ox-LDL değerlerinin karşılaştırılması



p=0.000, p<0.05

Şekil 4.5. Hasta ve kontrol grubunun LDL-K açısından karşılaştırılması



p=0.033, p<0.05

Şekil 4.6. Hasta ve kontrol grubunun total kolesterol açısından karşılaştırılması

5.TARTIŞMA

KVH'lar SDBY'li hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olup, böbrek yetmezliği olmayan popülasyondan 20 kat daha fazla görülür (120). Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'daki diyaliz tedavisi almakta olan hastaların %50'den fazlası, kardiyovasküler komplikasyonlar nedeniyle ölmektedir (121). Bu durum ülkemizde'de benzerdir. KBH'nın erken evrelerinden itibaren vasküler olay riskinde artış olmaktadır, öyleki erken evrelerdeki KBH'da KVH'lara bağlı morbidite ve mortalite bu hastalarda SDBY gelişiminden daha fazladır (122). Evre 4 KBH'lı hastalarda yapılan bir çalışmada KVH'lara bağlı gelişen ölüm oranının bu hasta grubunda SDBY gelişiminden iki kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (123). Bu nedenle, serum kreatinin düzeyi ve/veya tahmini GFR (tGFR), vasküler riskin öngörücüleri olarak düşünülebilir (124).

KBH'lı hastaların tüm damar yataklarında ateroskleroz gözlenebilir (125). Örneğin, bozulan böbrek işlevi ve mikroalbuminüri, inme için bağımsız risk faktörleridir (125). KBH'lı hastalarda KVH'nın prevalansının artmış olmasına rağmen, bu popülasyon müdahale çalışmalarında olması gerekenden az temsil edilmektedir. KKY veya AMİ üzerine randomize kontrollü çalışmaların yarısından daha fazlasının KBH'lı hastaları dışladığı bildirilmiştir. Ayrıca, bu çalışmaların %10'undan azı, başlangıç böbrek işlevini veya böbrek hastalığına göre sınıflandırılmış tedavinin alt grup analizlerini bildirmiştir. Bu kanıt eksikliği, KBH olan hastalardaki vasküler risk faktörlerinin gereğinden daha az tedavi edildiğini gösterebilir (126).

KBH'lı hastalarda, ateroskleroz için geleneksel risk faktörleri'nin, özellikle HT ve Tip2 DM'nin, prevalansının arttığı bildirilmiştir (124,127). Bununla birlikte, böbrek fonksiyon bozukluğu, geleneksel risk faktörleri için ayarlama yapıldıktan sonra bile vasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile bağımsız olarak ilişkilidir (128). Mikroalbuminüri de şu anda kabul gören eşik değerinden (30 mg/24 saat) düşük düzeyler de bile bağımsız bir vasküler risk faktörüdür (129). Bu nedenle, sadece geleneksel risk faktörlerini içeren Framingham risk hesaplamasının KBH'da vasküler riski olduğundan daha düşük hesaplaması şaşırtıcı değildir (130). Bu gözlemin bir açıklaması, yeni ortaya konan risk faktörlerinin (homosistein,

lipoprotein-a, ox-LDL, inflamasyon, malnütrisyon vb) KBH'da aterosklerotik hastalığın patogenezinin genel popülasyondakinden daha büyük ölçüde katılıyor olmasıdır (124).

Biz yaptığımız çalışmada kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin yüksek olduğu SDBY'li popülasyonda ateroskleroz üzerine geleneksel ve KBH'nın kendine özgü risk faktörlerini (oksidatif stres, malnütrisyon, inflamasyon, anemi, üremik toksinler vs) değerlendirmeyi amaçladık. Bunuda daha önce hem bu popülasyonda hemde değişik popülasyonlarda (KAH, MI, İnme vb) subklinik aterosklerotik hastalığın öngörücüsü olarak kabul edilen ve kullanılan karotis IMK ölçümünü kullanarak yaptık (131-137).

Karotid arterlerdeki değişiklikler koroner dolaşım ve diğer büyük arterlerde aterosklerozun artmış insidansı ile koreledir, yüksek çözünürlüklü renkli dopler USG preklinik aterosklerozun görüntülenmesi ve saptanması için noninvaziv, güvenilir ve tekrar uygulanabilir bir metoddur (138,139). Bu metodun en önemli sakıncası USG yapanın doğruluğuna ve deneyimine bağlı olmasıdır. Bizim çalışmamızda hata payını azaltmak için bütün USG incelemeleri aynı operatör tarafından yapıldı.

Bir çok yapılan epidemiyolojik çalışmada kardiyovasküler risk faktörleri ile (sigara, kan basıncı, kolesterol ve trigliserid seviyesi, yaş, HT, BMI, fibrinojen, homosistein, DM, LVH, nabız basıncı, obesite) KIMK arasında ilişki bildirilmiştir (140-142).

Salonen ve ark. 100 sağlıklı finli erkek üzerinde yaptıkları çalışmada B-mod ultrason ile ölçtükleri KIMK ile yaş, LDL-K, sigara, lökosit sayımı ve trombosit agregasyonunun ateroskleroz progresyonunu öngördüğünü göstermişlerdir (131).

ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) çalışmasında KIMK artışı, yaş, BMI, sistolik ve diyastolik kan basıncı, sigara, LDL-K ile doğrusal ilişkili bulunmuştur (132).

Rotterdam çalışmasında ise KIMK ile yaş, erkek cinsiyet, BMI, sistolik kan basıncı, HT, total-K, DM, geç. MI ve inme arasında pozitif bir ilişki bulunurken HDL seviyeleri ile negatif yönlü bir ilişki saptanmıştır (133).

ELSA (European Lapidipine Study on Atherosclerosis) çalışmasında KIMK ile yaş, sistolik kan basıncı, nabız basıncı, HDL/LDL oranı, LDL-K arasında pozitif

yönlü bir ilişki saptanırken, diyastolik kan basıncı açısından bir ilişki saptanmamıştır (143).

KAPS (Kuopio Atherosclerosis Prevention Study) çalışmasında LDL-kolesterolün düşürülmesinin karotid ve femoral arterlerdeki ateroskleroz progresyonuna etkisi araştırılmış ve LDL-kolesterol seviyeleri düşürülerek aterosklerotik progresyonun azaltılması ciddi aterosklerotik hastalığı bulunanlarda gösterilmiştir (144).

Yapılmış olan bir çok çalışmada KIMK artışı ile inme arasında doğrusal ilişki gösterilmiştir (132,133,145). ARIC çalışmasında IMK ile serebrovasküler hastalıklar arasında ilişki saptanmıştır. Daha sonrasında yayınlanan aynı çalışmanın sonuçlarında, sadece en yüksek IMK saptananlarla belirgin bir ilişki olduğu bildirilmiştir (132).

Rotterdam çalışmasında'da KIMK'da artışı ile inme arasında ilişki saptanmıştır. Diğer risk faktörlerine göre ayarlama yapıldığında bu ilişki hafif azalmakla beraber anlamlı bulunmuştur (133).

CHS (Cardiovascular Health Study) çalışmasında da diğer risk faktörleri için ayarlama yapıldığında KIMK artışı ile inme arasında doğru orantıda bir ilişki saptanmıştır (145).

Bir çok çalışmada KIMK artışı ile KAH sıklığı arasında doğrusal ilişki gösterilmiştir (132,133,145-147). Salonen 1257 orta yaşlı erkeğin 1 yıllık takibi sonucunda maksimum ana karotis arter IMK (AKAIMK) ile koroner kalp hastalığı arasında ilişkinin olduğunu göstermiştir. Yine bu araştırıcı karotis arterde plak varlığının sadece KIMK'na oranla AMI riskini daha iyi belirlediğini saptamıştır (146).

CHS çalışmasında KVH hikayesi olmayan 65 yaş üzerindeki 4476 vaka ortalama 6.2 yıl izlenmiştir. Bu çalışmada AKA dışında internal karotis arter IMK (IKAIMK) maksimum değerleri alınmış, IMK artıkça yıllık inme ve koroner arter hastalığı insidansının da arttığı tespit edilmiştir (145).

