

**T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**RENAL TRANSPLANTASYON HASTALARINDA
TRANSPLANTASYON ÖNCESİ VE SONRASI
KARDİYOVASKÜLER SİSTEMİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
BEYİN NATRİÜRETİK PEPTİT İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. BANU TURFAN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ENVER HASANOĞLU**

**ANKARA
2010**

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
4. BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA.....	63
6. SONUÇLAR.....	76
7. KAYNAKLAR.....	80
8. ÖZET.....	114
9. SUMMARY.....	116
10. EKLER.....	118
11. ÖZGEÇMİŞ.....	130

TABLO DİZİNİ

Tablo No, Başlık:

1. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Kardiyak Fonksiyon ve Yapısını Etkileyen Faktörler.....	12
2. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hipertansiyon Sonucunda Gelişen Olaylar...	15
3. SDBY hastalarında ekokardiyografi ile ölçülebilen kardiyak fonksiyonlardaki değişiklikler.....	27
4. Hasta ve kontrol grubu antropometrik ölçümleri.....	48
5. Hastaların klinik özellikleri.....	49
6. Renal Transplantasyon hastalarının etyolojilerine göre sınıflandırılması.....	50
7. Hastaların nakil öncesi ve sonrası laboratuvar parametreleri.....	53
8. Hastaların nakil öncesi ve sonrası ekokardiyografi parametreleri.....	55
9. Nakil sonrası hastalarla sağlıklı kontrollerin ekokardiyografik parametreleri ile birlikte CİMT ve BNP değerleri.....	57
10. MPI ve LVMİ ile ilişkili korelasyonlar.....	59
11. LVMİ farkı ile ilişkili korelasyonlar.....	62

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil No, Başlık:

1. Çocuklarda KBY etyolojisi.....	4
2. Kronik periton diyalizi ile takip edilen hastaların son dönem böbrek yetmezliği etyolojilerinin yüzdelik olarak gösterilmesi.....	6
3. SDBY ile takip edilen çocuklarda yaş, cinsiyet, ırk ve etyolojiye göre düzeltilmiş KV olaylar.....	10
4. Kronik böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler hastalıkların Mekanizması.....	16
5. Sol ventrikül hipertrofisi alt tipleri olan “konsantrik remodeling”, “konsantrik hipertrofi”, “egzantrik hipertrofi” ve “normal” geometrik şekillerinin rölatif duvar kalınlığı(RWT) ve sol ventrikül kitle indeksi (LVMI) sınır değerlerine göre şematik olarak gösterimi.....	21
6. Miyokardiyal Performans İndeksi Formülü.....	29

KISALTMALAR

ABPM	Ayaktan kan basıncı monitörizasyonu
ADMA	Asimetrik dimetilarjinin
Alb	Albumin
ANP	Atrial natriüretik peptit
BNP	Beyin natriüretik peptit
BUN	Kan Üre Nitrojeni
Cre	Kreatinin
CIMT	Karotis intima media kalınlığı
CC-IMT	Karotis kommunis intima media kalınlığı
CNP	C-tip natriüretik peptit
cGMP	Siklik Guanosin monofosfat
CRP	C – Reaktif Protein
DDİ	Doku Doppler İnceleme
F	Fosfor
Fer	Ferritin
FMD	Flow-mediated dilation(akım aracılı genişleme)
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
Hb	Hemoglobin
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
Htc	Hematokrit
IMT	İntima media kalınlığı
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
Kol	Total Kolesterol
KV	Kardiyovasküler
KVH	Kardiyovasküler hastalık
KVS	Kardiyovasküler sistem

LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LVM	Sol ventrikül kitlesi
LVMİ	Sol ventrikül kitle indeksi
LVMPI	Sol ventrikül miyokardial performans indeksi
LVSD	Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu
MCH	Mean corpuscular haematocrite
MCV	Mean corpuscular volume
MPI	Miyokardiyal performans indeksi
NAPRTCS	The North American Pediatric Renal Trials Colloborative Studies
NT-proBNP	N-terminal fragman prehormon beyin natriüretik peptit
NPR-A	Natriüretik peptit reseptör tip A
PTH	Parathormon
PWV	Pulse wave velocity (akım dalgası hızı)
RAAS	Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
RT	Renal transplantasyon
SDBY	Son dönem böbrek yetmezliği
SD	Standart deviyasyon
Sedim	Sedimentasyon
SVH	Sol ventrikül hipertrofisi
TG	Trigliserit
USRDS	United States Renal Data System
ÜA	Ürik Asit
VKİ	Vücut kitle indeksi
WCSA	Wall cross-sectional area (duvar kesit alanı)

