

GİRİŞ

Ateroskleroz erken çocukluk döneminde başlayan, genetik, cinsiyet, beslenme alışkanlıkları, yaşam biçimi, enfeksiyonlar, eşlik eden kronik hastalıklar gibi faktör ile ilişkisi olan tüm arteriyel sistemi etkileyen progresif seyirli bir hastalıktır. Aterosklerozun gelişiminde; damar duvarında oluşan hasar sonucu gelişen endotel disfonksiyonu, vasküler yataktaki inflamatuvar olaylar, aterosklerotik plak oluşumu gibi önemli aşamalar gereklidir. Damar duvarındaki bu değişikliklerin çocukluk ve adolesan döneminde başladığını gösteren çalışmalar vardır (10, 88,107).

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) gelişen ve diyaliz tedavileriyle yaşamlarını sürdüren yetişkin hastalarda kardiyovasküler hastalıklar ve komplikasyonları genel popülasyonda olduğu gibi morbidite ve mortalitede en önemli etkidir (9, 39). Üremik çocuk hastalarda da mortalitede kardiyovasküler nedenlerin önemli oranda katkısı olduğu ve bu nedenler arasında aterosklerozun ilk sırada yer aldığı bilinmektedir (18).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda kardiyovasküler risk faktörleri olarak bilinen hipertansiyon, dislipidemi, diyabetin yanısıra; plazma homosistein düzeyi, asimetrik dimetilarjinin (ADMA), yüksek sensitif C-reaktif protein (Hs-CRP) düzeyleri, karotis intima media kalınlığı (KİMK) gibi yeni tanımlanan bazı faktörlerin de KBY olan hastalarda ateroskleroz gelişimine katkıda bulunduğu ve kardiyovasküler mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir.(40, 62, 63, 85).

Kardiyovasküler mortalitenin renal transplantasyon sonrasında da sağlıklı popülasyona oranla daha yüksek olduğu bilinmektedir (84). Kronik böbrek yetmezliği olan çocukların mortalitesi başarılı renal transplantasyon ile azalsa da; sağlıklı çocuklara göre daha yüksektir. (54,73).

Bu çalışmada ocuk diyaliz ve renal transplantasyon hastalarında, aterosklerozun erken belirleyicileri oldukları kabul edilen homosistein, Hs-CRP, ADMA düzeyleri ve KİMK'nın belirlenmesi, ve başarılı renal transplantasyon ile bu risk faktörlerinin düzeyinde değişme olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Kronik böbrek yetmezliği, böbrek dokusunun ilerleyici, geri dönüşümsüz hasarı sonucu oluşan anatomik ve fonksiyonel yetersizliği olarak tanımlanmaktadır. Kronik böbrek yetmezliğinin evresi endojen kreatinin klirensine (CCR) göre belirlenir ve buna göre dört evreye ayrılır (19).

1. evre: Normal böbrek fonksiyonu ($CCR \geq 90 \text{ ml/dk/1.73m}^2$)
2. evre: Hafif derecede azalmış böbrek fonksiyonu ($CCR 60-89 \text{ ml/dk/1.73m}^2$)
3. evre: Orta derecede azalmış böbrek fonksiyonu ($CCR 30-59 \text{ ml/dk/1.73m}^2$)
4. evre: Ağır derecede azalmış böbrek fonksiyonu ($CCR 15-29 \text{ ml/dk/1.73m}^2$)
5. evre: Çok ağır, diyaliz bağımlı böbrek fonksiyonu ($CCR <15 \text{ ml/dk/1.73m}^2$)

Son dönem böbrek yetmezliği gelişen ve renal replasman tedavisi ile izlenen hastalarda, tedaviye rağmen mortalite oranı sağlıklı popülasyona oranla oldukça yüksek olup, ölümlerin başlıca nedeni kardiyovasküler hastalıklar ve komplikasyonlarıdır (9, 39). Yapılan bir çalışmada mortalitenin %41'ini kardiyovasküler olayların oluşturduğu belirtilmiştir (30).

Kronik Böbrek Yetmezliğinin Kardiyovasküler Sisteme Etkisi:

Böbrek hasarı sonucunda, vücutta sodyum miktarının ve buna bağlı olarak da plazma haciminin artışına, renin anjiyotensin aksının ve sempatik sinir sisteminin aşırı duyarlılığına, dolaşımda bulunan endojen vazoaaktif maddelerin birikimine bağlı olarak hipertansiyon gelişmektedir. Hipertansiyon, böbrek hasarını daha da artırarak bir kısır döngünün oluşmasına yol açmaktadır (9). Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda

sistolik, diastolik, ortalama kan basınçlarının sağlıklı çocuklara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir (82). Hipertansiyon, KBY hastalarında sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül dilatasyonuna yol açmaktadır. Foley ve arkadaşları (26) kan basıncındaki her 10 mmHg'lık artışın konsantrik sol ventrikül hipertrofisinde progresif artışa neden olduğunu göstermişlerdir .

Böbrek yetmezliğinde dislipidemi, lipaz aktivitesinin bozukluğu nedeniyle gelişmekte olup, yüksek trigliserid ve azalmış yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyi ile karakterizedir. Böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde LDL ve apolipoprotein düzeylerinde artış olduğu, böbrek fonksiyon bozukluğu ilerledikçe bu artışın giderek şiddetlendiğı bilinmektedir. Çocuklarda böbrek yetmezliğinin erken döneminde HDL kolesterol düzeyi tipik olarak sağlıklı çocuklara göre daha düşükken, lipoprotein (a) düzeyi daha yüksektir. Ayrıca lipoprotein (a) düzeyi ile GFR arasında negatif korelasyon olduğu da gösterilmiştir (31, 91). Genel populasyonda yapılan prospektif çalışma ve meta analizler, yüksek lipoprotein (a) düzeyinin koroner arter hastalığı ve diğerk vasküler hastalıklarda riski artırdığını desteklemektedir (20).

Kronik böbrek yetmezliği olan ve renal replasman tedavisi alan hastalarda inflamasyon göstergelerinden biri olan ferritin çeşitli çalışmalarda yüksek saptanmıştır. Cengiz ve arkadaşları (16) 27 çocuk hemodiyaliz hastasında ferritin, CRP, fibrinojen gibi inflamasyonu göstergelerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Ferritinin demir düzeyini artırarak LDL oksidasyonunu artırabileceğı ve böylece ateroskleroza katkıda bulunabileceğı düşünülmektedir Birçok çalışmada yüksek serum ferritin seviyesi ile artmış kardiyovasküler mortalite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (57, 48, 97).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda serum albumin düzeyi düşmektedir ve

hipoalbuminemisinin önemli bir aterosklerotik risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Beddhu ve arkadaşları (7) KBY hastalarında düşük serum albumin seviyeleri ile ateroskleroz arasında güçlü pozitif ilişki olduğunu ve özellikle 3.6 gr/dl den düşük albumin düzeylerinin koroner arter hastalığı açısından önemli bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Genel popülasyonda da düşük serum albumin düzeyinin kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (69, 78). Albümin düzeylerindeki azalma ile kardiyovasküler mortalitede artış arasındaki ilişkinin açıklanmasında albüminin inflamasyon ve infeksiyon varlığı ile güçlü ilişkisi (69), fibrinoliz ve hemostaz faktörleriyle ilişkisi (5, 69), trombosit agregasyonu ile olası ilişkisi (21, 69), beslenme durumu ile ilişkisi (78), albuminin altta yatan hastalıklara bağlı olarak artmış damar geçirgenliğinin bir belirteci oluşu (42), ve önemli bir antioksidan oluşu (34) gibi olası mekanizmalar öne sürülmüştür.

ATEROSKLEROZ :

Ateroskleroz Gelişimi :

Ateroskleroz gelişiminde ilk basamak olan endotel disfonksiyonu, okside olmuş LDL partiküllerinin endotele zarar vermesi sonucu gelişir (89). Bu süreçte kanda bulunan monositler endotele tutunduktan sonra subendotelyal alana geçip burada makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar, okside olmuş LDL partiküllerini fagosite edip parçalar ve kolesterol esterleri biçiminde depo ederler. Kolesterol ile yüklü bu makrofajlar köpük hücrelerini oluşturur. Köpük hücreleri, aterosklerozun en erken belirlenebilen lezyonu olan yağlı tabakanın yapısında en fazla bulunan hücrelerdir (25).

Köpük hücreleri, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve metalloproteinazlar gibi inflamatuvar sitokinler ve prokoagülan faktörler salgılar. Bunlar da endotelde daha fazla

hasar oluşturarak yerel vazokonstruksiyona, bu bölgenin trombositlerle ilişkiye girmesine ve damar düz kas hücrelerinin aktivasyonuna neden olur (51). Medial tabakadaki düz kas hücreleri, aterosklerotik plağın gelişimi sırasında medial tabakadan intimaya geçerek lezyonun fibroproliferatif sürecinde görev alır. Bu yüzden düz kas hücrelerinin intimada birikmesi ilerlemiş aterosklerotik lezyonun göstergesi kabul edilir (88).

Üremik Hastalarda Ateroskleroz:

Ateroskleroz, erken çocukluk çağında başlayan kronik inflamatuvar bir süreçtir (77). Üremik çocuklar, prematür ve akselere ateroskleroz için hipertansiyon, dislipidemi, hiperhomosisteinemi, endotel disfonksiyonu gibi birçok risk faktörü taşımaktadır (44, 67). Ayrıca üremik çocuk hastalarda zeminde var olan kronik inflamasyon da ateroskleroz gelişimi ve ilerlemesine katkıda bulunmaktadır (40).

Çocuk hastaların, renal transplantasyon yapıldıktan sonra da erken ateroskleroz ve buna bağlı kardiyovasküler mortalite riski altında oldukları gösterilmiştir (53). Bu risk renal transplantasyon yapılan çocuklarda daha düşük bulunmuştur. KBY nedeniyle ölen 311 çocuk ve genç erişkin hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, kardiyovasküler mortalite renal transplantasyon hastalarında, diyaliz hastalarına göre belirgin oranda daha düşük (beyaz ırktaki transplantasyon hastalarında %9, hemodiyaliz hastalarında %25; siyah ırktaki transplantasyon hastalarında %11, diyaliz hastalarında %34) bulunmuştur. Aynı çalışmada kardiyak nedenlere bağlı olarak gelişen ölüm, diyaliz hastalarında yılda yaklaşık 21/1000 iken, transplant hastalarında 1,7/1000 bulunmuştur (72). Diğer bir çalışmada da diyaliz tedavisi gören çocuk hastalardaki ölümlerin %50'sinde, renal transplant olan çocuk hastalardaki ölümlerin ise %37'sinde kardiyovasküler nedenlerin sorumlu olduğu gösterilmiştir (24).

Ateroskleroz gelişiminde yıllardır bildiğimiz risk faktörleri ve son yıllarda yeni tanımlanan tüm risk faktörlerinin etkili olduğu bilinmektedir. Bu risk faktörleri topluca **Tablo 1**’de gösterilmiştir.

Tablo I. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Kardiyovasküler Risk Faktörleri

<i>ATEROSKLEROZ İÇİN BİLİNERİ RİSK FAKTÖRLERİ</i> (99)	
Yaş	Hipertansiyon
Cinsiyet	Sigara içme
Dislipidemi	Hiperinsülinemi
Sedanter yaşam şekli	Hiperkoagülabilité
Obesite	
<i>ATEROSKLEROZDA YENİ TANIMLANAN RİSK FAKTÖRLERİ</i> (40, 62, 63, 85)	
Homosistein	Asimetrik dimetilarjinin
Yüksek sensitif C reaktif protein	Karotis intima media kalınlığı
<i>ÜREMİYE ÖZGÜ RİSK FAKTÖRLERİ</i> (99)	
Endotelial disfonksiyon	İatrojenik demir yüklenmesi
Yetersiz diyaliz	Hiperparatiroidizm
Fosfat retansiyonu	Azalmış antioksidan mekanizma
Lipoproteinlerin karbamilasyonu	

ATEROSKLEROZDA YENİ RİSK FAKTÖRLERİ

ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN:

Asimetrik dimetilarjinin (ADMA), endotelial hücreler tarafından sentez edilen ve insan idrar, plazma ve dokularında bulunan L-arjinin aminoasidinin guanido analogudur (49, 103).