ARIC çalışmasında da IMK ile MI ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışma da bilinen inme ve KAH olmayan 45-64 yaş arasındaki 15.792 kişi 6 ila 9 yıl arasında takip edilmiştir. IMK, AKA, IKA ve bifürkasyonun uzak duvarından alınmıştır. KIMK ile KAH arasında ilişki saptamışlardır. Bu ilişki risk faktörlerine göre ayarlanma

yapıldığında bir miktar azalsa da tamamen ortadan kalkmamıştır. MI'yi belirlemede AKA diğer bölgelere göre daha üstün bulunmuştur. Böylece internal ve bifürkasyon ölçümlerinin zor olması ve de tam olarak gösterilememesi nedeniyle AKA'den ölçüm yapılabilir sonucuna varılmıştır (132).

Del-Sol ve arkadaşları KIMK'nın (herhangi bir segmentten ölçülen), diğer 9 risk faktörü (yaş, cinsiyet, DM, geç. MI ve inme, sigara, sistolik KB, diyastolik KB, total ve HDL-kolesterol) ile aynı belirliliğe sahip olduğunu göstermişlerdir (148). Günümüzde American Heart Association (AHA) tarafından kardiyovasküler riski belirleme de kullanılan bir çok non-invaziv metodlardan sadece KIMK'ı ölçümünün asemptomatik 45 yaşın üstündeki kişilerde risk belirlemede kullanılabileceği bildirilmiştir (149).

Karotid arterlerin IMK ölçümü sadece genel popülasyonda değil aynı zamanda diyaliz hastalarında da koroner aterosklerozun göstergesi olarak kullanıldı (138,143,150). Diyaliz hastalarındaki arteriyel hasar metabolik değişikliklerin bir sonucu olarak genel popülasyondakilerle aynı değildir. Diyaliz hastalarında ateroskleroz için diğer ek risk faktörleri (malnütrisyon, inflamasyon, oksidatif stres vs) farklı popülasyonlarla çeşitli çalışmalarda karşılaştırılmıştır (134,151).

HD hastalarında USG ile ölçülen karotid ateroskleroz ilgi konusu olmaya devam etmektedir. Pascazio ve ark. diyaliz hastalarında aterosklerotik plak sıklığını sadece sağlıklı insanlarda değil, böbrek yetmezliği olmayan geleneksel KVH risk faktörleri olanlarla karşılaştırdığında daha fazla olduğunu gösterdiler (152). Kawagishi ve ark. ile Hojs karotid arterlerin IMK'nı HD hastalarında aynı yaş ve cinsiyetteki kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır (139,150). Savage ve ark. diyaliz hastalarında kalsifiye plak sıklığını rapor ettiler (138). Benedetto ve ark. çalışmalarında SDBY'li hastalarda kardiyovasküler mortalite için KIMK'nın prediktif değerini gösterdiler (135). Nishizava ve ark.'nın çalışmasında KIMK'nın KVH için bağımsız prediktör olduğu gösterildi. İlimli IMK artışında (1-2mm) ve şiddetli IMK artışı (>2mm) olan hastalarda, IMK <1 mm olanlara göre anlamlı olarak kardiyovasküler nedenlerden ölüm daha yüksek olarak bulunmuş (136). Kato ve ark. ayrıca IMK'nın bütün nedenli ve kardiyovasküler nedenli mortalitede bağımsız bir prediktör olduğunu gösterdi (137). Ekart ve ark.'nın

çalışmasında non diyabetik SDBY'li hastalarda USG ile ölçülen KIMK'nın kardiyovasküler mortaliteyi tahmin ettiği gösterildi (134).

Bizim çalışmamızda karotis arter incelemesi sağdan sekiz soldan sekiz olmak üzere toplam 16 ölçüm yapılarak ve ölçümlerin ortalaması alınarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmamız daha önce üremik popülasyonda yapılan çalışmalarla (134-137,139,150) benzerlik göstererek HD popülasyonunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış KIMK'nı gösterdi. Buda SDBY hastalarında artmış karotid aterosklerozunu desteklemekteydi.

Yaşlanma genel popülasyonda ateroskleroz için bir risk faktörüdür. Bizim çalışmamızda'da HD hastalarında yaş ve KIMK arasındaki pozitif ilişki daha önceki çalışmalarla benzerlik gösterdi (139,150,153). İstatistiksel analiz yaşın üremik hastalarda ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösterdi. HD yaşıyla KIMK arasında doğrusal ilişki olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

HT koroner olaylar için önde gelen bir risk faktörüdür (154,155). Ayrıca, HT KBH'lı hastalar arasında da en yaygın vasküler risk faktörlerinden biridir (156). Fakat SDBY'li, KVH semptom ve bulguları olmayan hastalarda HT ve HT süresi ile KIMK arasında ilişki bazı çalışmalarda gösterilemedi (138,157,158), bizim çalışmamızda'da HT ile KIMK arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Fakat HT'nin KIMK üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi HD hastalarında instabil hemodinamikler ve otonomik nöropatinin neden olduğu instabil kan basıncından dolayı zordur (158).

Sağlıklı insanlarda KIMK ile klasik lipid parametrelerinin araştırıldığı bir çok çalışmada KIMK artışı ile lipid parametreleri arasında anlamlı ilişki gösterildi (131-133,157,159), aynı zamanda bu ilişkiyi desteklemeyen çalışmada olmuştur (160). ARIC çalışmasında KIMK artışı ile LDL-kolesterol arasında pozitif yönlü ilişki bulunmuştur (132). Hodis ve arkadaşları 40-59 yaş arasındaki koroner arter by-pass cerrahisi yapılmış 149 hastayı takip etmişler, 2. yıl sonunda KIMK artışını en kuvvetli belirleyen faktörlerin yaş, LDL-K, sigara, trombosit aggregasyonu olduğunu tespit etmişlerdir (159). Bogalusa Heart çalışmasında ortalama yaşı 32 olan sağlıklı asemptomatik 518 olgu incelenmiştir, LDL-K (pozitif) ve HDL-K (negatif) ile KIMK arasında ilişki bulunmuştur (161).

KBH'lı hastaların, normal böbrek fonksiyonlu bireyler ile karşılaştırıldığında, daha yüksek trigliserid (TG) ve daha düşük HDL-K düzeylerine sahip oldukları bildirilmiştir (127). Bazı çalışmalarda, düşük Total-K veya LDL-K düzeyleri olan diyaliz hastalarında tüm nedenlere bağlı artan mortalite riski mevcuttur (162,163). KBH'nın erken aşamalarındaki hastalarda, Total-K düzeyleri ve toplam mortalite arasında benzer bir ters ilişki gözlenmiştir. Fakat malnütrisyon ve aşırı enflamasyon bu görünüşteki çelişkili bulguları açıklayabilir (162). Renal hastalarda, başlıca küçük yoğun LDL partiküllerinin baskınlığı olmak üzere, sıklıkla vasküler riskte bir artış ile ilişkili olabilen LDL partiküllerinde kalitatif bozukluklar görülür (164). Bu hastalarda küçük-yoğun partiküllerin oranını arttıran kesin mekanizma aydınlatılmamıştır. Kolesterol ester transfer protein (CETP) aktivitesindeki artış, diyaliz tedavisi alan hastalardaki bu fenomene katkıda bulunabilir denmiştir (164). Üremik çevrede LDL partikülleri oksidasyon gibi kimyasal modifikasyonlar da geçirirler (165). Sonuç olarak, bu partiküller monositler tarafından fagositoza yatkın olduğundan ve köpük hücre oluşumuna katkıda bulduklarından çok daha aterosjenik olurlar (166). Örneğin, ox-LDL antikor titresini diyaliz hastalarında mortalitenin öngörücüsüdür (167). Benzer şekilde, genel popülasyonda, artmış ox-LDL ve ox-LDL antikor titresini tüm çalışmalarda görülmemekle birlikte bazı çalışmalarda koroner kalp hastalığı (KKH) olaylarının bağımsız öngörücüsü olarak bulunmuştur (168,169).