1. GİRİŞ

Çocuklarda kronik böbrek yetmezliği prevalansı yaklaşık 18/1.000.000'dur [1]. Kronik böbrek hastalıklarının prognozu son yıllarda etkin destek tedavisi, diyaliz tekniklerinin ilerlemesi ve renal transplantasyon ile daha iyiye gitmektedir [1].

Kronik böbrek yetmezliği olan çocukların yaşam süresi oldukça kısa olup; benzer yaş ve ırktan sağlıklı çocukların yaşam süresi ile kıyaslandığında, bu sürenin diyalize giren hastalarda 40 – 60 yıl, transplantasyon hastalarında ise 20-25 yıl daha kısa olduğu görülmüştür [2]. Bunun en belirgin nedeni hızlanmış iskemik kalp hastalıkları ve dilate kardiyomiyopati gelişiminin neden olduğu artmış kardiyovasküler mortalitedir [2].

KBY olan çocuklarda, özellikle uzun süredir diyaliz tedavisi ile izlenen hastalarda belirgin sol ventrikül hipertrofisi görülür [3, 4]. Başarılı bir renal transplantasyon ile renal fonksiyonların düzelmesi sağlanırken, diyaliz döneminde gelişen aterosklerotik risk faktörlerinin pek çoğu da azalır [2]. Ancak transplantasyon hastalarında yine de bazı risk faktörleri devam eder [2].

Preterminal kronik böbrek yetmezliği, SDBY ve transplantasyon sonrası dönemdeki hastalarda, sol ventrikül fonksiyonlarının belirlenebilmesi amacıyla kardiyak yapı, fonksiyon ve geometrisinin değerlendirilmesinde oldukça güvenilir olan ekokardiyografi ve doku Doppler ekokardiyografi kullanılmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, ekokardiyografinin yanı sıra, BNP'nin de sistolik ve diyastolik kalp yetmezliğinde duyarlı ve özgün bir belirteç olduğu gösterilmiştir [5-7].

Kardiyovasküler olay riskini tanımlamada, büyük arterlerdeki artmış intima media kalınlığı ölçümü de kullanılan yöntemlerden biridir [8-10].

Bu çalışmada, çocukluk çağında renal transplantasyon yapılmış hastaların, kronik böbrek yetmezliği döneminde gelişen kardiyovasküler sorunlarının transplantasyon sonrası döneme taşınıp taşınmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma ile renal transplantasyon hastalarında böbrek fonksiyon testlerindeki düzelmeye paralel olarak kardiyovasküler sistem sorunlarının da gerileyip gerilemediği doku Doppler ekokardiyografi, karotis intima media kalınlığı ve serum beyin natriüretik peptit düzeyi ölçümleriyle değerlendirilecektir.