Asimetrik dimetilarjinin, fizyolojik protein yıkımındaki proteolitik aşamalar sonucunda oluşan protein rezidülerinin metilasyonunda görev alan Protein Arjinin N-metil Transferaz (PRMT) enzimi ile sentez edilir ve bu yolda eş zamanlı olarak metioninden de homosistein oluşur (58). Asimetrik dimetilarjinin endotelial hücrelerden salınan Dimetilarjinin Dimetil Hidrolaz (DDAH) enzimi ile yıkılır (**Şekil 1**). Bu enziminin endotelial hücreler dışında beyin, pankreas gibi birçok organdan salındığı da tespit edilmiştir (70). Enzim aktivitesi hiperkolesterolemi, hiperglisemi, inflamasyon durumlarında inhibe olur ve ADMA miktarı artar. Oksidatif stress de, DDAH aktivitesinin azalmasına neden olarak ADMA miktarını arttırmaktadır. Ayrıca LDL ve oksitlenmiş LDL ise PRMT aktivitesini artırarak endotelde ADMA oluşumunu arttırmaktadır (12).

Asimetrik dimetilarjinin, hücrelerin sitozollerinde oluşup daha sonra ekstrasellüler alana ve plazmaya ulaşır. İnsan vücudunda günde yaklaşık 300 µmol sentezlendiği, bu miktarın yaklaşık 250 µmolünün DDAH enzimi ile metabolize olduğu, çok az bir miktarının da böbreklerden atıldığı bilinmektedir (108).

Şekil 1. Asimetrik dimetiltarjinin metabolizması ve nitrik oksit (NO) inhibisyonu

Asimetrik dimetilarjinin, nitrik oksit (NO) oluşumunda görevli olan endotelial NO sentazın (NOS) otokrin düzenleyicisi ve kompetitif inhibitörüdür (113). Nitrik oksit, kardiyovasküler koruyucu bir maddedir. Endotele lökosit, trombosit agregasyon ve adhezyonunun inhibisyonunda, kas hücre proliferasyonunun azaltılmasında ve vazodilatasyonda rol alır. Bir diğer fonksiyonu da böbrekte jukstaglomeruler hücrelerden renin salınımını düzenlemesidir. Renal damarlarda ve afferent ve efferent arteriolde dilatasyon yapar. Glomeruler filtrasyon hızını (GFR) artırır ve sodyum reabsorbsiyonunu azaltır (105). Bu nedenle NO, renal kan akımında major düzenleyicidir (74). Asimetrik dimetilarjinin'in özellikle NO bağımlı vazodilatasyonu azaltması nedeniyle aterosklerotik

hastalıklarda erken risk belirleyicisi olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (113). Ayrıca ADMA, aterogeneziste monositlerin endotele adhezyonunu, proinflamatuvar ve kemotaktik faktörlerin salınımını ve oksidatif LDL'nin makrofajlarda birikmesini de sağlar (12, 14, 17, 49, 94).

Hiperkolesterolemik çocuklarda ADMA düzeyi, sağlıklı çocuklara göre yüksek olarak tespit edilmiştir (37). Erişkinlerde yürütülen çalışmalarda ise ADMA seviyesi ile hipertansiyon, periferik vasküler hastalıklar arasında ilişki gösterilmiştir (13, 98). Ayrıca Achan ve arkadaşları (1), ADMA'nın bolus olarak verildiğinde, ADMA'nın kalp hızı ve kardiyak outputu azalttığı ve arteriyel kan basıncını arttırdığını tespit etmişlerdir .

Genel popülasyonda endotel disfonksiyonu ve aterosklerozla ilişkili olan ADMA'nın, KBY olan hastalarda da düzeyinin arttığı ve bu hastalardaki artmış genel mortalite ve kardiyovasküler mortaliteye bağımsız bir risk faktörü olarak katkıda bulunduğu gösterilmiştir (104, 113). Plazma ADMA düzeyindeki 1 µg artışın genel mortalitede %26 artışa neden olduğu bulunmuştur (85).

Teorik olarak ADMA birikimine 4 mekanizmanın yol açabileceği düşünülmektedir (8):

- 1) Protein Arjinin N-metil Transferaz enzimi ile proteinlerin artmış metilasyonu
- 2) Artmış proteolizis ve metilarjinin salınımının artması
- 3) Asimetrik dimetilarjinin'in azalmış renal ekskresyonu
- 4) Dimetilarjinin Dimetil Hidrolaz (DDAH) enzimi ile azalmış ADMA yıkımı

Bir çalışmada ADMA ve onun biyolojik inaktif stereoizomeri olan simetrik dimetilarjinin (SDMA), KBY hastalarında azalmış renal atılım ve azalmış enzimatik yıkım sonucunda sağlıklı kişilere göre 2-6 kat yükseldiği saptanmıştır (85, 109). Renal transplantasyon yapılan yetişkinlerde ADMA düzeyinde transplantasyonu izleyen günler içinde giderek düşme gözlenmesi de azalmış renal ekskresyonun KBY hastalarında

ADMA birikimine neden olan en önemli mekanizma olabileceği görüşünü desteklemektedir (109). Kronik böbrek yetmezliğinde, NO'nın biyoyararlanımında da azalma olduğu bilinmektedir dolayısıyla bu hastalarda NO aracılıklı vazodilatasyonun olmaması da hipertansiyon ve aterosklerozun progresyonunda etkili olabilir (65).

Yetişkin KBY hastalarında L-arjinin aminoasidinin, NOS'a bağlamak için ADMA ile yarıştığı ve koroner arter hastalığı olan bireylerde endotel disfonksiyonunu düzelttiği ve bu mekanizma ile tedavide kullanılabileceğini belirten çalışmalar vardır (22,35), ne varki bu tedavi yaklaşımı konusunda veriler sınırlı olup, daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kronik böbrek yetmezliği olan çocuk hastalarda ADMA ile ilgili çalışmalar kısıtlı sayıdadır. İlk olarak Kari ve arkadaşları tarafından 1997 yılında üremik çocuk hastalarda endotel disfonksiyonu ile plazma endojen NOS inhibitör konsantrasyonu arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada, NOS inhibitörleri yüksek, intermediate NO metabolitleri ise düşük bulunmuştur (44).

HOMOSİSTEİN:

Homosistein, metioninin demetilasyonu ile oluşmaktadır (58). Hiperhomosisteinemi, renal fonksiyonların bozulduğu durumlar dışında homosistein metabolizmasının bozulduğu ve/veya taşıma sistemlerinin aşırı miktarda homosisteini plazmaya verdiği durumlarda görülür. Etiyolojisinde ayrıca genetik faktörler de rol oynamaktadır (28, 32, 83). Hiperhomosisteinemi prevalansı yetişkinlerde genel populasyonda %5, semptomatik aterosklerozlu hastalarda %13-47'dir (29, 36).

Genel populasyonda yapılan çalışmalar sonunda yüksek serum homosistein seviyeleri günümüzde kardiyovasküler risk faktörü olarak tanımlanmıştır (40, 61, 93). Böbrek

yetmezliğinde de homosistein seviyeleri yükselmektedir. Kronik böbrek yetmezliğinde homosisteinin tubuler geri emiliminin azalabileceği ve tübüler hücrelerde aktif homosistein katabolizmasının bozulmasının homosisteinin artışına neden olabileceği öne sürülmüştür ve bugüne dek insanlarda bunu destekleyen kesin kanıt elde edilememiştir. Böbrek yetmezliğinde hiperhomosisteinemi için temel mekanizmanın defektif homosistein remetilasyonu ve transmetilasyonu olduğu düşünülmektedir. Azalmış serum vitamin B₆, B₁₂ ve folat konsantrasyonlarının da homosistein artışına neden olabileceği ileri sürülmüştür (28, 32).

Üremik hastalarda, homosisteinin özellikle okside olmuş formlarının birikimi nedeniyle serbest oksijen radikalleri aşırı miktarda üretilmekte, antioksidan savunma mekanizmaları bozulmakta, nitrik oksitin biyoyararlanımı azalmakta (103) ve endotel bağımlı vazodilatasyon negatif yönde etkilenmektedir (59). Homosisteinin oksidasyonu sonucu gelişen serbest oksijen radikallerinin aşırı üretilmesi ise vasküler fonksiyon bozukluğunun, pıhtılaşmanın ve endotel hasarının major nedeni olabilir (83).

Homosisteinin yüksek plazma seviyelerinden vasküler yatak olumsuz etkilenmektedir. Venöz ve arteriyel hastalıkların gelişmesinde, hafif düzeyde artmış homosisteinin bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair epidemiyolojik kanıtlar vardır (92). Homosistein endotelyum için toksiktir. Vasküler düz kas proliferasyonunu artırır. Trombositlerin agregasyonunda ve koagülasyon kaskadının uyarılmasında ve LDL oksidasyonunun artışında rol oynar. Bu nedenlerle hiperhomosisteinemi ateroskleroz ilerlemesinde risk faktörüdür (44, 101). Kanda yüksek miktardaki homosistein seviyeleri ile erken vasküler tromboz arasındaki ilişki en iyi herediter homosistinüri bireylerde gösterilmiştir (41, 100).

Kronik böbrek yetmezliği olan yetişkin hastalarda yapılan bir çalışmada homosistein düzeylerinin, sağlıklı insanlara göre 2-4 kat yükseldiği gösterilmiştir (3). Üremik

hastalarda homosistein düzeyindeki 1 $\mu\text{mol/l}$ lik artış, vasküler hastalık gelişme riskini %1 arttırmaktadır (67).

Yetişkin diyaliz hastalarının %85'inde, renal transplantasyon yapılanların da %65'inde serum total homosistein düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (15). Çocuk KBY hastalarında bu oran %65'dir (62). Çocukluk yaş grubunda konservatif tedavi ile izlenen prediyaliz dönemdeki hastaları, hemodiyaliz hastalarını, iyi ve kısmen bozulmuş graft fonksiyonu olan renal transplantasyon hastalarını kapsayan bir çalışmada tüm gruplarda plazma homosistein düzeylerinin, aynı yaştaki sağlıklı çocuklara oranla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır (53). Kronik böbrek yetmezliği olan 25 çocuk hastada çift kör plesobo kontrollü randomize bir çalışmada 8 hafta folik asit tedavisi sonunda homosistein seviyelerinde azalma ile birlikte endotel bağımlı vazodilatasyonda belirgin düzelme olduğu gösterilmiştir (45).

KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI

Damar duvarındaki intima media kalınlığı, intima ve media kompleksini yani endotel hücrelerini, konnektif dokuyu, düz kas hücrelerini ve de plak oluşumunda rol oynayan lipid yoğunluğunu gösterir. Karotid arterde ilk kez 1986' da Pignoli tarafından ölçülmüş, postmortem cerrahi olarak çıkarılan aortların ve karotid arterlerin intima media kalınlıklarının birbirine yakın değerler olduğunun bulunmasıyla (79), genel popülasyonda ateroskleroz tayininde karotid arterler de incelenmeye başlanmıştır. Üremik hastalarda da aterosklerozun erken bir belirleyicisi olarak karotis intima media kalınlığı (KİMK) kullanılmaktadır (6, 40). KİMK ölçümü subklinik aterosklerozda kullanılabilecek non-invaziv ve ucuz bir yöntemdir (60). Son yıllarda B-mode ultrasonografi ile KİMK ölçümünün ve plak varlığının tespitinin koroner kalp hastalıklarının ortaya konulması için

kullanılan elektrokardiyogram ve egzersiz testleri kadar diagnostik olduğu ve KİMK ile gelişebilecek koroner olaylar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (95).

Ateroskleroz, karotid arterlerde özellikle internal karotid arterin proksimal kısmında görülmekte ve bifurkasyona yakın bölgelerde lezyonlar yoğunlaşmaktadır (10).