HD hastalarında yapılan çalışmalarda lipid profili ile KIMK arasındaki doğrusal ilişkiyi gösteren çalışmalar olduğu gibi (134,153,157), bu ilişkinin gösterilemediği çalışmalarda olmuştur (139,160). Bizim çalışmamızda Bevc ve ark.'nın 91 nondiyabetik HD hastasında yaptığı çalışma ile benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda Bevc ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi Total-K ve LDL-K ile KIMK arasında anlamlı olarak pozitif yönlü ilişki tespit edildi (158). Lipid düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olmasına rağmen KIMK artışı ile pozitif yönlü ilişkili olması SDBY 'li hastalarda lipid düzeylerindeki hafif yüksekliklerin bile artmış ateroskleroz riski ile birlikteliğini desteklemektedir. Fakat bu hastalardaki tezat lipid seviyelerindeki azalmalar malnütrisyonunda göstergesi olabileceğinden hangi seviyelere kadar lipid düşürücü ajan kullanılacağıdır.

Yüksek serum fosfat konsantrasyonları, diyaliz hastalarında artmış karotis aterosklerozuyla birlikte (170). Ayrıca, serum fosfor düzeyleri diyaliz hastalarında o anki Periferik Arter Hastalığı'nın (PAH) bağımsız bir öngörücüsüdür (171). Daha da önemlisi, hem yükselmiş serum fosfor hem de kalsiyum düzeyleri, muhtemelen vasküler kalsifikasyonu indükleyerek bağımsız olarak diyaliz hastalarında mortalite riskini arttırmıştır (172). Yine SDBY'li hastalarda artmış PTH seviyelerinin progressif aterosklerozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (173), diğer taraftan son zamanlardaki çalışmalar hiperfosfatemi, hiperkalsemi ve artmış CaxP oranının artan kardiyovasküler komplikasyonları tahmin ettiğini gösterdi (134,174). Fakat bazı çalışmalarda, Ca, P ve PTH ile KIMK artışı arasında anlamlı olabilecek bir ilişki bulamadılar (139,175). Bevc ve ark., Kıykım ve ark.nın çalışmalarında olduğu gibi bizim çalışmamızda'da Ca, P, PTH düzeyleri ile KIMK arasında pozitif yönlü korelasyon tespit edilmedi (153,158). Bu sonucu aralıklı kullanılan D vitamini tedavisinden kaynaklanıyor olabilir şeklinde yorumladık.

Bazı çalışmalar, aneminin renal işleve bakmaksızın KAH'lı hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olduğunu düşündürmüştür (175). Aneminin prevalansı renal işlev bozuldukça giderek artar (176). KBH ve düşük hemoglobin (Hb) düzeyleri olan hastalar, KBH'lı fakat normal Hb düzeyleri olan hastalarla karşılaştırıldığında, KAH ile ilişkili mortalitede bir artışa sahiptir (177,178). Anemi HD hastalarında LVH, sol ventrikül disfoksiyonu (LVD), yüksek kardiyak morbidite ve mortalite hızıyla ilişkilidir (179). Mortalite Hb değeri 10'un altında progressif olarak artar. Locatelli ve ark. retrospektif çalışmalarında Htc seviyeleri %27 ve daha azına sahip 5302 HD hastasında kardiyak olaylarda ve hastaneye yatışlarda anlamlı artış gösterdiler (180). Kardiyovasküler risk hakkında en iyi sonuçlar Htc %33-36 arasındaki stabil değerlerdir (179). Bizim çalışmamızda'da htc değeri ile KIMK arasında negatif yönlü korelasyon tespit etmemize rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunuda çalışmaya alınan HD hastalarında ortalama Htc değerinin %33± 4 olarak bulunmasının bu sonuçta etkisi olabileceği şeklinde yorumladık.

İnflamasyon ve ateroskleroz arasındaki ilişki renal olmayan popülasyonda büyük çapta çalışılmıştır (181-183). Yükselen CRP düzeyleri, renal olmayan popülasyonda vasküler olayların gelecekteki riski ile bağımsız olarak ilişkilidir

(182,183). CRP, vasküler risk belirteci olmanın yanında ayrıca aterogenezi doğrudan artırabilir (184). Aşırı enflamasyona renal hastalarda sıklıkla rastlanır (185). CRP ve IL-6 düzeyleri, sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında KBH olan hastalarda yükselmiştir (186,187). Bunun yanında, CRP düzeyleri KBH'da ve diyaliz alan hastalarda vasküler morbidite ve toplam mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür (167,188,189). Epidemiyolojik çalışmalar diyaliz hastalarında hem malnutrisyon hemde inflamasyonun önlenmesi ile klinik sonuçlar arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösterdi (190,191). CRP bütün nedenli ve kardiyovasküler mortaliteyi HD hastalarında tahmin eder (192). Bizim çalışmamızda daha önceki çalışmalarda olduğu gibi HD tedavisi alan grupta artmış CRP düzeyini göstermesine rağmen (177,187), bu yükseklik KIMK artışı ile korele değildi, bunun sebebi hafif enfeksiyonları dışlamamız ve denek sayısı azlığı olabilir.

Malnütrisyon, böbrek yetmezliği olan hastalarda yaygındır (193). Anoreksi ve interküran hastalık nedeniyle olan düşük besin alımı ve ayrıca diyaliz işlemi sırasında besin kayıpları bu hastalardaki malnütrisyonun patogenezinin sorumlu tutulmuştur (162). Bununla beraber, oksidatif stres ve kronik inflamasyonun katabolik etkisi de malnütrisyonun gelişmesine katkıda bulunabilir (162). Malnütrisyon ve inflamasyonun bir belirteci olan azalmış serum albumin düzeyi, diyalizdeki hastalarda mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür (194). Ayrıca, düşük albumin düzeyleri KBH olan hastalarda artmış vasküler morbidite ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile bağımsız olarak ilişkilidir, ancak vasküler mortalitenin riskini artırmamıştır (188,189). Kıyım ve ark. artan KIMK ile albümin değerleri arasında anlamlı olarak negatif korelasyon buldular (153). Bizim çalışmamızda malnutrisyon göstergelerinden albumin düzeyinin HD hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğunu ve albumin düzeyi ile KIMK arasında negatif yönlü korelasyon olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı düzeylere çıkmadığını gördük. Bizim hasta sayımız Kıyım ve ark.'nın hasta sayısının yarısı kadardı (n=62, n=31)

Ateroskleroz, kökeninde oksidatif ve inflamatuvar bileşenlerin major rol oynadığı karmaşık, multifaktöryel bir hastalıktır. Yerleşmiş KAH ve kanda oksidatif stresin tanımlanmış bir biyobelirteci olan artmış ox-LDL arasındaki yakın ilişki, çok sayıda araştırma grubu tarafından iyi tespit edilmiştir (195-197). Örnek olarak dolaşımdaki ox-LDL'nin yüksek konsantrasyonları, Holvoet ve ark. tarafından bildirilen

uluslararası, çok merkezli sağlık, yaşlanma ve vücut bileşimi çalışmasında artmış KAH riski durumu ile son derece orantılı idi (198). Bu grup çok ırklı, çok merkezli bir çalışmada kanda ox-LDL'nin artmış konsantrasyonlarının, çok sayıda iyi bilinen kardiyovasküler risk belirteci (plak ortaya çıkışı, karotis arter stenozu, ayak bileği-brakiyal kan basıncı, koroner damar kalsifikasyon düzeyleri, artmış LDL-K, azalmış HDL-K, artmış TG, artmış inflamatuvar belirteçler, cinsiyet, etnik köken, DM, HT ve sigara içimi) ile bağlantısı yoluyla subklinik KVH ile ilişkili olduğunu göstermek için bu korelasyonu dahada geliştirmiştir. Yazarlar ox-LDL ile KVH arasındaki ilişkinin diğer KVH risk faktörleri açısından düzenleme yapıldıktan sonra zayıflaması nedeniyle, yüksek ox-LDL'nin büyük olasılıkla, hastalığın bir sonucu olmaktansa KVH gelişimi ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (199).