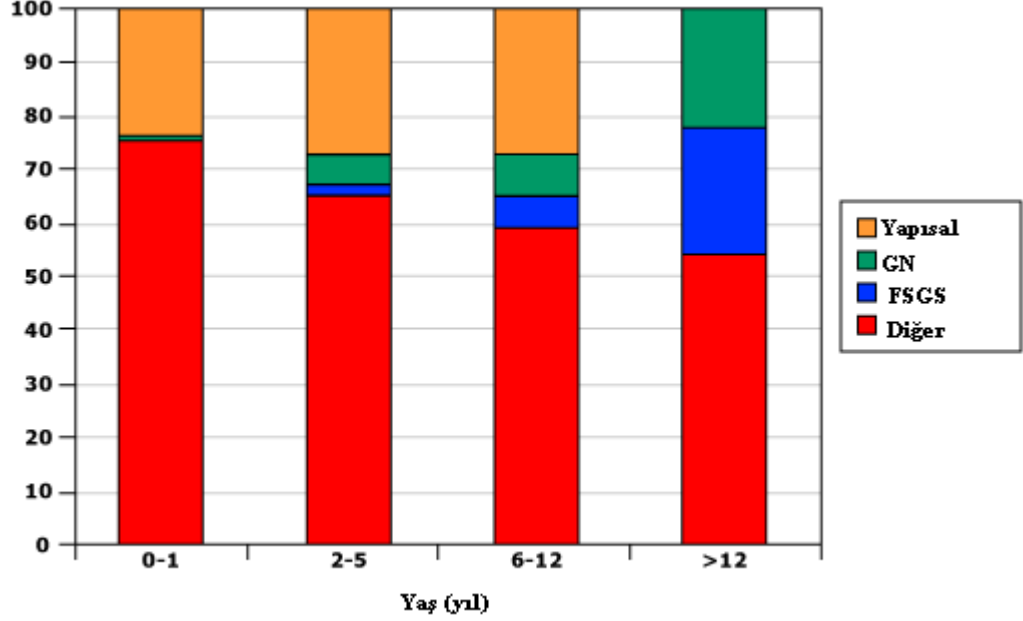
2. GENEL BİLGİLER

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), glomerüler filtrasyon hızında (GFH) geri dönüşümsüz azalma olarak tanımlanır [1]. Çocuklarda KBY prevalansı yaklaşık 18/1.000.000'dur [1]. Çocuk ve ergenlerdeki kronik böbrek hastalıklarının prognozu son yıllarda tedavilerin gelişmesi (beslenme desteği, rekombinant eritropoetin, rekombinant büyüme faktörü), diyaliz tekniklerinin ilerlemesi ve renal transplantasyon ile daha iyiye gitmektedir [1].

Çocuklarda Kronik Böbrek Yetmezliği Etyolojisi

KBY nedenlerinin %60'ı konjenitaldir [11-13]. NAPRTCS 1994-2008 yılları arasındaki verilere göre etyolojik nedenlerin yaşlara göre dağılımı şekil 1'deki gibidir [13].

Çocuklarda KBY etyolojisi (yüzdelik olarak)



Şekil 1. FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz; GN: glomerülonefrit

Konjenital nedenler olguların %57'sini oluşturmıştır. Bu nedenler sıklık sırasına göre obstrüktif üropati (%21), renal aplazi/hipoplazi/displazi (%18), reflü nefropatisi (%8) ve polikistik böbrek hastalığıdır (%4) [13].

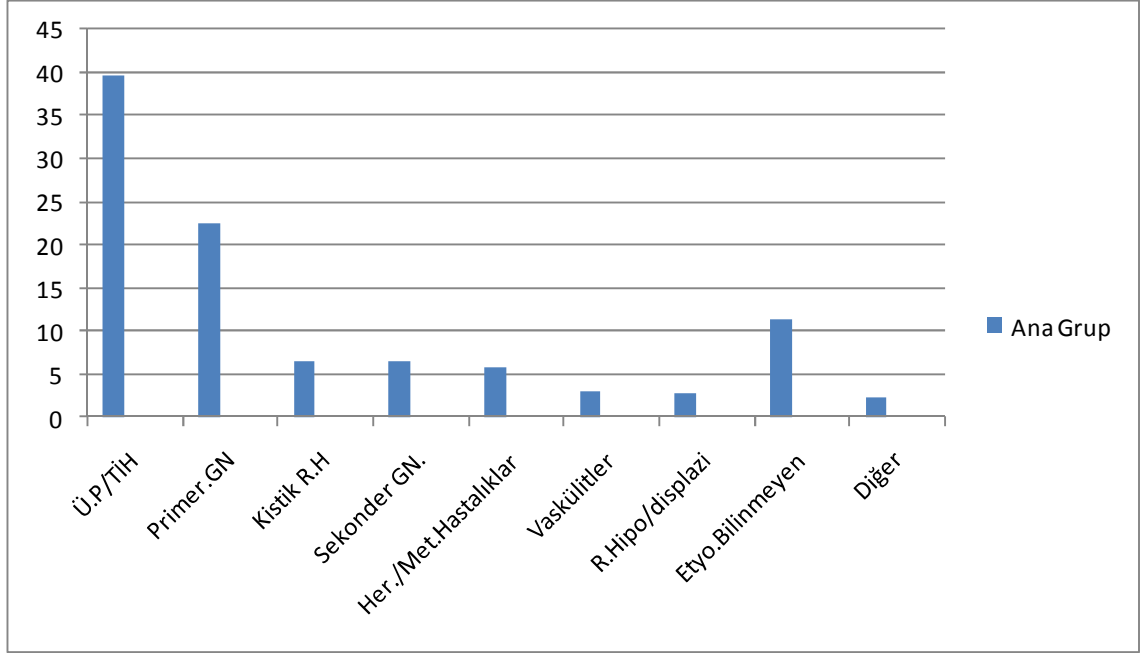
Daha büyük çocuklarda görülen glomerüler hastalıklar ise tüm hastaların %17'sini oluştururken, 12 yaş üzerindeki grupta %45 olarak görülmüştür [13]. Glomerüler hastalıklardan FSGS (fokal segmental glomerüloskleroz) %9'luk oranla en sık görülen glomerüler hastalıktır [13].