Yetişkin KBY hastalarında KİMK'in aynı yaştaki sağlıklı olgulara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (46). Yetişkin KBY hastalarıyla renal transplantasyon yapılan hastaların karşılaştırıldığı çalışmalarda KİMK, KBY hastalarında daha yüksek olmakla birlikte anlamlı düzeyde farklı bulunmamıştır (80, 81). Benzer şekilde çocuk hastalarda ve genç yetişkinlerde yapılan çalışmalarda da KBY'de, KİMK'nın sağlıklı olgulara göre yüksek olduğu gösterilmiştir (55, 70, 82, 90). Renal transplantasyon yapılan çocuklarda da KİMK'nın aynı yaş grubundaki sağlıklı olgulara göre yüksek olduğu gösterilmiştir (12, 64).

Genel populasyonda vasküler ve renal hastalığı olmayan asemptomatik kişilerde KİMK ile plazma ADMA düzeyi arasında pozitif bir ilişkinin var olduğu gösterilmiştir (66). Yetişkin KBY hastalarında da KİMK ile ADMA veya Hs-CRP arasında (105, 110) ve KİMK ile sol ventrikül duvar kalınlığı arasında belirgin pozitif ilişki (56) gösterilmiştir. Saygılı ve arkadaşları (82), KBY olan çocuk hastalarda KİMK ile sistolik kan basıncı ve sol ventrikül duvar kalınlığı, arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır (90). Çocuk ve genç yetişkin KBY hastalarında yapılan başka bir çalışmada ise, KİMK ile ortalama kan basıncı ve sol ventrikül kütlesi arasında pozitif ilişki, albumin ile negatif ilişkinin olduğu gösterilmiştir.

C-REAKTİF PROTEİN

İnflamasyona ve aterosklerotik lezyonların gelişimine duyarlı olan CRP, kardiyovasküler hastalıklarda ve KBY’de morbidite ve mortalitede bağımsız bir belirleyici olarak kabul edilmektedir (2, 50).

Birçok çalışmada üremik zeminde varolan kronik inflamasyon ve diyabet gibi eşlik eden diğer kronik hastalıklara ve kronik diyalitik tedavinin etkilerine bağlı olarak CRP ve proinflamatuvar sitokinlerin (interlökin (IL)-6, IL-1, TNF- α , monosit kemoatraktan protein (MCP)-1) düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (38, 72, 76, 95).

19-39 yaşları arasındaki genç erişkinlerde yapılan bir çalışmada CRP seviyeleri diyaliz hastalarının %70’inde, posttransplant hastaların %25’inde yüksek bulunmuş ve düzeylerin diyaliz hastalarında, posttransplant hastalara göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu belirtilmiştir (71). Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda prediyaliz ve periton diyalizi tedavisi altındaki çocuk hastalarda, CRP seviyeleri sağlıklı çocuklara göre yüksek bulunmuştur (4, 23,16). Çocuk hemodiyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada CRP’nin dışında ferritin, fibrinojen gibi inflamasyonu göstergeleri de sağlıklı çocuklara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (16).

Birçok çalışmada hemodiyaliz ve peritoneal diyaliz hastalarında artmış CRP seviyelerinin malnutrisyon, hipoalbuminemi, eritropoetin direnci, yüksek lipoprotein (a), düşük HDL konsantrasyonu ve yüksek fibrinojen düzeyleri ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (33, 47, 110).

Erişkin KBY hastalarında birçok çalışmada CRP düzeyinin sağlıklı bireylere göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu ve KİMK ile pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (2,112). Ancak CRP ölçümlerinin yapılan çalışmalar sonucunda kardiyovasküler hastalık

riskini yansıtmakta yetersiz olabileceğinin gündeme gelmesiyle özellikle aterosklerotik olaylarda (miyokard infarktüsü, inme, vasküler hastalıklar) Hs-CRP düzeyinin belirlenmesinin daha duyarlı bir yöntem olacağı belirtilmiştir (87).

Yetişkin hastalarda başarılı renal transplantasyonla Hs-CRP düzeyinin anlamlı ölçüde azaldığı gösterilmekle beraber (52, 109) çocuk hastalarda bu konuda çalışma bulunmamaktadır.

Aterosklerozun temelini çocukluk döneminden itibaren atıldığı bilinmektedir. Başarılı renal transplantasyonla aterosklerotik riskin azaltılabileceği de gösterilmiştir. Bu çalışmada son yıllarda erken ateroskleroz belirleyicileri olarak kabul edilen homosistein, Hs-CRP, ADMA düzeyleri ile KİMK ölçümünün KBY olan çocuk hastalarda ve renal transplantasyon yapılan çocuk hastalarda değerlendirilmesi planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı'nda KBY nedeniyle izlenen 17, renal transplantasyon yapılan 20 hasta ile yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından hasta gruplarıyla arasında fark olmayan 16 sağlıklı olguda yürütülmüştür.

Çalışma grubunda, KBY ve renal transplantasyon yapılan hastalarda, böbrek yetmezliğinin nedenleri **tablo II**'de gösterilmiştir.

Tablo II. Çalışma grubunda KBY ve renal transplantasyon yapılmış hastalarda böbrek yetmezliğinin primer nedenleri

ÇALIŞMA GRUBU	ETİYOLOJİ	HASTA SAYISI
<u>KBY</u>		17
(10 prediyaliz, 7 periton diyalizi)		
	Vezikoüreteral reflü	12
	Glomerulonefrit	2
	Üreteropelvik darlık	1
	Posteroüretral valv	1
	Bilinmeyen	1
<u>TRANSPLANTASYON</u>		20
	Vezikoüreteral reflü	8
	Kronik piyelonefrit	2
	Glomerulonefrit	2
	Nefronofitizis	1
	Nefrotik sendrom	1
	Posteroüretral valv	1
	Bilateral nefrolitiazis	1
	Atrofik tek böbrek	1
	Bilinmeyen	3
<u>KONTROL</u>		16
TOPLAM		53

Kronik böbrek yetmezliği ve transplantasyon hastalarında altta yatan en sık etiyolojik nedenin önlenabilir ve tedavi edilebilir bir neden olan vezikoüreteral reflü olduğu görülmüştür.

Transplantasyon yapılan hastalarda, transplantasyondan sonra geçen süre ortalama 55 ± 25 ay, periton diyalizi hastalarının ortalama diyaliz süresi 70 ± 50 aydı. Prediyaliz hastalarının ortalama kreatinin değeri $3,9 \pm 2,4$ mg/dl; periton diyalizi hastalarında ise $5,7 \pm 3,1$ mg/dl'di.

Hastaların Çalışmaya Alınmama Kriterleri

1. Son 3 ay içinde geçirilmiş enfeksiyon öyküsünün olması
2. Böbrek hastalığının dışında eşlik eden kronik hastalığı veya kanser mevcudiyeti
3. Bilinen serebral veya kardiyovasküler hastalığının olması
4. Son 1 ay içinde ağır travma, cerrahi operasyon veya yanık öyküsünün bulunması

Çalışmadaki tüm olguların sistolik ve diastolik kan basınçları uygun manşon ile korotkoff seslerinin oskultasyonu (Korotkoff I-V) yöntemiyle ölçülmüştür. Tümer ve arkadaşlarının (102), 5500 Türk çocuk olguyla oluşturduğu kan basıncı nomogramlarına göre değerlendirilerek 95. persentilin üzerindeki değerler hipertansiyon olarak değerlendirilmiştir.

Tüm olguların VKİ, vücut ağırlığı (kg) / boy² (m²) formülüyle, glomerüler filtrasyon hızı Schwartz formülüne [(*k* değişkeni x boy (cm)) / kreatinin (mg/dl)] göre hesaplanmıştır, *k* değişkeni adolesan öncesi çocuklarda 0.55, adolesanlarda 0.7 olarak kullanılmıştır.

Laboratuvar inceleme için gerekli venöz kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben ve

diyalizden önce alınmıştır. Asimetrik dimetiltarjinin için alınan kanlar etilendiamonyum tetraasetik asit (EDTA)'li tüpe alınıp, santrifüj edilip plazmaları ayrıldıktan sonra -80 °C de çalışılncaya kadar saklanmıştır. Plazma ADMA düzeyi yüksek performans likit kromatografi (HPLC) yöntemiyle Metabolizma Laboratuvarı'nda çalışılmıştır. Apolipoprotein B, lipoprotein (a) ve Hs-CRP düzeyleri (Beckman Array Protein System), biyokimyasal parametreler (Abbott Aeroset System and Abbott Kits) , kan sayımı (Cell Dyn 4000 Analyser Abbott), ferritin ve parathormon seviyeleri (Immulate 2000 Analyser Dpc) ve homosistein düzeyi (HPLC yöntemiyle) Biyokimya Merkez Laboratuvarı'nda çalışılmıştır.

Tüm olgularda karotis intima media kalınlığı aynı radyolog tarafından, renkli Doppler EKO ile Ge Logic 9 (Milwaukee,WI) Ultrason Sistemi ve 10 MHz Prob kullanılarak sırt üstü pozisyonda yatan hastada baş hafif ekstansiyonda iken her iki ana karotis arterin bifurkasyonunun yaklaşık 1 cm proksimalinden ölçülmüş ve elde edilen iki ölçüm değerinin aritmetik ortalaması kullanılmıştır. Ayrıca karotid arterde aterosklerotik plak varlığına da bakılmıştır.

Çalışmaya katılan çocukların ailelerinin ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alınmış ve Gazi Üniversitesi Rektörlüğünün Bilimsel Araştırma Proje Komisyonunun 01/2005-45 nolu proje desteği alınmıştır.

İstatiksel Analiz:

Kronik böbrek yetmezliği, transplantasyon ve kontrol grupları arasında araştırılan aterosklerotik risk faktörleri açısından anlamlı farklılık olup olmadığına Kruskal Wallis testiyle, bu üç grubun ikili olarak karşılaştırılmasında gruplar arasında anlamlı farklılık

olup olmadığına Mann Whitney U testi ile, bakılan risk faktörlerinin birbiriyle ilişkisine Pearson korelasyon testi ile bakılmıştır. İstatiksel testlerde SPSS 11.5 programı kullanılmış olup, $p < 0,05$ olan değerler istatiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma grubu; KBY olan 17, renal transplantasyon yapılan 20 hasta ile 16 sağlıklı çocuk olgudan oluşmaktadır. Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve VKİ açısından anlamlı fark bulunmamıştır (**Tablo III**).

Tablo III. Hasta ve kontrol gruplarının tanımlayıcı özellikleri

	KBY (n=17)	TRANSPLANT (n=20)	KONTROL (n=16)	P DEĞERİ	*
YAŞ ORT±SD (yıl)	13,6 ± 2,8	15,4 ± 2,4	13,3 ± 4,1	P >0.05	
CİNSİYET (K/E)	9/8	8/12	5/11	P >0.05	
VKİ ORT±SD (kg/m ²)	18,1 ± 2,1	18,3 ± 1,6	18,5 ± 1,4	P >0.05	
SİSTKB ORT±SD (mmHg)	113,8 ± 18,5	112,5 ± 12,4	102,5 ± 10.0	P >0.05	
DİAST KB ORT±SD (mmHg)	75,61 ± 13,0	75,50 ± 9,6	65,63 ± 6,3	<u>P <0.05</u>	1-3 2-3

* 1.KBY grubu, 2. transplantasyon grubu , 3. kontrol grubu

Sistolik ve diyastolik kan basınçları KBY ve transplantasyon gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmasına rağmen sistolik kan basınçları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı fakat diyastolik kan basınçları açısından farkın istatistiksel

olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (**Tablo III**).