Meisinger ve ark. 4E6 antikoru ile belirlenen ox-LDL'nin gelecekteki koroner olayların bir öngörücüsü olarak kullanılabilceğini belirtmişlerdir (168).

Yapılan in-vitro ve in-vivo çalışmalar Ox-LDL'nin endotel hücre toksitesine ve vazokonstriksiyona yol açtığını göstermiştir. Ox-LDL düzeyleri, aferez ya da statinlerin kullanıldığı lipid düşürücü tedaviyi takiben ortaya çıkan iyileşme ile korelasyon göstermektedir (96). Ox-LDL ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki tam olarak ortaya konulamamıştır. Ox-LDL'nin büyük bir kısmının plazmadan ziyade damar duvarında yer alması nedeniyle (damar duvarındaki seviyeler, plazmadaki düzeyden 100 kat daha fazladır), plazma seviyeleri, diğer bütün risk faktörleriyle bir ilişki halinde değildir (92).

Seçilmiş yüksek risk grubundaki kişilerin taranmasında Ox-LDL'nin değeri, familial hiperlipidemisi olan hastaların, asemptomatik aile üyelerinde gerçekleştirilen bir çalışmada gösterilmiştir (200). Bu kişilerde, artmış OxLDL ve LDL kolesterol düzeyleri, KIMK artışıyla ilişkiliydi. Bu ilişki, Ox-LDL'nin karotis ve femoral arter IMK'nın belirlendiği orta yaşlı erkeklerden oluşan genel bir popülasyonda çok daha detaylı bir şekilde yeniden ele alınmıştır ancak bu çalışmada ulaşılan istatistiksel anlam oldukça sınırlı bulunmuştur (201). İlginç bir şekilde, heterozigot ailesel hiperkolesterolemisi olan kişilerden oluşan çok daha büyük bir popülasyonda, Ox-LDL ne başlangıçta ne de statin tedavisini takiben IMK için belirteç olamamıştır (202).

Nishi ve ark. karotid endarterektomiye takiben, kabul edilmiş patolojik kriterler uyarınca “zedelenmeye yatkın” olarak kabul edilen karotid plakların, stabil karotid plaklarla karşılaştırıldığında, makrofajlar ve OxLDL açısından bir hayli zengin olduğunu (lezyonlardaki düzeyler, plazmadan yaklaşık 100 kat daha fazladır) göstermişlerdir (92).

Akut MI gibi KVH olan hastalarda plazma ox-LDL yüksekliği hastalığın şiddetinde artış ile koreledir (196).Yine akut faz serebral infarktüsli hastaların plazma ox-LDL seviyelerinde artış gözlenir (203). Vasküler hastalıklara ek olarak lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT) eksikliği olan, HD tedavisi alan ve karotid aterosklerozlu hastalarda ox-LDL seviyelerinde artma tespit edilmiştir (92, 204,205).

SDBY hastalarında da plazmada artmış ox-LDL düzeyleri çeşitli çalışmalarda gösterilmesine karşın (92,206) , ox-LDL ile KIMK’ni kıyaslayan çalışma sayısı çok azdır (207,208).

Shoji ve arkadaşları 103 nondiyabetik SDBY ‘li hastada yaptıkları çalışmada anti ox-LDL antikorlarıyla femoral arter IMK (FA-IMK) ve KIMK’ni karşılaştırdıkları çalışmada anti ox-LDL düzeyleri ile FA-IMK ve KIMK arasında istatistiksel anlama varamayan ters ilişki tespit etmişlerdir. Anti-ox-LDL antikorunun antiaterojenik olduğu sonucuna varmışlardır ve bu çalışma aynı zamanda SDBY ‘li hastalarda anti ox-LDL ile KIMK arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma olmuştur (207).

Nissel ve ark 2008 de yayınladıkları bir çalışmada 25 nondiyabetik 18-40 yaş arası HD hastasında plazma ox-LDL ile KIMK arasındaki ilişkiye bakmışlar fakat klinik önemi olmayan bir ilişki tespit etmişlerdir (208).

Bizim çalışmamızda’da KIMK ile plazma ox-LDL arasında pozitif yönlü ilişki tespit edilmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı düzeylere ulaşmadı, ox-LDL artışı KIMK artışı ile birlikteydi. Bizim çalışmamızda daha önceki SDBY’li hastalarda yapılan sınırlı sayıdaki çalışma ile benzerlik gösterdi. Bizim çalışmamızda ilginç olanı hasta grubunun Total ve LDL-K düzeyinin kontrol grubundan anlamlı olarak düşük olmasına rağmen KIMK artışı ile anlamlı olarak ilişkili olması ve ox-LDL düzeylerinin LDL-K’den bağımsız yüksekliği idi ki buda HD hastalarında artmış oksidatif stresin bir sonucuydu.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, serum kolesterol değerinin az miktarda bile yükselmesi zararlıdır çünkü, kolesterol muhtemelen oldukça aterojenik LDL partikülleri tarafından taşınmaktadır . Eğer biz bu fenomeni renal olmayan popülasyona göre değerlendirirsek, LDL-K düzeylerini düşürmenin yanı sıra LDL partiküllerinin aterojenik profilini ters çevirmeye de çalışmalıyız sonucuna ulaşabiliriz.

Bu çalışma HD hastalarını yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubu ile karşılaştırmış ve HD hastalarında aterosklerotik karotid arter lezyonunun artışı göstermiştir. Ayrıca bu artış çeşitli değişkenlerle karakterize edilmeye çalışılmış, HD hastalarında artan yaş, Total-K, LDL-K, hipoalbuminemi ve artmış ox-LDL düzeyleri karotid arter lezyonları için bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızın farklı yönü HD hastalarında artmış oksidatif stresin KIMK üzerine etkisini ox-LDL ile korele eden ikinci çalışma olmasıdır. İlk çalışmadan farkı bizim çalışmaya aldığımız HD hastalarının yaş ortalaması Nissel ve ark.'nın çalışmasındaki hasta grubundan daha yaşlı HD popülasyonunda yapılmış olmasıydı (208).

Sonuç olarak kardiyovasküler hastalık, renal hastalar arasında morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir. KVH riskindeki bu artışla ilgili kesin mekanizmalar henüz açık bir biçimde tanımlanmamıştır. Genel popülasyonda aterosklerotik hastalığa neden olan risk faktörlerine ilaveten, enflamasyon, arteriyel kalsifikasyon, malnütrisyon ve oksidatif stresi içeren faktörlerin KBH hastalarında daha büyük bir rol oynayıp oynamadığı belirlenmeyi beklemektedir.

6.SONUÇLAR

1. Çalışmaya HD tedavisi alan 31 SDBY hastası ve 30 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 61 kişi dahil edilmiştir. Hasta grubundaki 31 kişinin yaş ortalamaları 49.77 ± 17.40 yıl ve kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalamaları 47.56 ± 12.17 yıl olarak bulunmuştur. Yaş yönünden gruplar arası farklılık önemsiz olarak bulunmuştur ($t=0.57$, $p=0.569$, $p>0.05$).
2. Hasta grubunda KIMK ölçümü kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış bulundu ($p<0.05$).
3. Hasta grubunda kontrol grubuna göre karotis arterlerde anlamlı olarak artmış plak varlığı tespit edildi ($p<0.05$).
4. Çalışılan değişkenlerden, Ca, P, CRP, PTH, ox-LDL değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p<0.05$). TG, Total-K, LDL-K, HDL-K, Albümin, Htc değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p<0.05$).
5. Çalışmada kullanılan değişkenlerle KIMK arasında yapılan korelasyon analizinde hasta grubunda Yaş, Total-K, LDL-K arttıkça KIMK anlamlı olarak artmaktaydı ($p<0.05$). Yine hasta grubunda albümin ve hemotocrit değeri azaldıkça KIMK artmaktaydı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).
6. Gruplar arası ox-LDL düzeyleri hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$), hasta grubunda ox-LDL artıkça KIMK artmaktaydı fakat istatistiksel anlama ulaşmadı ($p>0.05$). Buda SDBY hastalarında artmış oksidatif stresi göstermekteydi.
7. Çalışma yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubuna göre SDBY hastalarında artmış karotid aterosklerozu ve artmış plak oluşumu insidansını gösterdi.