Etyolojinin belirlenemediği hastalar %18'lik bir dilim oluşturmıştır [13].

Diğer nadir nedenler ise hemolitik üremik sendrom, genetik bozukluklar

(sistinozis, okzalozis, Alport Sendrom'u), interstisyel nefritlerdir [13]. Erişkinlerin aksine diyabetik nefropati ve hipertansiyon çocuklarda KBY'ye nadiren sebep olur [13].

Ülkemizde de Bakkaloğlu ve arkadaşlarının, kronik periton diyalizi programındaki 514 hastayı içeren çalışmasında, son dönem böbrek yetmezliği etyolojilerine bakıldığında en sık nedeni ürolojik ve tübülointerstisyel hastalıkların (%39,7), bunu da en sık vezikoüreteral reflünün (%18,1) oluşturduğu görölmüştür [14]. Primer glomerulonefrit nedenlerine bakıldığında en sık alt grubun fokal segmental glomeruloskleroz (%8,6) olduğu görölmüştür [14].



Şekil 2. Kronik periton diyalizi ile takip edilen hastaların son dönem böbrek yetmezliği etyolojilerinin yüzdelik olarak gösterilmesi. Ü.P: Ürolojik problemler, GN: Glomerulonefrit, R.H: Renal hastalık, Her: Hereditör, Met: Metabolik, Etyo: Etiyolojisi [14]

Türkiye’de 2009 yılında yapılan bir çalışmada 29 merkezden toplam 282 kronik böbrek hastalığı olan çocuk bildirilmiş ve bunların 123’ü kız, 159’u erkek olarak tespit edilmiştir [15]. Hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 8.05 ± 5.25 yıl olarak bildirilmiştir [15]. Kronik böbrek yetmezliği insidansı 10.9/1,000,000 olarak bulunmuştur [15]. Etiyolojiye bakıldığında ürolojik problemlerden vezikoüreteral reflü %18.5, obstrüktif üropati %10.7 ve nörojenik mesane %15.1 sıklığında

görülmüştür[15]. Çalışmada, Türkiye’de en sık ürolojik problemlerin, bunlar içinde de en sık vezikoüreteral reflünün olduğu görülmüştür [15]. Obstrüktif üropatilerin ise erkeklerde daha sık olduğu tespit edilmiştir [15].

Kronik Böbrek Yetmezliğinde Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler Mortalite ve Morbidite