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yeni tanımlanan aterosklerotik risk faktörlerinden ADMA ($1,96 \pm 0,8$ 'e karşın $1,21 \pm 0,2$ $\mu\text{mol/l}$), homosistein ($17,02 \pm 7,0$ 'e karşın $6,61 \pm 1,4$ $\mu\text{mol/l}$), Hs-CRP ($0,87 \pm 1,1$ 'e karşın $0,10 \pm 0,1$ mg/dl) ve KİMK ($0,629 \pm 0,1$ 'e karşın $0,500 \pm 0,1$ mm) değerleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca risk faktörlerinden ferritin ($278,01 \pm 354,3$ 'e karşın $24,90 \pm 26,9$ ng/ml), trigliserid ($178,76 \pm 156,21$ 'e karşın $84,93 \pm 42,2$ mg/dl), VLDL ($31,19 \pm 17,4$ 'e karşın $17,75 \pm 8,1$ mg/dl), apolipoprotein B ($88,49 \pm 19,3$ 'e karşın $68,43 \pm 13,6$ mg/dl) kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken ($p < 0,05$) negatif inflamasyon belirleyicisi olan albuminde ($3,99 \pm 0,7$ 'e karşın $4,96 \pm 0,6$ g/dl) ise anlamlı derecede düşüş tespit edilmiştir (**Tablo IV, V**) (**Şekil 2-9**).

Renal transplantasyon hastaları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında da KİMK ($0,642 \pm 0,1$ 'e karşın $0,500 \pm 0,1$ mm) ile homosistein ($15,00 \pm 7,6$ 'e karşın $6,61 \pm 1,4$ $\mu\text{mol/l}$) yanında VLDL ($31,19 \pm 17,4$ 'e karşın $17,75 \pm 8,1$ mg/dl), trigliserid ($122,85 \pm 47,4$ 'e karşın $84,93 \pm 42,2$ mg/dl) düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Albumin ($4,56 \pm 0,3$ 'e karşın $4,96 \pm 0,6$ g/dl) düzeyi ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (**Tablo IV, V**) (**Şekil 2,5,6,8,9**). 1 transplant hastasında (22 yaşında,erkek) sol karotid arterde 1 adet aterosklerotik plak tespit edilmiştir.

Renal transplant hastalarında KBY hastalarına göre ADMA ($1,43 \pm 0,6$ 'e karşın $1,96 \pm 0,82$ $\mu\text{mol/l}$) ve ferritin ($183,25 \pm 452,5$ 'e karşın $278,01 \pm 354,3$ ng/ml) düzeyinde anlamlı derecede düşük, albumin ($4,56 \pm 0,3$ 'e karşın $3,99 \pm 0,7$ gr/dl) düzeyi ise anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (**Şekil 3,6,7**). Homosistein düzeyi, KBY hastalarının %50'sinde,

renal transplant hastalarının %30'unda yüksek bulunmuştur. Hs-CRP ise KBY hastalarının % 30'unda, renal transplant hastalarının %15'inde yüksek bulunmuştur.

Tablo IV. Hasta ve kontrol gruplarında aterosklerotik risk belirleyicileri

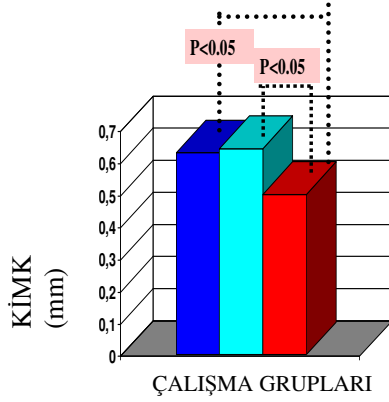
	KBY (n=17)	TRANSPLANT (n=20)	KONTROL (n=16)	P	**
ADMA (µmol/l)	1,96±0,8	1,43±0,6	1,21±0,2	<u><0,05</u>	1-2, 1-3
Homosistein (µmol/l) (N: 5.5-17)	17,02±7,0	15,00±7,6	6,61±1,4	<u><0,05</u>	1-3, 2-3
Hs-CRP (mg/dl) (N: 0-0.3)	0,87±1,1	0,61±1,1	0,10±0,1	<u><0,05</u>	1-3
Ferritin (ng/ml) (N: 7-140)	278,01±354,3	183,25±452,5	24,90±26,9	<u><0,05</u>	1-3, 1-2, 2-3
Trigliserid (mg/dl) (N: 31-163)	178,76±156,2	122,85±47,4	84,93±42,2	<u><0,05</u>	1-3, 2-3
Kolesterol (mg/dl) (N: 110-200)	197,71±78,3	162,3±33,4	149,19±18,6	>0,05	
HDL (mg/dl) (N: 35-85)	55,71±34,5	49,45±14,2	49,00±9,1	>0,05	
LDL (mg/dl) (N: 50-170)	93,09±34,2	89,20±25,6	82,44±11,6	>0,05	
VLDL (mg/dl) (N:10-40)	31,19±17,4	24,60±9,3	17,75±8,1	<u><0,05</u>	1-3, 2-3
Lipoprotein(a) (mg/dl) (N: 0-30)	37,8±32,4	30,05±26,0	18,54±13,1	>0,05	
Apo B (mg/dl) (N: 56-161)	88,49±19,3	79,04±37,3	68,43±13,6	<u><0,05</u>	1-3
Albumin (g/dl) (N: 3-5.5)	3,99±0,7	4,56±0,3	4,96±0,6	<u><0,05</u>	1-2, 1-3, 2-3
Parathormon (pg/ml) (N: 12-65)	373,67±475,9	128,67±210,9	33,94±13,5	<u><0,05</u>	1-2, 1-3
Ürik asit (mg/dl) (N: 3-7)	5,56±1,3	5,32±1,8	4,46±5,3	<u><0,05</u>	1-3,2-3
Kreatinin (mg/dl) (N: 0.3-1)	4,64±2,8	1,08±0,3	0,56±0,9	<u><0,05</u>	1-2, 1-3, 2-3
GFR (ml/dk/1.73m ²)	27,14±22,6	79,01±16,8	146,45±23,4	<u><0,05</u>	1-2, 1-3, 2-3
Hemoglobin (gr/dl)	10,57±2,0	11,87±2,4	13,34±0,8	<u><0,05</u>	1-3

** 1.KBY grubu, 2. transplantasyon grubu , 3. kontrol grubu

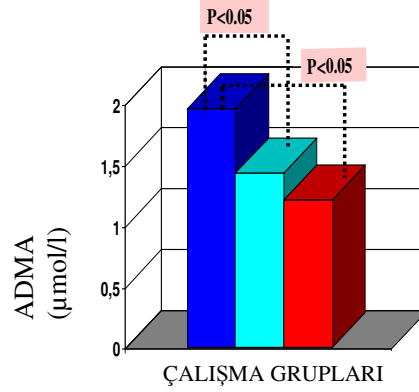
Tablo V. Hasta ve kontrol gruplarında KİMK ölçümleri

Çalışma grupları (n=53)	KİMK ortalama $\pm$ standart sapma değeri(mm)	<i>P</i>	*
KBY (n=17)	0,629 $\pm$ 0,1	<u><i>P=0,001</i></u>	1-3 2-3
Transplantasyon (n=20)	0,642 $\pm$ 0,1		
Kontrol (n=16)	0,500 $\pm$ 0,1		

* 1.KBY grubu, 2. transplantasyon grubu , 3. kontrol grubu

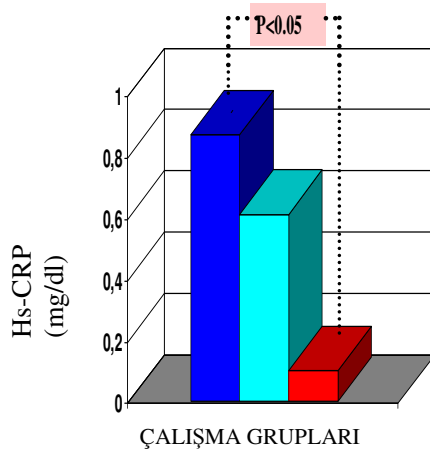


Şekil 2. Çalışma gruplarında KİMİK ortalama değerleri

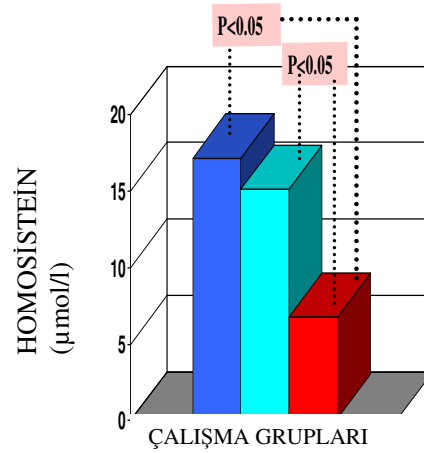


Şekil 3. Çalışma gruplarında ADMA ortalama değerleri

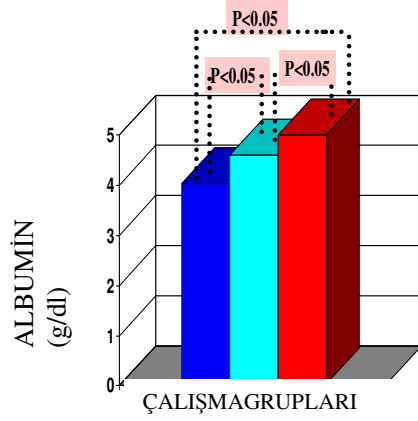
■ KBY
■ Transplantasyon
■ Kontrol



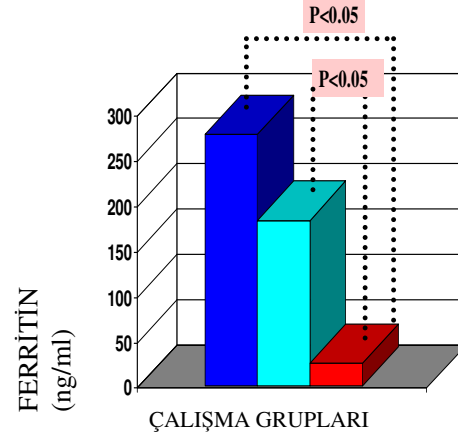
Şekil 4. Çalışma gruplarında Hs-CRP ortalama değerleri