KAYNAKLAR

1. K/DOQI clinical practice guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, stratification. *Am J Kidney Dis* 2003; 39:81.
2. Erek E, Suleymaniar G, Serdengeçti K ve TND Registry grubu, Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi Raporları 1992-2007. Internet adresi. <http://www.tsn.org.tr/registry>.
3. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1998; 32 (Suppl. 4):16–23.
4. Locatelli F, Pozzoni P, Tentori F, Del Vecchio L. Epidemiology of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 (Suppl. 7):vii2–9.
5. Prichard S. Risk factors for coronary artery disease in patients with renal failure. *Am J Med Sci* 2003; 325:209-13.
6. Amann K, Tyralla K, Gross ML, Eifert T, Adamczak M, Ritz E. Special characteristics of atherosclerosis in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 2003;60 Suppl 1:S13-21.
7. Manolio T. Novel risk markers and clinical practice. *N Engl J Med* 2003; 349:1587-1589.
8. Tsimikas S, Glass C, Steinberg D, et al. Lipoproteins, lipoprotein oxidation and atherogenesis. In: Chien KR, editor. *Molecular basis of cardiovascular disease: A companion to Braunwald's heart disease*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2004. pp. 385-413.
9. Torzewski M, Shaw PX, Han KR, et al. Reduced in vivo aortic uptake of radiolabeled oxidation-specific antibodies reflects changes in plaque composition consistent with plaque stabilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:2307-2312.

10. Holvoet P, Mertens A, Verhamme P, et al. Circulating oxidized LDL is a useful marker for identifying patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:844-848.
11. Suzuki T, Kohno H, Hasegawa A, et al. Diagnostic implications of circulating oxidized low density lipoprotein levels as a biochemical risk marker of coronary artery disease. *Clin Biochem* 2002; 35:347-353.
12. Toshima S, Hasegawa A, Kurabayashi M, et al. Circulating oxidized low density lipoprotein levels: A biochemical risk marker for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2243-2247.
13. Shimada K, Mokuno H, Matsunaga E, et al. Circulating oxidized low-density lipoprotein is an independent predictor for cardiac event in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2004; 174:343-347.
14. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-1406.
15. O'Leary DH, Polak JF. Intima-Media Thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002; 90(suppl): 18L-21L.
16. Jadhav UM. Carotid intima-media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J* 2001; 53: 458- 62.
17. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67:2089-100.
18. Zandi-Nejad K, Luyckx VA, Brenner BM, Adult hypertension and kidney disease: the role of fetal programming. *Hypertension* 2006;47: 503-8.
19. Murtner P, Coresh J, Smith JC, Eckfeldt J, Klag MJ. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int* 2000;58:293-301.
20. Obrador GT, Pereira BJG. Epidemiology of chronic Kidney disease and screening recommendations. *UpToDate* (16.1),
21. U.S. Renal Data System. *USRDS 2007 Annual Data Report. Atlas of End Stage Renal Disease in the United States.* National Institutes of Health. National Institutes of Diabetes, Digestive and Kidney Disease.

22. Süleymanlar G. Kronik Bobrek Hastaligi ve Yetrnezlig'i: Tanımı, Evreleri ve Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007;3:1-7.
23. Daugirdas JT, Second generation logoarithmetic estimates of single pool volume Kt/V: an analysis of error. J Am Soc Nephrol 1993; 4: 1205-1213.
24. Akpolat T, Utaş C:Hemodiyaliz El Kitabı. 108-122, Erciyes Üniversitesi Matbaası, Kayseri, 1997.
25. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G: Nefroloji El kitabı. 3. Basım; 328-329, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2002
26. Valderrabano F, Jofre R, Lopez-Gomez JM. Quality of Life in end stage renal disease patients. Am soc Nephrol 1995, 6: 1418-1426.
27. Boudoulas H, Leier VC. Renal disorders and cardiovascular disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2001. p. 2280-97.
28. Causes of death. United States Renal Data System. Am J Kidney Dis 1998;32(2 Suppl 1):S81-8.
29. Levey AS. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: where do we start? Am J Kidney Dis 1998;32(5 Suppl 3):S5-13.
30. Bakris GL. Systemic diseases and the heart-Chronic renal disease. In: Crawford MH, DiMarco JP, editors. Cardiology. Spain: Elsevier; 2001. 8.1.1-8.1.12.
31. Mailloux LU, Levey AS. Hypertension in patients with chronic renal disease. Am J Kidney Dis 1998;32(5 Suppl 3): S120-41.
32. Mailloux LU. Hypertension in chronic renal failure and ESRD: prevalence, pathophysiology, and outcomes. Semin Nephrol 2001;21:146-56.
33. Pastan SO, Mitch WE. The heart and kidney disease. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. Hurst's the heart. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2305-16.
34. Morse SA, Dang A, Thakur V, Zhang R, Reisin E. Hypertension in chronic dialysis patients: pathophysiology, monitoring, and treatment. Am J Med Sci 2003; 325:194-201.

35. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
36. Wanner C. Importance of hyperlipidaemia and therapy in renal patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl 5: 92-6.
37. Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(5 Suppl 3):S142-56.
38. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm R Jr, et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 2004;4 Suppl 7:13-53.
39. Jaradat MI, Molitoris BA. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2002;22:459-73.
40. Luke RG, Reif MC. Cardiovascular system in uremia- hypertension. In: Massry SG, Glassock RJ, editors. *Textbook of nephrology*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. p. 1360-3.
41. Reslerova M, Moe SM. Vascular calcification in dialysis patients: pathogenesis and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003;41(3 Suppl 1):S96-9.
42. Tomson C. Vascular calcification in chronic renal failure. *Nephron Clin Pract* 2003;93:c124-30.
43. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995;47:186-92.
44. Chertow GM, Normand SL, Silva LR, McNeil BJ. Survival after acute myocardial infarction in patients with end-stage renal disease: results from the cooperative cardiovascular project. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:1044-51.
45. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray D, Barre PE. Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int* 1996;49:1428-34.

46. Logar CM, Herzog CA, Beddhu S. Diagnosis and therapy of coronary artery disease in renal failure, end-stage renal disease, and renal transplant populations. *Am J Med Sci* 2003;325:214-27.
47. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995;47:884-90.
48. Schreiber BD. Congestive heart failure in patients with chronic kidney disease and on dialysis. *Am J Med Sci* 2003;325:179-93.
49. Alpert MA, Ravenscraft MD. Pericardial involvement in end-stage renal disease. *Am J Med Sci* 2003; 325:228-36.
50. Manian FA. Vascular and cardiac infections in end-stage renal disease. *Am J Med Sci* 2003;325:243-50.
51. Multicentre, cross-sectional study of ventricular arrhythmias in chronically haemodialysed patients. Gruppo Emodialisi e Patologie Cardiovascolari. *Lancet* 1988;2:305-9.
52. Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 15th Edition. S: 1377- 87. 2001.
53. Hurt's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık. 1. Basım. S: 2002; 1065- 109.
54. Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces and atherosclerosis. *Am J Pathol*, 1999; 155: 1- 5.
55. Mazini MJ, Schulze PC. Proatherogenic pathways leading to vascular calcification. *Eur J Radiol*, 2006; 57(3): 384-93.
56. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. *Nature*, 1993; 362: 801- 9.
57. Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev*. 2004 ;84(4):1381-478.
58. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. *Türkiye klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(7):1-9.
59. Frei B. On the role of vitamin C and other antioxidants in atherogenesis and vascular dysfunction. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1999;222(3):196-204.