Şekil 5. Çalışma gruplarında homosistein ortalama değerleri

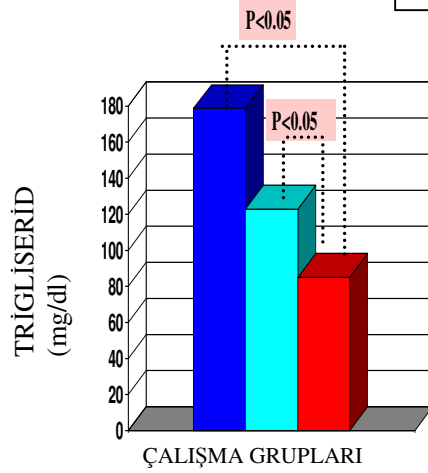


Şekil 6. Çalışma gruplarında albumin ortalama değerleri

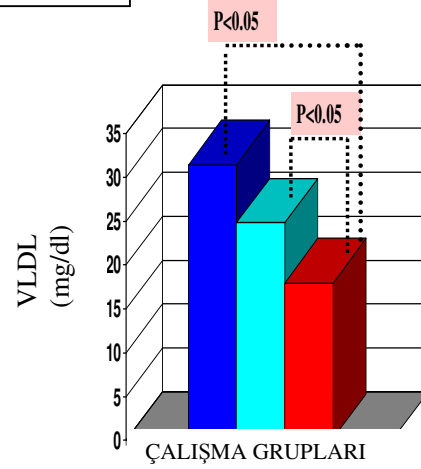


Şekil 7. Çalışma gruplarında ferritin ortalama değerleri

■ KBY
■ Transplantasyon
■ Kontrol

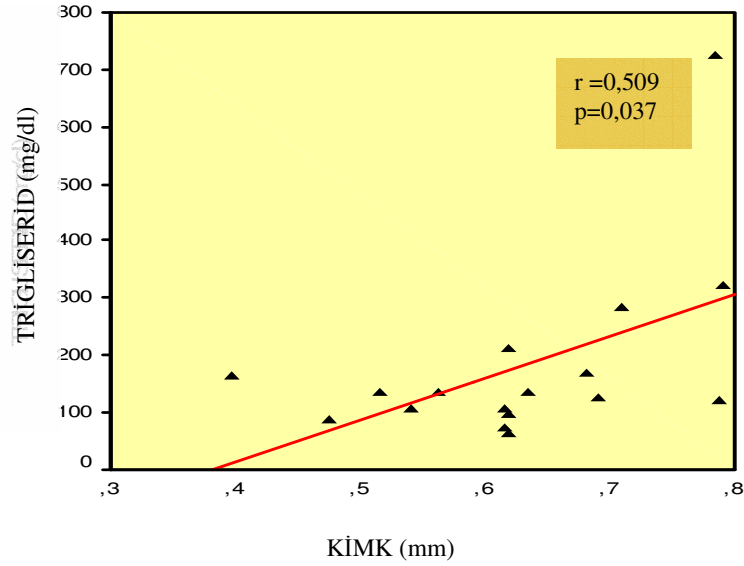


Şekil 8. Çalışma gruplarında trigliserid ortalama değerleri

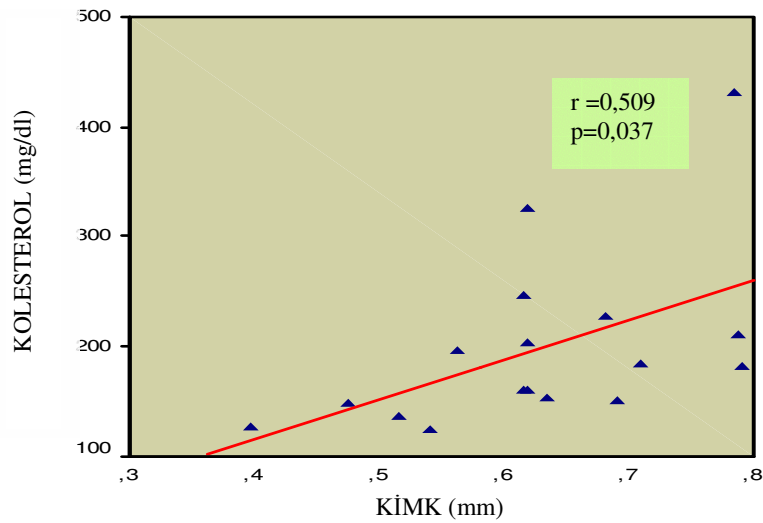


Şekil 9. Çalışma gruplarında VLDL ortalama değerleri

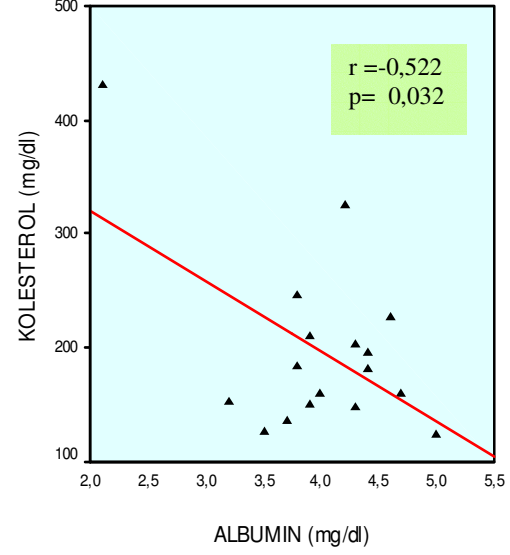
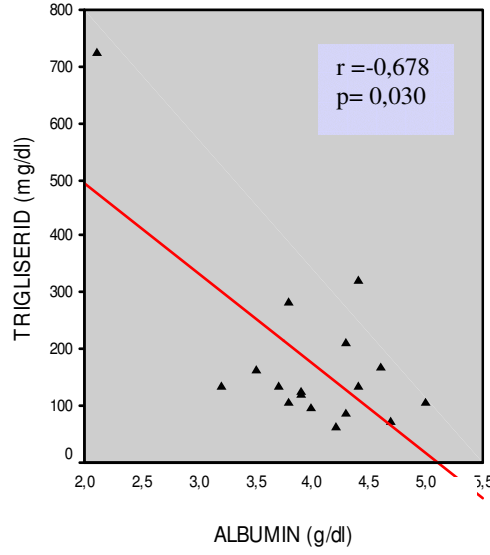
Kronik böbrek yetmezliği hastalarında trigliserid ve kolesterol ile KİMK arasında pozitif (sırasıyla $r=0,509$, $p=0,037$; $r=0,509$ $p=0,037$) ; albumin ile negatif ilişki (sırasıyla $r=-0,678$ $p=0,030$; $r=-0,522$ $p=0,032$ bulunmuştur (Şekil 10-13)



Şekil 10. KBY hastalarında KİMK ve trigliserid ilişkisi



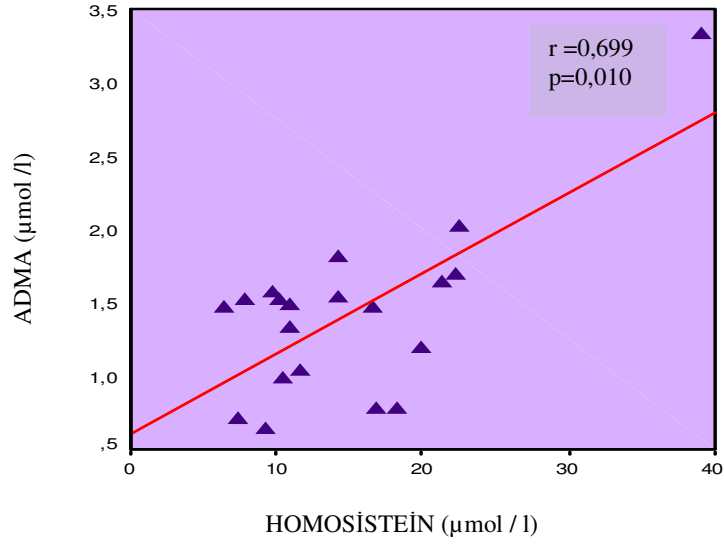
Şekil 11. KBY hastalarında KİMK ve kolesterol ilişkisi



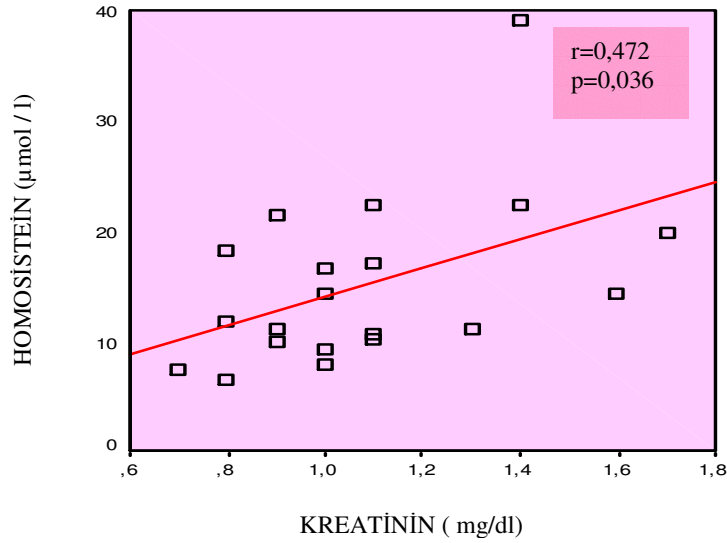
Şekil 12. KBY hastalarında albumin ve trigliserid ilişkisi

Şekil 13. KBY hastalarında albumin ve kolesterol ilişkisi

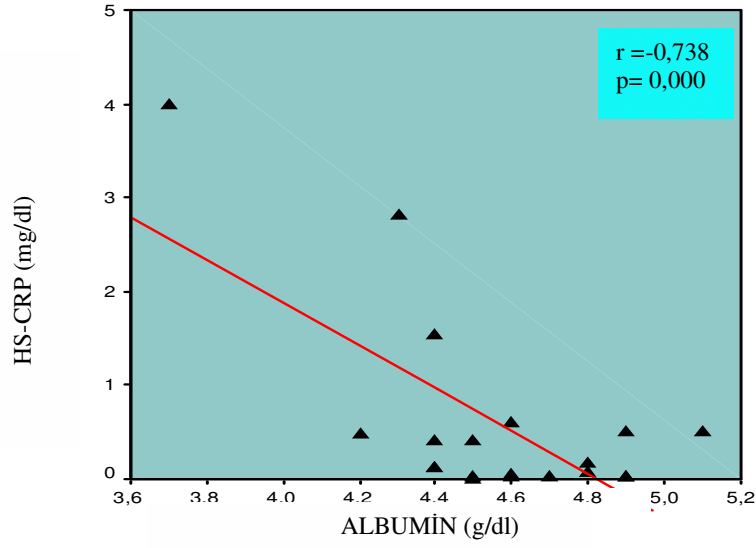
Transplantasyon grubunda homosistein ile ADMA ve kreatinin arasında pozitif ilişki (sırasıyla $r = 0,699$, $p = 0,010$ ve $r = 0,472$, $p = 0,036$) saptanmıştır. Albumin ile Hs-CRP ve ferritin arasında negatif ilişki (sırasıyla $r = -0,738$, $p = 0,000$ ve $r = -0,737$, $p = 0,000$) ayrıca HDL ile ürik asit arasında negatif ilişki bulunmuştur ($r = -0,458$, $p = 0,042$) (**Şekil 14-18**).



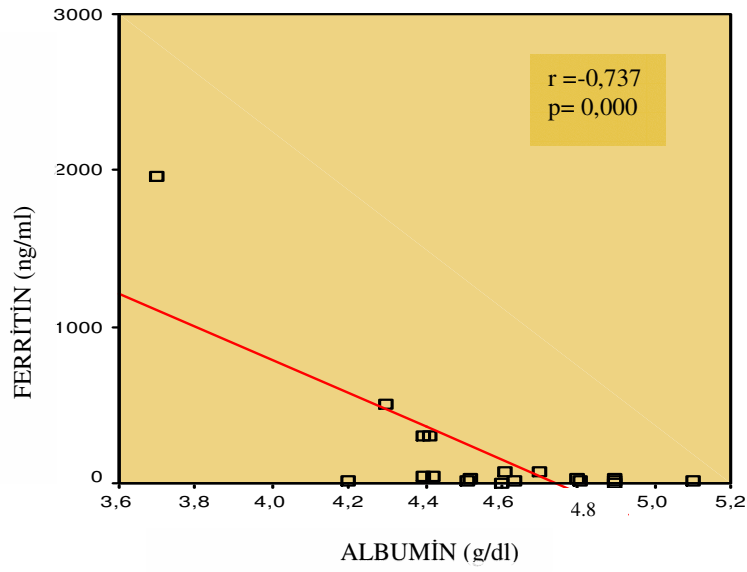
Şekil 14. Transplantasyon grubunda ADMA ve homosistein ilişkisi



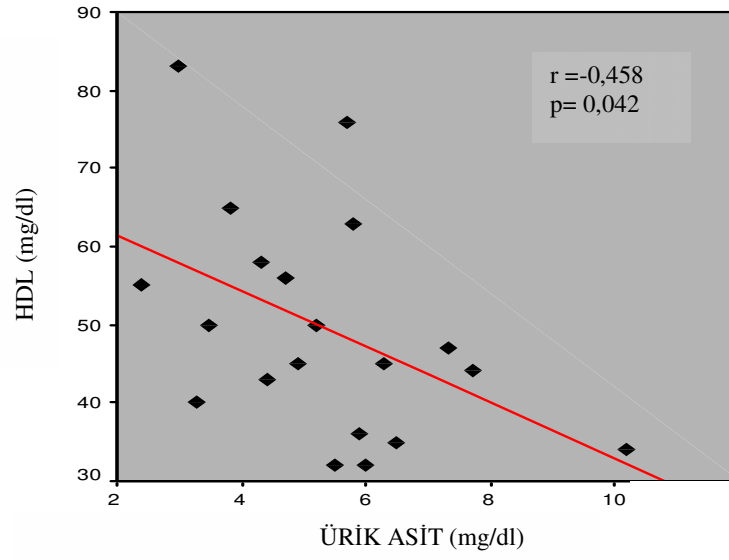
Şekil 15. Transplantasyon grubunda homosistein ve kreatinin ilişkisi



Şekil 16. Transplantasyon grubunda Hs-CRP ve albumin ilişkisi



Şekil 17. Transplantasyon grubunda ferritin ve albumin ilişkisi



Şekil 18. Transplantasyon grubunda HDL ve ürik asit ilişkisi

TARTIŞMA

Kardiyovasküler mortalitenin en sık nedeni olan ateroskleroz konusundaki çalışmalar 50 yılı aşkın süredir devam etmektedir. Günümüzde aterosklerozun çocukluk çağında başlayan bir süreç olduğu gösterilmiştir (95). Çocuk ve yetişkin KBY hastalarının mortalitesinde kardiyovasküler nedenlerin ilk sırada olduğu belirtilmiştir (9, 29, 38). KBY olan hastalarda daha önceden bilinen aterosklerotik risk faktörlerinin yanı sıra son yıllarda yeni tanımlanan risk faktörleri de araştırılmaya başlanmıştır (39, 61, 62, 84).

Obezite, yaş ve cinsiyetin aterosklerozu etkileyen faktörler olduğu bilinmektedir (98). Bu nedenle bu çalışmada diğer aterosklerotik faktörleri değerlendirirken tüm gruplarda yaş, cinsiyet ve VKİ açısından anlamlı fark olmamasına dikkat edilmiştir.

KBY hastalarında aterosklerozda hipertansiyon önemli bir etiyolojik nedendir. Böbrek hasarı sonucunda, vücutta sodyum miktarının ve buna bağlı olarak da plazma hacminin artmasına, renin angiotensin aksının ve sempatik sinir sisteminin aşırı duyarlılığına, dolaşımda bulunan endojen vazoaaktif maddelerin birikimine bağlı olarak hipertansiyon gelişmektedir. Hipertansiyon, böbrek hasarını daha da artırarak bir kısır döngünün oluşmasına yol açmaktadır (9). Kan basıncı değerlerinin KBY olan hastalarda sağlıklı kişilere göre yüksek olduğu bilinmektedir. Bunda renal faktörlerin yanı sıra KBY nedeniyle gelişen kardiyak bozuklukların da etkili olabileceği düşünülmektedir (9, 25). Bu çalışmada kan basıncı değerleri KBY hastaları ve renal transplantasyon alıcılarında kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak sadece diastolik kan basınçları açısından anlamlı ölçüde yükseklik bulunmuştur. Bu durum KBY ve transplantasyon gruplarında antihipertansif tedavi ile kan basıncı kontrolünün kısmen sağlandığını göstermektedir. Bu sonuç, sistolik kan basıncının, diyastolik kan basıncına

göre kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde ve mortalitede daha etkin olması (68) nedeniyle önemlidir.

Son yıllarda KBY hastalarında ADMA, Hs-CRP, homosistein düzeyleri ile KİMK ölçümünün ateroskleroz için erken belirleyici olabileceği yönünde çalışmalar vardır (39, 61, 62, 84).

Aterosklerotik hastalıklarda ADMA'nın nitrik oksit (NO) bağımlı vazodilatasyonu azaltması nedeniyle erken risk belirleyicisi olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (112). Ayrıca ADMA, aterogenezi monositlerin endotele adhezyonunu, proinflatuar ve kemotaktik faktörlerin salınımını ve oksidatif LDL'nin makrofajlarda birikmesini de sağlar (12, 17, 48, 93). Kronik böbrek yetmezliği hastalarında yapılmış birçok çalışmada özellikle azalmış renal ekskresyon ve azalmış enzimatik degradasyon sonucunda **ADMA** düzeyinin sağlıklı kişilere oranla yüksek olduğu ve aterosklerozda önemli bir neden olduğu vurgulanmıştır (84, 111). Bu çalışmada ADMA, KBY grubunda transplantasyon ve kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Benzer şekilde ADMA, transplantasyon hastalarında da kontrol grubuna göre yüksek olmakla beraber istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde fark bulunmadı. Bu veriler KBY olan çocuk hastalarda yapılan başarılı renal transplantasyonla ADMA düzeyindeki azalma ile kardiyovasküler morbidite ve mortalitede azalma olabileceğini düşündürmektedir. Ancak geniş sayıda olgulardan oluşan çalışmalarla bu verilerin desteklenmesi gerekir.

Yetişkin ve çocuk KBY hastalarında homosistein düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu (15, 52, 61) ve yetişkinlerde yapılan renal transplantasyon sonrasında homosistein düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (15). Bu çalışmada da homosistein düzeyleri çocuk KBY hastalarında ve transplant alıcılarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. KBY hastalarında transplantasyon grubuna göre değerler

yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Böbrek yetmezliğinde hiperhomosisteinemi için temel mekanizmanın defektif homosistein remetilasyonunu ve transmetilasyonu olduğu düşünülmekle birlikte azalmış renal fonksiyonlar da etkili olabilmektedir. Serum vitamin B₆, B₁₂ ve folat konsantrasyonlarının azalması da neden olabilir (27, 31). Bu bakımdan homosisteinin yanı sıra bu vitaminlerin düzeylerine de bakılması ileride geliştirilecek tedavi yöntemleri açısından yararlı olabilir. Bu çalışmada transplantasyon hastalarında homosistein düzeyi ile kreatinin arasında pozitif ilişki saptanması da azalmış renal fonksiyonlar ile homosistein arasında güçlü bir ilişki olabileceğini desteklemektedir. Ayrıca transplant hastalarında, iki ayrı aterosklerotik risk faktörü olan homosistein ve ADMA düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğu bulunmuştur.

C-reaktif protein, kardiyovasküler hastalıklarda ve KBY’de morbidite ve mortalitede bağımsız bir belirleyici olarak kabul edilmektedir (49). Bununla birlikte CRP ölçümlerinin yapılan çalışmalar sonucunda kardiyovasküler hastalık riskini yansıtmakta yetersiz olduğu özellikle aterosklerotik olaylarda (miyokard infarktüsü, inme, vasküler hastalıklar) Hs-CRP düzeyinin belirlenmesinin daha duyarlı bir yöntem olduğu belirtilmiştir (86). Kronik böbrek yetmezliği olan ve renal replasman tedavisi altındaki yetişkin ve çocuk hastalarda CRP, sağlıklı çocuklara göre yüksek bulunmaktadır (4, 16, 22, 70). Bu çalışmada ise Hs-CRP düzeyleri KBY grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Transplant hastalarında düzeyler KBY grubuna göre daha düşük, kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır. Oh ve ark da yaşları (70), 19-39 arasında olan KBY ve transplant hastalarında CRP düzeyinin sağlıklı olgulara göre daha yüksek olduğunu, transplant alıcılarındaki düzeylerin KBY olanlara göre anlamlı oranda düşük olduğunu göstermişlerdir. Ancak bu konuda çocuk

hastalarda Hs-CRP ile yapılan çalışmaya rastlanmamıştır. Yine bu çalışmada elde edilen verilerin geniş serilerde desteklenmesi gerekmektedir.

İntima media kalınlığı, intima ve media kompleksini yani endotel hücrelerini, bağ dokusunu, düz kas hücrelerini ve plak oluşumunda rol oynayan lipid yoğunluğunu gösterir. Karotid arterdeki ölçümler aterosklerozun erken belirleyicisi olarak kullanılmaktadır (39). Yetişkinlerde veya çocuk hastalarda yapılan çalışmalarda KBY ve transplantasyon hastalarında (11, 54, 63, 70, 79, 80, 81, 89) KİMK'nın sağlıklı olgulara göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada KİMK, KBY ve transplantasyon gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunurken, KBY ve transplantasyon grupları arasında anlamlı derecede fark bulunmamıştır. Verilerimize benzer şekilde yetişkin KBY hastalarıyla renal transplant hastaları karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda da değerler KBY hastalarında daha yüksek olmakla birlikte anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır (79, 80).

Albumin negatif inflamasyon belirleyicisidir. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda serum albumin düzeyi düşmektedir ve albumin düzeyindeki bu azalmanın önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu bilinmektedir (67, 77). KBY hastalarında düşük serum albumin seviyeleri ile ateroskleroz arasında güçlü pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir (7). Albümin düzeylerindeki düşme ile kardiyovasküler mortalitedeki artış arasındaki ilişkinin açıklanmasında; albüminin inflamasyon ve infeksiyon varlığı ile güçlü ilişkisi (67), fibrinoliz ve hemostaz faktörleriyle ilişkisi (5, 67), trombosit agregasyonu ile olası ilişkisi (20, 67), altta yatan hastalıklara bağlı olarak artmış damar geçirgenliğinin bir belirteci oluşu (42), beslenme durumu ile ilişkisi (77) ve önemli bir antioksidan oluşu (33) sayılabilir. Bu çalışmada da albumin düzeyleri kontrol grubunda KBY ve transplant grubuna göre ve ayrıca transplant grubunda KBY grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek

bulunmuştur. Bu veriler renal transplantasyonla üreminin düzeltilmesiyle birlikte artan albumin düzeyinin, ateroskleroz riskini azaltacağını düşündürmektedir.

Transplantasyon hastalarında albumin ile ferritin ve Hs-CRP düzeyleri arasında negatif ilişki saptanmıştır. Bu beklenen bir sonuçtur. Ferritin ve Hs-CRP pozitif inflamasyon belirleyicileridir ve inflamasyonda düzeylerinin yükseldiği bilinmektedir (16), albumin ise negatif inflamasyon belirleyicisi olup inflamasyonda düzeyi azalmaktadır (67).

Üremide dislipidemi önemli bir aterosklerotik faktördür. Böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde lipid ve apolipoprotein düzeylerinde artışın ortaya çıktığı, böbrek fonksiyon bozukluğu ilerledikçe giderek şiddetlendiği bilinmektedir (31, 90). Bu çalışmada da trigliserid, VLDL düzeyleri KBY ve transplantasyon hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunurken apo B yalnızca KBY hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Lipid düzeyleri açısından KBY ve transplant grupları arasında anlamlı derecede fark bulunmamıştır. Antilipid tedavi alan 3 renal transplant alıcısı hariç tutulduğunda da sonuçlar benzer bulundu. LDL, total kolesterol, lipoprotein (a) açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Özetle; KBY olan çocuk hastalarda aterosklerotik risk faktörlerinden ADMA, homosistein, Hs-CRP, KİMK sağlıklı olgulara göre yüksek bulunmuş, transplant hastalarında da bu faktörlerin düzeyinde azalma olmakla beraber KBY ve transplant grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Aterosklerotik faktörlerden ADMA, ferritin ve albumin düzeylerinin, renal transplant hastalarında KBY hastalarına göre anlamlı derecede düşük olması, çocuk hastalarda yapılacak başarılı renal transplantasyonun sonucu bu risk faktörlerindeki olumlu değişiklikler nedeniyle ateroskleroza azaltacağını düşündürmektedir. Ancak bu sonuçlar çocuk hastalarda yapılacak geniş çalışmalarla desteklenmelidir.

SONUÇLAR

1. Gruplar arasında sistolik kan basınçları açısından anlamlı fark yokken diastolik kan basınçları, transplantasyon ve KBY grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur.

2. KBY hastalarında;

- a) *ADMA*, *homosistein*, *Hs-CRP*, *KİMK* kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.
- b) Ferritin, trigliserid, VLDL, apolipoprotein B düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken, albumin düzeyinde anlamlı derecede düşüklük bulunmuştur.
- c) Kolesterol ve trigliseridin; *KİMK* ile pozitif; albumin ile negatif ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

3. Renal transplantasyon alıcılarında;

- a) *KİMK* ve *homosistein* düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.
- b) VLDL ve trigliserid düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek, albumin düzeyi ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.
- c) Homosistein düzeyi ile *ADMA* ve kreatinin düzeyleri arasında pozitif ilişki saptanmıştır.
- d) *Hs-CRP* ve ferritin düzeylerinin; albumin ile negatif ilişkili olduğu saptanmıştır.
- e) HDL ile ürik asit arasında negatif ilişki olduğu bulunmuştur.