60. Steinberg D. A critical look at the evidence for the oxidation of LDL in atherogenesis. *Atherosclerosis* 1997;131:S5-S7.
61. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education
62. Fruchard JC, Nierman MC, Stroes ESG, et al. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation* 2004 Jun 15; 109 (23 Supp 1): III15-9.
63. Siamopoulos KC, Elisaf M. Is CAPD atherogenic? *Perit Dial Int* 1997;17:227-231.
64. Prichard S. Major and minor risk factors for cardiovascular disease in continuousambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1999;19(Suppl 2) :S133-S137.
65. Zidek W. Homocysteine a new arteriosclerotic risk factor in end stage renal failiure. *Nephron* 1997; 75: 249-250.
66. Zoccali C, Benedetto AF, Mallamaci F, et al. Inflammation is associated with carotid arteriosclerosis in dialysis patients. *J Hypertens* 2000;18 (9):1207-1213.
67. Kato A, Odamaki M, Takita T, et al. Association between IL-6 and carotid arteriosclerosis in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;.61:1143-1152.
68. Libby P. Act local, act global: Inflammation and the multiplicity of “vulnerable” coronary plaques. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1600-1602.
69. Tsimikas S, Glass C, Steinberg D, et al. Lipoproteins, lipoprotein oxidation and atherogenesis. In: Chien KR, editor. *Molecular basis of cardiovascular disease: A companion to Braunwald’s heart disease*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2004. pp. 385-413.
70. Torzewski M, Shaw PX, Han KR, et al. Reduced in vivo aortic uptake of radiolabeled oxidation-specific antibodies reflects changes in plaque composition consistent with plaque stabilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:2307-2312.
71. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997; 272:20963-6.

72. Akkus I. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. 1. Baskı. Konya: Mimoza Yayıncılık; 1995. p.70,102-4.
73. Yamamoto T, Davis CG, Brown M, et al. The human LDL receptor: A cysteine-rich protein with multiple Alu sequences in its mRNA. *Cell* 1984;39:27-38.
74. Steinbrecher UP, Parthasarathy S, Leake DS, Witztum JL, Steinberg D. Modification of low density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxidation and degradation of low density lipoprotein phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:3883-7.
75. Palinski W, Rosenfeld ME, Yla-Herttuala S, et al. Low density lipoprotein undergoes oxidative modification in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:1372-6.
76. Princen HM, Van Poppel G, Vogelezang C, Buytenhek R, Kok FJ. Supplementation with vitamin E but not beta-carotene in vivo protects low-density lipoprotein from lipid peroxidation in vitro: Effect of cigarette smoking. *Arterioscler Thromb* 1992;12:554-62.
77. Steinerova A, Racek J, Stozicky F, Zima T, Fialova L. Antibodies against oxidized LDL-theory and clinical use. *Physiol Res* 2001;50:131-41.
78. Luoma JS, Kareinen A, Narvanen O, Viitanen L, Laakso M, Herttuala SY. Autoantibodies against oxidized LDL are associated with severe chest pain attacks in patients with coronary heart disease, *Free Radical Biology & Medicine* 39 (2005) 1660 – 1665.
79. Young IS, McEneny J. Lipoprotein oxidation and atherosclerosis, *Biochemical Society Transactions*, 2001 29(2),358-362.
80. Qiu C, Phung TTT, Vadachkoria S, Muiy-Rivera M, Sanchez SE, Williams MA. Oxidized Low-Density Lipoprotein (Oxidized LDL) and the Risk of Preeclampsia, *Physiol Res*, 2006 55,491-500.
81. Weinbrenner T, Cladellas M, Covas MI, Fito M, Tomas M, Senti M et al. High oxidative stress in patients with stable coronary heart disease, *Atherosclerosis*, 2003 168, 99-106.
82. Fredrikson NG, Hedblad B, Berglund G, Nilsson J. Plasma oxidized LDL: a predictor for acute myocardial infarction?, *Journal of Internal Medicine*, 2003 253,425–429.

83. Violi F, Micheletta F, Luliano L Antioxidants and atherosclerosis, *Eur Heart J Supplements* 2002 4(B):17–21.
84. Baykal Y, Tüzün A, Kocabalkan F Aterosklerozun Patogenezi *T Klin J Med Sci*, 1998 18,360-368.
85. Shaw PX, Hörkkö S, Tsimikas S, Chang Mi-K, Palinski W, Silverman GJ et al Human-Derived Anti-Oxidized LDL Autoantibody Blocks Uptake of Oxidized LDL by Macrophages and Localizes to Atherosclerotic Lesions In Vivo, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001 21,1333-1339.
86. Miettinen TA, Railo M, Lepantalo M, Gylling H Plant sterols in serum and in atherosclerotic plaques of patients undergoing carotid endarterectomy, *Atherosclerosis*, 2005 45,1794-1801.
87. Ndrepepa G, Braun S, Beckerath Ny, Mehilli J, Gorchakova O, Vogt W et al Oxidized low density lipoproteins, statin therapy and severity of coronary artery disease, *Clinica Chimica Acta*, 2005 360,178-186.
88. Chapman MJ, Guerin M, Bruckert E. Atherogenic, dense low-density lipoproteins. Pathophysiology and new therapeutic approaches. *European Heart J* 1998;19 (Suppl A):24-30.
89. Orem C, Orem A, Uydu HA, Celik S, Erdal C, Kural BV. The effects of lipid-lowering therapy on low-density lipoprotein oxidation and plasma total antioxidant status. *Coron Artery Dis* 2002;13:65-71.
90. Lugheed M, Zhang H, Steinbrecher UP. Oxidized low-density lipoprotein is resistant to cathepsins and accumulates within macrophages. *J Biol Chem* 1991;266: 14519-25.
91. Yla-Herttuala S. Macrophages and oxidized low-density lipoprotein in the pathogenesis of atherosclerosis. *Ann Med* 1991;23:561-7.
92. Nishi K, Itabe H, Uno M, et al. Oxidized LDL in carotid plaques and plasma associates with plaque instability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1649-54.
93. Itabe H, Suzuki K, Tsukamoto Y, et al. Lysosomal accumulation of oxidized phosphatidylcholine-polipoprotein B complex in macrophages: Intracellular fate of oxidized low density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 2000;1487:233-45.

94. Esterbauer H, Ramos P. Chemistry and pathophysiology of oxidation of LDL. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1996;127:31-64.
95. Quinn MT, Parthasarathy S, Fong LG, Steinberg D. Oxidatively modified low density lipoproteins: A potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:2995-9.
96. Dirican M. LDL oksidasyonu ve aterosklerozla ilişkisi. *Biyokimya Dergisi* 1999;1(24):41-48.
97. Navab M, Anantharamaiah GM, Reddy ST, et al. Thematic review series: The pathogenesis of atherosclerosis: The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *J Lipid Res* 2004; 45:993-1007.)
98. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987; 316:1371-1375.)
99. O'Leary DH, Polak JF. Intima-Media Thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002; 90(suppl): 18L-21L.
100. Jadhav UM. Carotid intima-media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J* 2001; 53: 458- 62.
101. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87(suppl II): 56-65.
102. Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis?. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 526-30.
103. Kingwell BA. Wall changes induced by blood pressure and antihypertensive drugs in large arteries. Touboul PJ, Hennerici M, editors. *Intima-Media Thickness, Drugs and Stroke*. 1st edition. 2002. p. 19-24.
104. Swan L, Gatzoulis MA. Early atherosclerosis. What does it mean?. *Eur Heart J* 2002; 23: 1317-9.
105. Fathi R, Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them. *Am Heart J* 2001; 141: 694-703.
106. Mukherjee D. Carotid artery intimal- medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J*, 2002; 144: 753- 9.

107. Mayet J. Is carotid artery intima-media thickening a reliable marker of early atherosclerosis? *J Cardiovasc Risk*, 2002; 9: 77-81.
108. Sgorbini L, Scuteri A, Leggio M and Leggio F. Association of mitral annulus calcification, aortic valve calcification with carotid intima media thickness. *Cardiovascular Ultrasound*, 2004; 2: 19.
109. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond G. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb*, 1993; 13: 482- 6.
110. Riley WA, Barnes RW, Bond MG, Evans G, Chambless LE, Heiss G. Highresolution B-mode ultrasound reading methods in the Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) cohort. *J Neuroimaging*. 1991;1:168-172.
111. Pauciullo P, Iannuzzi A, Sartorio R et al. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in hypercholesterolemic children. *Arterioscler Thromb*. 1994; 14:1075-1079.
112. Furberg CD, Byington RP, Craven TE. Lessons learned from clinical trials with ultrasound end-points. *J Intern Med*. 1994; 236:575-580.
113. Suzan D.J.M.K, Ale A, Maarten S. L et all. Reproducibility of In Vivo Carotid Intima-Media Thickness Measurements *Stroke*. 1997; 28:665-671.
114. Bond MG, Barnes RW, Riley WA, Wilmoth SK, Chambless LE, Howard G, Owens B. High-resolution B-mode ultrasound scanning methods in the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC). *J Neuroimaging*. 1991; 1:68- 73.
115. Solberg LA, Eggen DA. Localization and sequence of development of atherosclerotic lesions in the carotid and vertebral arteries. *Circulation*. 1971; 43:711-724.
116. Rubbo H, Trostchansky A, Botti H, et al. Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low-density lipoprotein. *Biol Chem*. 2002;383:547–552.
117. Crouse JR III, Craven TE, Hagaman AP, Bond MG. Associations of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation*. 1995;92:1141-1147

118. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, Dhanjil S, Griffin M, Belcaro G, Rumley A, Lowe GD. Carotid Plaque, Intima Media Thickness, Cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. *Stroke*, 1999; 30: 841- 50.
119. Hennerici M, Meairs S. Ultrasound imaging of early Atherosclerosis. Touboul PJ, Hennerici M editors. *Intima-Media Thickness, Drugs and Stroke*, 2002; 1st edition.S: 83- 9.
120. Bloembergen WE. Cardiac disease in chronic uremia: epidemiology. *Adv Ren Replace Ther* 1997; 4: 185-93.
121. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak Mi. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (suppl): S112-S119.
122. Doan QV, Gleeson M, Kim J, Borker R, Griffiths R, Dubois RW. Economic burden of cardiovascular events and fractures among patients with end-stage renal disease. *Curr Med Res Opin* 2007 (Epub ahead of print).
123. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164:659-63.
124. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-69.
125. Nakayama M, Metoki H, Terawaki H, Ohkubo T, Kikuya M, Sato T, et al. Kidney dysfunction as a risk factor for first symptomatic stroke events in a general Japanese population-the Ohasama study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1910-5.
126. Coca SG, Krumholz HM, Garg AX, Parikh CR. Underrepresentation of renal disease in randomized controlled trials of cardiovascular disease. *JAMA* 2006; 296: 1377-84.
127. Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG, Meigs JB, Levy D, Fox CS. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease. Overall burden and rates of treatment and control. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1884-91.

128. Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States, *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 745-53.
129. Karagiannis A, Mikhailidis D, Tziomalos K, Kakafika A, Atnyros V. Has the time come for a new definition of microalbuminuria? *Curr Vasc Pharmacol* in press 2008 Aug .
130. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 217-24.
131. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 1990; 81: 33-40.
132. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483-494.
133. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432-7.
134. Robert Ekart, Radovan Hojs, Tanja Hojs-Fabjan, and Breda Pe ovnik Balon. Predictive Value of Carotid Intima Media Thickness in Hemodialysis Patients. *Artificial Organs* 2005 29(8):615–619,
135. Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C. Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima media thickness in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2458–64.
136. Nishizawa Y, Shoji T, Maekawa K, et al. Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41 (3 Suppl.1):S76–9.
137. Kato A, Takita T, Maruyama Y, Kumagai H, Hishida A. Impact of carotid atherosclerosis on long-term mortality in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003;64:1472–9

138. Savage T, Clarke AL, Giles M, Tomson CRV, Raine AEG. Calcified plaque is common in the carotid and femoral arteries of dialysis patients without clinical vascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2004–12.
139. Hojs R. Carotid intima-media thickness and plaques in hemodialysis patients. *Artif Organs* 2000;24:691–5.
140. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, Dhanjil S, Griffin M, Belcaro G, Rumley A, Lowe GD. Carotid Plaque, Intima Media Thickness, Cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. *Stroke* 1999; 30: 841-850.
141. Lamont D. Risk of cardiovascular disease measured by carotid intima-media thickness at age 49-51: lifecourse study. *BMJ* 2000; 320: 273-8.
142. Baldassarre D. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke*. 2000; 31: 2426-30.
143. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, Hansson L, Magnani B, Rahn KH, Reid JL, Rodicio J, Safar M, Eckes L, Rizzini P. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid Atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422-7.
144. Salonen R, Nyysönen K, Porkkala E, Rummukainen J, Belder R, Park JS, Salonen JT. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995; 92: 1758-64.
145. O'Leary DH. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
146. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1245-9.

147. Blankenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW, Barth JD, Liu CR, Liu CH, Mack WJ, Alaupovic P. Beneficial effects of colestipolnicin therapy on carotid atherosclerosis: two and four year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound. *Circulation* 1993; 88: 20-28.
148. del Sol AI. Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment?. The Rotterdam Study. *Stroke* 2001; 32: 1532-8.
149. Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J* 2002; 144: 753-9.
150. Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T, et al. High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int* 1995;48:820-6.
151. Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Coronary artery disease in end-stage renal disease: no longer a simple plumbing problem. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1927-39.
152. Pascazio L, Bianco F, Giorgini A, Galli G, Curri G, Panzetta G. Echo color Doppler imaging of carotid vessels in hemodialysis patients: Evidence of high levels of atherosclerotic lesions. *Am J Kidney Dis* 1996;28:713-20.
153. Ahmet A, Kiykim, Ahmet Camsari, Serkan Kahraman, Mustafa Arici, Increased Carotid Artery Wall Lesions and Associated Variables in Hemodialysis Patients *T Klin J Med Sci* 2004, 24:17-25
154. Kannel WB, Sorlie P, Castelli WP, McGee D. Blood pressure and survival after myocardial infarction: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1980; 45: 326-330.
155. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
156. Uhlig K, Levey AS, Sarnak MJ. Traditional cardiac risk factors in individuals with chronic kidney disease. *Semin Dial* 2003; 16: 118-27.
157. Koch M, Kutkuhn B, Trenkwalder E, et al. Apolipoprotein B, fibrinogen, HDL cholesterol, and apolipoprotein(a) phenotypes predict coronary artery disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1889-98.