4. Renal transplant alıcılarında KBY hastalarına göre *ADMA* ve ferritin düzeyinde anlamlı derecede azalma varken, albumin düzeyinde ise anlamlı derecede artış bulunmuştur.

ÖZET

Üremik çocuk hastalarda, kardiyovasküler nedenlerin önemli oranda mortaliteye etkisi olduğu bilinmektedir ve bu nedenler arasında ateroskleroz ilk sırada yer almaktadır (18). Ateroskleroz konusunda birçok çalışma damar duvarında oluşan değişikliklerin çocukluk ve adolesan döneminden itibaren tespit edilebileceğini göstermektedir (10, 87). Çocuk KBY hastalarında ateroskleroza bağlı kardiyovasküler riskin, başarılı renal transplantasyonla azaldığı ancak sağlıklı çocuklara göre daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (23, 72). Aterosklerozda yıllardır bilinen risk faktörlerine ek olarak plazma homosistein , ADMA, Hs-CRP düzeyi ve KİMK gibi faktörlerin de etkili olduğu ve KBY hastalarında kardiyovasküler mortalitede rol oynadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (39, 61, 62, 84).

Bu faktörler KBY, renal transplantasyon hastalarında çalışılmış ve sağlıklı olgularla karşılaştırılmıştır. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında ADMA, homosistein, Hs-CRP, ferritin, trigliserid, VLDL, apolipoprotein B ve KİMK değerleri kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek iken, albumin anlamlı ölçüde düşük tespit edilmiştir. Benzer şekilde transplantasyon hastalarında homosistein, VLDL, trigliserid ve KİMK düzeyleri anlamlı ölçüde yüksek iken albumin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Renal transplantasyon hastalarında, KBY hastalarına göre ADMA ve ferritin düzeyinde düşüş varken albumin düzeyinde ise yükseklik saptanmıştır. KBY hastalarında trigliserid, kolesterol ile KİMK arasında pozitif ve albumin ile negatif ilişki bulunmuştur. Transplantasyon grubunda homosistein ile ADMA ve kreatinin arasında pozitif ilişki, Hs-CRP ve ferritin ile albumin arasında ayrıca HDL ile ürik asit arasında negatif ilişki bulunmuştur.

Sonuç olarak bu çalışma ile çocuk KBY hastalarında aterosklerozun erken teşhisinde ele aldığımız risk faktörlerinin düzeylerinin başarılı renal transplantasyonla azalmasıyla aterosklerozun, dolayısıyla kardiyovasküler morbiditenin azalacağı, özellikle ADMA, ferritin ve albumin değerlerinin aterosklerozun izlenmesinde önemli olabileceği düşünülmüştür.

SUMMARY

Cardiovascular reasons have important effect on the mortality of uremic children (18). Homocysteine, asymmetric dimethylarginin (ADMA), high sensitive C-reactive protein (Hs-CRP) and carotid artery intima media thickness (CIMT) are newly defined atherosclerotic risk factors for normal population and also uremic subjects (39, 61, 62, 84).

In this study homocysteine, ADMA, Hs-CRP and CIMT were studied in pediatric chronic renal failure (CRF) patients as well as in renal transplantation recipients and compared with healthy cases. The levels of ADMA, homocysteine, Hs-CRP, ferritin, triglyceride, VLDL, apolipoprotein B and CIMT were found to be significantly higher while albumin was found to be significantly lower in CRF patients compared to the healthy cases. Similarly, CIMT, homocysteine, VLDL and triglyceride were significantly higher in transplantation recipients, while albumin was significantly lower compared to healthy cases. There were a decrease in the levels of ADMA, ferritin and an increase in the level of albumin in renal transplantation recipients compared to the CRF patients. There were positive correlations between triglyceride, cholesterol and CIMT, while negative correlations triglyceride, cholesterol and albumin in CRF patients. In the transplantation group, there were positive correlations between homocysteine and ADMA; homocysteine and creatinine; negative correlations between Hs-CRP, ferritin and albumin as well as HDL and uric acid.

In conclusion, we suggest that cardiovascular morbidity will decrease by reducing the levels of these risk factors after succesful renal transplantation. ADMA and albumin levels will be surrogate markers for atherosclerosis in risk groups.

KAYNAKLAR

1. Achan V, Broadhead M, Malaki M, Whitley G, Leiper J, MacAllister R, Vallance P. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 1455-1459
2. Arici M, Walls J. End stage renal disease, atherosclerosis and cardiovascular mortality: Is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int.* 2001; 59: 407-414
3. Arnadottir M, Berg AL, Hegbrant J, Hultberg B. Influence of hemodialysis on plasma total homocystein concentration. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14: 142-146
4. Bakkaloglu SA, Buyan N, Funahashi T, Pasaoglu H, Elhan AH, Hasanoglu E, Soylemezoglu O. Adiponectin levels and atherosclerotic risk factors in pediatric chronic peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2005; 25: 357-361.
5. Barradas MA, Mikhailidis DP, Phillips AN, Shaper AG. Albumin, haemostasis and cardiovascular disease. *Fibrinolysis* 1991; 5: 131
6. Barth JD. An update on carotid ultrasound measurement of intima-media thickness. *Am J Cardiol.* 2002; 89 : 32B- 39B.
7. Beddhu S, Kaysen GA, Yan G, Sarnak M, Agodoa L, Ornt D, Cheung AK (HEMO Study group). Association of serum albumin and atherosclerosis in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40: 721–727
8. Bełtowski J, Kedra A. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a target for pharmacotherapy. *Pharmacol Rep.* 2006; 58: 159-178.

9. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetieere P, Guize L. Pulse pressure: A predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension*. 1997; 30: 1410-1415
10. Bierman EL, Atherosclerosis and other forms of arteriosclerosis. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL(eds) In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Thirteenth Edition. 1994. PP: 1106-1116
11. Bilginer Y, Ozaltin F, Basaran C, Aki TF, Karabulut E, Duzova A, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S, Bakkaloglu M, Bakkaloglu A. Carotid intima-media thickness in children and young adults with renal transplant: Internal carotid artery vs. common carotid artery. *Pediatr Transplant*. 2007; 11: 888-894.
12. Boger RH, Bode-Boger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, Blaschke TF, Cooke JP. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A novel risk factor for endothelial dysfunction: Its role in hypercholesterolemia. *Circulation*. 1998; 98: 1842-1847
13. Boger RH, Bode-Boger SM, Thiele W, Junker W, Alexander K, Frolich JC. Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation*. 1997; 95: 2068-2074
14. Boger RH, Bode-Boger SM, Tsao PS, Lin PS, Chan JR, Cooke JP: An endogenous inhibitor of nitric oxide synthase regulates endothelial adhesiveness for monocytes. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 2287-2295
15. Bostom AG, Shemin D, Gohh R.Y. Treatment of mild hyperhomocystenemia in renal transplant recipients versus hemodialysis patients. *Transplantation*. 2000; 69: 2128-2131

16. Cengiz N, Baskin E, Agras PI, Sezgin N, Saatci U. Relationship between chronic inflammation and cardiovascular risk factors in children on maintenance hemodialysis. *Transplant Proc.* 2005; 37: 2915-2917.
17. Chan JR, Boger RH, Bode-Boger SM, Tangphao O, Tsao PS, Blaschke TF, Cooke JP: Asymmetric dimethylarginine increases mononuclear cell adhesiveness in hypercholesterolemic humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20(4): 1040-6
18. Chavers BM, Li S, Collins AJ, Herzog CA. Cardiovascular disease in pediatric chronic dialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 62: 648-53
19. Courtney AE, Maxwell AP, Fogarty DG. Using estimated glomerular filtration rate (eGFR) to help manage patients with chronic kidney disease. *Ulster Med J.* 2007; 76: 154-156
20. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein (a) and coronary heart disease : Metaanalysis of prospective studies. *Circulation.* 2000; 102: 1082-1085
21. Doweiko JP, Bistrain BR. The effect of glycosylated albumin on platelet aggregation. *J Parenter Enteral Nutr* 1994; 18: 516-520.
22. Drexler H, Zeiher AM, Meinzer K, Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine. *Lancet.* 1991; 338: 1546-1550
23. Ece A, Gürkan F, Kervancioğlu M, Kocamaz H, Güneş A, Atamer Y, Selek S. Oxidative stress, inflammation and early cardiovascular damage in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21: 545-552.
24. Ehrich JH, Loirat C, Brunner FP, Geerlings W, Landais P, Mallick NP, Margreiter R, Raine AE, Selwood NH, Tufveson G. Report on management of renal failure in children in Europe, XXII, *Nephrol Dial Transplant.* 1991; 7: 36–48

25. Faruqi RM, Dicorleto PE. Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. *Br Heart J.* 1993; 69: 19-29
26. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PM. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end stage renal disease. *Kidney Int.* 1996; 49:1379-1386
27. Futterman LG, Lemberg L. High-sensitivity C-reactive protein is the most effective prognostic measurement of acute coronary events. *Am J Crit Care.* 2002; 11: 482-486
28. Gonin JM. Folic acid supplementation to prevent adverse events in individuals with chronic renal disease and end stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005; 14: 277-281
29. Graham I. Homocystein in health and disease. *Ann Intern Med.* 1999; 131: 387-388
30. Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M, Hutten J, Lilien MR, Van De Kar NJ, Wolff ED, Davin JC, Heymans HS. Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children: A Dutch cohort study. *Kidney Int.* 2002; 61: 621-629
31. Grutzmacher P, Marz W, Pescheke B. Lipoproteins and apolipoproteins during the progression of chronic renal failure. *Nephron.* 1998; 50: 103-111
32. Guldener CV, Stam F, Stehouwer CDA. Homocysteine metabolism in renal failure. *Kidney Int.* 2001; 78: 234-237
33. Gunnell J, Yeun JY, Depner TA, Kaysen GA. Acute phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33: 63-72
34. Halliwell B. Albumin an important extracellular antioxidant? *Biochem Pharmacol.* 1988; 37: 569-571.

35. Hand MF, Haynes WG, Webb DJ. Hemodialysis and L-arginine, but not D-arginine, correct renal failure-associated endothelial dysfunction. *Kidney Int.* 1998; 53: 1068-1077
36. Hankey J, Eikelboom JW. Homocystein and vascular disease. *Lancet.* 1999; 354: 407-413
37. Hasanoğlu A, Biberoğlu G, Ören AC, Okur İ, Eminoğlu FT. Hiperkolesterolemik çocuklarda asimetrik dimetilarjinin, homosistein ve nitrik oksit düzeyleri. 51.Türkiye Milli Pediatri Kongresi 2007. Bildiri No: 172
38. Herbelin A, Urena P, Nguyen AT, Zingraff J, Descamps-Latscha B. Elevated circulating levels of interleukin-6 in patients with chronic renal failure. *Kidney Int.* 1991; 39: 954-960
39. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med.* 1998; 339: 799-805
40. Horl W. Atherosclerosis and uremia: Significance of non-traditional risk factors. *Wien Klin Wochenschr.* 2003; 115: 220-234
41. Jacobson MW. Hyperhomocystenemia as a risk factor for deep-vein trombosis. *The N Engl J Med.* 1996; 335: 975
42. Jensen JS. Renal and systemic transvascular albumin leakage in severe atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15: 1324-1329.
43. Kanani PM, Sinkey CA, Browning RL, Allaman M, Knapp HR, Haynes WG. Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocyst(e)inemia in humans. *Circulation.* 1999; 100: 1161-1168