158. S.Bevc, R.Hojs, R.Ekart, T.Hojs-Fabjan. Atherosclerosis in hemodialysis patients:traditional and nontraditional rise factor.Acto Dermovaten APA vol 15,2006 No:14.
159. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128: 262-9.
160. Candelise L, Bianchi F, Galligoni F, et al. Italian multicenter study on reversible cerebral ischaemic attacks: III.Influence of age and risk factors on cerebrovascular atherosclerosis. *Stroke* 1984; 15: 379-82.
161. Urbina EM, Srinivasan SR, Tang R, Bond MG, Kieleyka L, Berenson GS. Impact of multiple coronary risk factors on the intima- media thickness of different segments of carotid artery in healthy young adults (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 2002; 90: 953-8.
162. Kopple JD. The phenomenon of altered risk factor patterns or reverse epidemiology in persons with advanced chronic kidney failure. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1257-66.
163. Habib AN, Baird BC, Leyboldt JK, Cheung AK, Goldfarb-Rumyantzev AS. The association of lipid levels with mortality in patients on chronic peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2881-92.
164. Ambrosch A, Domroese U, Westphal S, Dierkes J, Augustin W, Neumann KH, et al. Compositional and functional changes of low-density lipoprotein during hemodialysis in patients with ESRD. *Kidney Int* 1998; 54: 608-17.
165. Miyata T, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K, Baynes JW. Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia: origin and significance of "carbonyl stress" in long-term uremic complications. *Kidney Int* 1999; 55: 389-99.
166. Ando M, Lundkvist L, Bergstrom J, Lindholm B. Enhanced scavenger receptor expression in monocyte-macrophages in dialysis patients. *Kidney Int* 1996; 49: 773-80.
167. Bayes B, Pastor MC, Bonal J, Junca J, Hernandez JM, Riutort N, et al. Homocysteine, C-reactive protein, lipid peroxidation and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 106-12.

168. Meisinger C, Baumert J, Khuseyinova N, Loewel H, Koenig W. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. *Circulation* 2005; 112: 651-7.
169. Tsimikas S, Brilakis ES, Lennon RJ, Miller ER, Witztum JL, Mc-Connell JP, et al Relationship of IgG and IgM autoantibodies to oxidized low density lipoprotein with coronary artery disease and cardiovascular events. *J Lipid Res* 2007; 48; 425-33.
170. Ishimura E, Taniwaki H, Tabata T, Tsujimoto Y, Jono S, Emoto M, et al. Cross-sectional association of serum phosphate with carotid intima-medial thickness in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 859-65.
171. Boaz M, Weinstein T, Matas Z, Green, Smetana S. Peripheral vascular disease and serum phosphorus in hemodialysis: a nested case-control study. *Clin Nephrol* 2005; 63: 98-105.
172. Block GA, Hulbert-Sharon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-17.
173. Locatelli F, Cannata-Andia JB, Drueke TB, et al. Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 723-31.
174. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, et al. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2131-8.
175. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, et al. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:490-6.
176. Husemann W, Fobker M, Pohlen M, Bruch C, Hausberg M, Breithardt G, et al. Impact of haemoglobin concentration and chronic kidney disease in patients with coronary heart disease undergoing percutaneous coronary interventions. *Nephrol Dial Transplant* 2007 (Epub ahead of print).

177. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2002; 162: 1401-8.
178. Leeder SR, Mitchell P, Liew G, Rochtchina E, Smith W, Wang JJ. Low hemoglobin, chronic kidney disease, and risk for coronary heart disease-related death: The Blue Mountains Eye Study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 279-84.
179. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, et al. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2000; 58:1325-35.
180. Locatelli F, Conte F, Marcelli D. The impact of hematocrit levels and erythropoietin treatment on overall and cardiovascular mortality and morbidity-The experience of the Lombardi Dialysis Registry. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1642-4.
181. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26
182. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9
183. Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. *Circulation* 2004; 109: 1955-9.
184. Prasad K. C-reactive protein-lowering agents. *Cardiovasc Drug Rev* 2006; 24: 33-50.
185. Stenvinkel P, Alvenstrand P. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences and therapy. *Semin Dial* 2002; 15: 330-8.
186. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TA, et al. increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65: 1009-16.
187. Muntner P, Hamm LI., Kusek JW, Chen J, Whelton PK, He J. The prevalence of nontraditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004; 140: 9-17.

188. Menon V, Greene T, Wang X, Pereira AA, Marcovina SM, Beck GJ, et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68; 766-72.
189. Soriano S, Gonzalez L, Martin-Malo A, Rodriguez M, Aljama P. C-reactive protein and low albumin are predictors of morbidity and cardiovascular mortality in chronic kidney disease (CKD) 3-5 patients. *Clin Nephrol* 2007; 67: 352-7.
190. Kalantar-Zadeh K, Supasyndh O, Lehn RS, McAllister CJ, Kopple JD. Normalized protein nitrogen appearance is correlated with hospitalization and mortality in hemodialysis patients with Kt/V greater than 1.20. *J Ren Nutr* 2003;13:15-25.
191. Fung F, Sherrard DJ, Gillen DL, et al. Increased risk for cardiovascular mortality among malnourished endstage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:307-14.
192. Papagianni A, Kalovoulos M, Kirmizis D, et al. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:113-9.
193. Suliman ME, Qureshi AR, Barany P, Stenvinkel P, Filho JC, Anderstam B, et al. Hyperhomocysteinemia, nutritional status, and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57: 1727-35.
194. Plantinga LC, Fink NE, Levin NW, Jaar BG, Coresh J, Levey AS, et al. Early, intermediate, and long-term risk factors for mortality in incident dialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD (CHOICE) Study. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 831-40.
195. Holvoet P, Jenny NS, Schreiner PJ, et al. The relationship between oxidized LDL and other cardiovascular risk factors and subclinical CVD in different ethnic groups: the Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2007;194:245-252
196. Ehara S, Ueda M, Naruko T, et al. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;103:1955-1960

197. Holvoet P, Vanhaecke J, Janssens S, et al. Oxidized LDL and malondialdehyde-modified LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease. *Circulation* 1998;98:1487-1494
198. Holvoet P, Harris TB, Tracy RP, et al. Association of high coronary heart disease risk status with circulating oxidized LDL in the well functioning elderly: Findings from the health, aging, and body composition study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1444-1448.
199. Lobbes MB, Lutgens E, Heeneman S, et al. Is there more than CRP and fibrinogen? The prognostic value of soluble CD40 ligand, IL-6 and oxidized LDL with respect to coronary and cerebral vascular disease. *Atherosclerosis* 2006;187:18-25
200. Liu ML, Ylitalo K, Salonen R, et al. Circulating oxidized low density lipoprotein and its association with carotid intima-media thickness in asymptomatic members of familial combined hyperlipidemia families. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:1492-1497.
201. Hulthe J, Fagerberg B. Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines (AIR Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:1162-1167.
202. van Tits LJH, van Himbergen TM, Lemmers HLM, et al. Proportion of oxidized LDL relative to plasma apolipoprotein B does not change during statin therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2006; 185:307-312.
203. Miyazaki H, Matsuoka H, Itabe H, Usui M, Ueda S, Okuda S et al. Hemodialysis impairs endothelial function via oxidative stress. Effects of vitamin E-coated dialyzer. *Circulation* 2000 101:1002– 1006
204. Itabe H, Yamamoto H, Imanaka T, Shimamura K, Uchiyama H et al. Sensitive detection of oxidatively modified low density lipoprotein using a monoclonal antibody. *J Lipid Res* 37:45–53 *Clinic Rev Allerg Immunol* 1996
205. Itabe H, Hosoya R, Karasawa K, Jimi S, Saku K, Takebayashi S et al. Metabolism of oxidized phosphatidylcholines formed in oxidized low density lipoprotein by lecithin-cholesterol acyltransferase. *J Biochem* 1999 126:153– 161

206. Tsimikas S, Bergmark C, Beyer RW, Patel R, Pattison J, Miller E, Juliano J, Witztum JL Percutaneous coronary intervention results in acute increases in oxidized phospholipids and lipoprotein(a): short-term and long-term immunologic responses to oxidized low-density lipoprotein. *J Am Coll Cardiol* 2003 41:360–370
207. Tetsuo Shoji, Eiji Kimoto, Kayo Shinohara, The association of antibodies against oxidized low-density lipoprotein with atherosclerosis in hemodialysis patients *Kidney International*, Vol. 63, Supplement 84 (2003), pp. S128–S13
208. [Nissel R](#), [Faraj S](#), [Sommer K](#), [Henning L](#), [van der Giet M](#), [Querfeld U](#). Oxidative stress markers in young hemodialysis patients - a pilot study [Clin Nephrol](#). 2008 Aug;70(2):135-43.