44. Kari JA, Donald AE, Vallance DT, Bruckdorfer KR, Leone A, Mullen MJ, Bunce T, Dorado B, Deanfield JE, Rees L. Physiology and biochemistry of endothelial function in children with chronic renal failure. *Kidney Int.* 1997; 52: 468-472
45. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm R Jr, Levin A, Masri B, Parekh R, Wanner C, Wheeler DC, Wilson PW. 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.* 2000; 4 :13–53
46. Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T, Kawasaki K, Emoto M, Shoji T, Tabata T, Inoue T, Morii H. High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia . *Kidney Int.* 1995; 48: 820-826
47. Kaysen GA, Stevenson FT, Depner TA. Determinants of albumin concentration in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1997; 29: 658-668
48. Kiechl S, Willeit J, Egger G, Poewe W, Oberhollenzer F. Body iron stores and the risk of carotid atherosclerosis: Prospective results from the Bruneck study. *Circulation.* 1997; 96: 3300–3307
49. Kielstein JT, Frolich JC, Haller H, Fliser D. ADMA (asymmetric dimethylarginine): An atherosclerotic disease mediating agent in patients with renal disease? *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: 1742-1745
50. Kimoto M, Whitley GS, Tsuji H, Ogawa T. Detection of NG, NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase in human tissues using a monoclonal antibody. *J Biochem.* 1995; 117: 237-238

51. Koenig J, Wanner C. C-reactive protein and coronary artery disease –What is the link? *Nephrol Dial. Transplant.* 1999; 14: 2798-2800
52. Krzanowski M, Stompor T, Kusnierz-Cabala B, Ignacak E, Sulowicz W, Naskalski JW. Analysis of selected inflammatory markers in patients with stable renal graft (RTx) 36 months after transplantation. *Przegl Lek.* 2006; 63: 597-601
53. Lilien M, Duran M, Hoeck KV, Poll-The BT, Schroder C. Hyperhomocyst(e)inemia in children with renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14: 366-368
54. Lilien MR, Stroes ES, Op't Roodt J, de Jongh S, Schroder CH, Koomans HA. Vascular function in children after renal transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41: 684-691
55. Litwin M, Wuhl E, Jourdan C, Trelewicz J, Niemirska A, Fahr K, Jobs K, Grenda R, Wawer ZT, Rajszyś P, Troger J, Mehls O, Schaefer F. Altered morphologic properties of large arteries in children with chronic renal failure and after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 1494–1500
56. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Pannier B, Safar ME, Day M, Metivier F. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1996; 50: 600-608
57. MacAllister RJ, Fickling SA, Whitley GS, Vallance P. Metabolism of methylarginines by human vasculature; implications for the regulation of nitric oxide synthesis. *Br J Pharmacol.* 1994; 112: 43-48.
58. Mänttari M, Manninen V, Huttunen JK, Palosuo T, Ehnholm C, Heinonen OP, Frick MH. Serum ferritin and ceruloplasmin as coronary risk factors. *Eur. Heart J.* 1994; 15: 1599-603.

59. Massy ZA, Ceballos I, Chadeaux-Latscha B, Nguyen-Khao T, Descamps-Latscha B, Driieke T, Jungers P. Homocysteine, oxidative stress and endothelium function in uremic patients. *Kidney Int.* 2001; 78: 243-245
60. Mayet J. Is carotid artery intima-media thickening a reliable marker of early atherosclerosis? *J Cardiovasc Risk.* 2002; 9: 77- 81.
61. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: Implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol.* 1969; 56: 111–128
62. Merouani A, Lambert M, Delvin EE, Genest J Jr, Robitaille P, Rozen R. Plasma homocysteine concentration in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 2001; 16: 805–811
63. Mitsnefes M, Ho PL, McEnery PT. Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children: A Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 2618–2622
64. Mitsnefes MM, Kimball TR, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, Daniels SR. Abnormal carotid artery structure and function in children and adolescents with successful renal transplantation. *Circulation.* 2004; 110: 97-101
65. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: A novel marker of atherosclerosis. *J Cardiol.* 1999; 33: 105-106
66. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: A novel marker of atherosclerosis. *Circulation.* 1999; 99: 1141-1146

67. Moustapha A, Naso A, Nahlawi M, Gupta A, Arheart KL, Jacobsen DW, Robinson K, Dennis VW. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 1998; 97: 138-141
68. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality. *JAMA*. 1982; 248:1465-77.
69. Nelson JJ, Liao D, Sharrett AR, Folsom AR, Chambless LE, Shahar E, Szklo M, Eckfeldt J, Heiss G. Serum albumin level as a predictor of incident coronary artery disease: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol*. 2000; 151: 468–470
70. Nijveldt RJ, Teerlink T, van Guldener C, Prins HA, van Lambalgen AA, Stehouwer CD, Rauwerda JA, van Leeuwen PA. Handling of asymmetrical dimethylarginine and symmetrical dimethylarginine by the rat kidney under basal conditions and during endotoxaemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18: 2542-50
71. Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, Mehls O, Schaefer F. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation*. 2002; 106: 100–105
72. Papayianni A, Alexopoulos E, Giamalis P, Gionanlis L, Belechri AM, Koukoudis P, Memmos D. Circulating levels of ICAM-1, VCAM-1, and MCP-1 are increased in haemodialysis patients: association with inflammation, dyslipidaemia, and vascular events. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17: 435-441
73. Parekh RS, Carroll CE, Wolfe RA, Port FK. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr*. 2002; 141: 191-197

74. Patzak A, Kleinmann F, Lai EY, Kupsch E, Skelweit A, Mrowka R. Nitric oxide counteracts angiotensin II induced contraction in efferent arterioles in mice. *Acta Physiol Scand.* 2004; 181: 439–444
75. Pennisi AJ, Heuser ET, Mickey MR, Lipsey A, Malekzadeh MH, Fine RN. Hyperlipidemia in pediatric hemodialysis and renal transplant patients. Associated with coronary artery disease. *Am J Dis Child.* 1976; 130: 957-961
76. Pereira BJ, Shapiro L, King AJ, Falagas ME, Strom JA, Dinarello CA. Plasma levels of IL-1 beta, TNF alpha and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1994; 45: 890-896
77. Personen E, Liuba P. Footprints of atherosclerotic coronary heart disease in children. *Rev Port Cardiol.* 2004; 23: 127-131
78. Phillips A, Shaper AG, Whincup PH. Association between serum albumin and mortality from cardiovascular disease, cancer, and other causes. *Lancet.* 1989; 2: 1434–1436
79. 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.
80. Posadzy-Malaczynska A, Kosch M, Hausberg M, Rahn KH, Malaczynski P, Gluszek J, Tykarski A. Large artery wall properties in dialyse and renal transplant patients with normal blood pressure. *Wiad Lek.* 2004; 57: 611-616
81. Posadzy-Malaczyńska A, Kosch M, Hausberg M, Rahn KH, Stanisic G, Malaczynski P, Gluszek J, Tykarski A. Arterial distensibility, intima media thickness and pulse wave velocity after renal transplantation and in dialysis normotensive patients. *Int Angiol.* 2005; 24: 89-94

82. Poyrazoğlu HM, Düsünsel R, Yıkılmaz A, Narin N, Anarat R, Gündüz Z, Coskun A, Baykan A, Öztürk A. Carotid artery thickness in children and young adults with end stage renal disease. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22: 109-116
83. Puddu P. Homocystein and risk for atherotrombotic events. *Cardiologica.* 1999; 44: 627-631
84. Raine AE, Margreiter R, Brunner FP, Ehrich JH, Geerlings W, Landais P, Loirat C, Mallick NP, Selwood NH, Tufveson G. Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991. *Nephrol Dial Transplant.* 1992; 7: 7-35.
85. Rattazzi M, Puato M, Faggini E, Bertipaglia B, Grego F, Pauletto P. New markers of accelerated atherosclerosis in end-stage renal disease. *Nephrol.* 2003; 16: 11-20
86. Refsum H, Helland S, Ueland PM. Radioenzymic determination of homocysteine in plasma and urine. *Clin Chem.* 1985; 31: 624-628
87. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation.* 2001; 103: 1813-1818
88. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis an update. *N Engl J Med.* 1986; 314: 488-500
89. Salonen JT , Hertkuala S, Yamamoto R. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet.* 1992; 339: 883-887
90. Saygılı A, Barutcu O, Cengiz N, Tarhan N, Pourbagher A, Niron E, Saatçi U. Carotid intima media thickness and left ventricular changes in children with end-stage renal disease. *Transplant Proc.* 2002; 34: 2073–2075
91. Sechi LA, Zingaro L, De Carli S. Increased serum lipoprotein(a) levels in patients with early renal failure. *Ann Intern Med.* 1998; 129: 457-461

92. Selhub J, D'Angelo A. Relationship between homocysteine and thrombotic disease. *Am J Med Sci.* 1998; 316: 129-41
93. Seshadri N, Robinson K. Homocysteine, B vitamins and coronary artery disease. *Med Clin North Am.* 2000; 84: 215–223
94. Smirnova IV, Kajstura M, Sawamura T, Goligorsky MS: Asymmetric dimethylarginine upregulates LOX-1 in activated macrophages: Role in foam cell formation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004; 287: 782-790
95. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalussy U, Wang T, Berglund L, Jøgestrand T. Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999; 55: 1899-1911
96. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE , Newman WP, Herderick EE, Cornhill JF. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: Implications for prevention from the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth study. *JAMA.* 1999; 281: 727–735
97. Sung KC, Kang JH, Shin HS. Relationship of cardiovascular risk factors and serum ferritin with C-reactive protein. *Arch Med Res.* 2007; 38: 121-125.
98. Surdacki A, Nowicki M, Sandmann J, Tsikas D, Boeger RH, Bode-Boeger SM, Kruszelnicka-Kwiatkowska O, Kokot F, Dubiel JS, Froelich JC. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 652-658
99. Tomson CRV. Cardiovascular disease in chronic renal failure. Johnson RJ, Feehally John(eds) In : *Comprehensive Clinical Nephrology*. 1st edition. 2000; 14.70.1-70.13

100. Townend J, Sullivan O, Wilde JT. Hyperhomocystenemia and vascular disease. *Blood Rev.* 1998 ;12: 23-34.
101. Tsikas D, Boger RH, Sandmann J, Bode-Boger SM, Frolich JC. Endogenous nitric oxide synthase inhibitors are responsible for the L-arginine paradox. *FEBS Lett.* 2000 28; 478: 1-3
102. Tümer N, Yalçinkaya F, İnce E, Ekim M, Köse K, Çakar N, Kara N, Özkaya N, Ensari C, Önder S. Blood pressure nomograms for children and adolescents in Turkey. *Pediatr Nephrol.* 1999; 13: 438-43
103. Upchurch GR, Welch GN, Fabian AJ, Freedman JE, Johnson JL, Keaney JF, Jr, Loscalzo J. Homocyst(e)ine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J Biol Chem.* 1997; 272: 17012-17017
104. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet.* 1992; 339: 572-575
105. Vidal MJ, Romero JC, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing factor inhibits renin release. *Eur J Pharmacol.* 1988; 149: 401-402
106. Winkelmayr WC, Lorenz M, Kramar R, Födinger M, Hörl WH, Sunder-Plassmann G. C-reactive protein and body mass index independently predict mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004; 4: 1148-1154.
107. Wissler RW. USA Multicenter study of the pathobiology of atherosclerosis in youth. *Ann N Y Acad Sci.* 1991; 623: 26–39.
108. Xiao S, Wagner L, Schmidt RJ, Baylis C. Circulating endothelial nitric oxide synthase inhibitory factor in some patients with chronic renal disease. *Kidney Int.* 2001; 59: 1466-1472

109. Yılmaz MI, Sağlam M, Çağlar K, Çakır E, Özgürtaş T, Sönmez A, Eyileten T, Yenicesu M, Acikel C, Oğuz Y, Özcan O, Bozlar U, Erbil K, Aslan İ, Vural A. Endothelial functions improve with decrease in asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels after renal transplantation. *Transplantation*. 2005; 80: 1660-1666
110. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648-658
111. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, Mallamaci F, Tripepi G, Malatino LS, Boger R; CREED Investigators. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13: 490-496
112. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Fermo I, Foca A, Paroni R, Malatino LS. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. Creed Investigators. Cardiovascular risk extended evaluation in dialysis patients. *J Hypertens*. 2000; 18: 1207-1213
113. Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, Cataliotti A, Bellanuova I, Fermo I, Frolich J, Boger R. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: A prospective study. *Lancet*. 2001; 358: 2113-2117