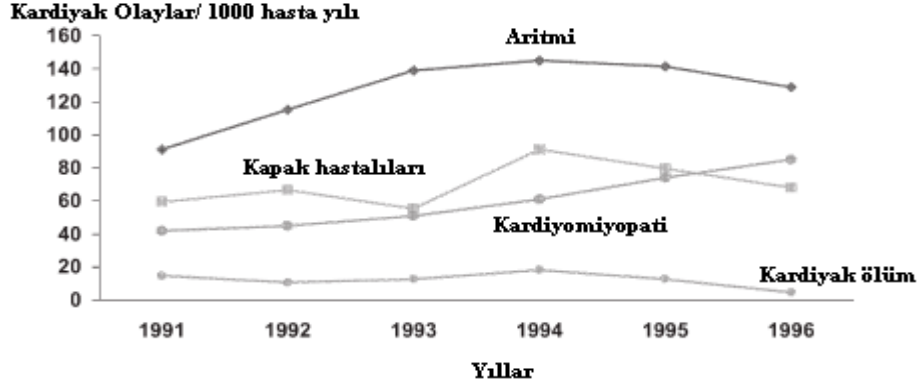
Amerika Bileşik Devletleri’nde kronik böbrek yetmezliği olan çocukların yaşam süresi kısa olup; benzer sağlıklı yaş ve ırkın yaşam süresi ile kıyaslandığında, bu sürenin diyalize giren hastalarda 40 – 60 yıl, transplantasyon hastalarında ise 20-25 yıl daha kısa olduğu görülmüştür [2]. Bunun en belirgin nedeni hızlanmış iskemik kalp hastalıkları ve dilate kardiyomiyopati gelişimi ile birlikte artmış kardiyovasküler mortalitedir [2]. Oh ve arkadaşlarının çocukluk çağında böbrek yetmezliği başlayan 283 genç erişkinde yaptığı çalışmada, ölen hastaların % 50’sinin kardiyovasküler veya serebrovasküler olay nedeniyle kaybedildiğini tespit etmişlerdir [16]. Groothoff ve arkadaşları ise 1972 – 1992 yılları arasında takip ettikleri renal replasman tedavisinde olan 381 çocuktan, 85’inin öldüğünü ve ölüm nedenleri sıralandığında %41 ile kardiyovasküler nedenlerin ilk sırada bulunduğunu bildirmişlerdir [17]. Kardiyak ölüm nedenlerinden serebrovasküler olay, konjestif kalp yetmezliği, miyokart enfarktüsü

ve kardiyak arrest sırasıyla sık olarak bulunmuştur [17]. Avustralya ve Yeni Zelanda Diyaliz ve Transplantasyon Kayıtları'nda, 20 yaş altında renal replasman tedavisine başlayanların, genel nüfusa oranla 30 kat daha fazla mortalite riskleri olduğu ve bunda da %45 oranında KV olayların yer aldığı tespit edilmiştir [18].

Kronik böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler kaynaklı ölümler sadece hayatın geç dönemlerinde değil, çocukluk çağında da görülür. Genel pediatrik nüfusta kardiyak ölümlerin yıllık insidansı % 3'ün altındadır [2]. Amerika Bileşik Devletleri Renal Bilgi Sistemi (USRDS) verilerine göre, son on yılda kronik diyaliz veya renal transplantasyon hastası olan çocuklarda kardiyovasküler kaynaklı ölümler % 20 – 25'lik oranla ikinci sırayı işgal etmektedir [2]. Parekh ve arkadaşlarının aynı kaynak ile yaptıkları araştırmada 1990 – 1996 yılları arasında 0 – 30 yaş (yıl) arası 1,380 ölümü incelediklerinde, bunlardan 311'inin (% 22,5) kardiyak ölüm olduğunu ve çocukluk çağında SDBY'ye giren çocukların genel çocuk nüfusuna oranla 1,000 kat daha fazla kardiyak ölümle kaybedildiklerini görmüşlerdir [19]. Kardiyovasküler kaynaklı ölümlerde çocuklarda kardiyak arrest birinci sırayı alırken, bunu aritmiler ve kardiyomiyopatiler izlemiştir [19]. Erişkinlerde ise bunun farklı olduğu, koroner arter hastalığı ve kronik konjestif kalp yetmezliğinin en sık kardiyak ölüm nedeni olduğu görülmüştür [19]. 0 – 4 yıl arası olan grupta kardiyak arrest kaynaklı ölüm

oranının diğerk gruplara oranla 5 – 10 kat daha yüksek olduğu görölmüş, bunda da daha küçük çocuklarda ölümün gerçek nedenini tayin etmenin zorluğunun sebep olabileceğı düşünölmüşdür [19].

SDBY ile ilişkili kardiyak anomaliler perikardiyal hastalıklar, aritmiler, sol ventriköl fonksiyon bozukluğu ve koroner arter hastalıkları olarak dört ana başlık altında toplanabilir [19, 20]. Perikardiyal hastalıklar genellikle altta yatan renal hastalığa ikincil veya üreminin proinflatuvar etkisinden dolayı oluşur [21]. Aritmiler ise elektrolit dengesizliğine, kardiyomiyopatiye, tedavi ajanlarının etkilerine veya diyalizle gelişen miyokardial repolarizasyona bağılı olarak gelişebilir [22]. Sol ventriköl disfonksiyonu, kronik anemi, hipertansiyon, intravasküler hacim değışiklikleri (diyaliz için açılan fistüller dahil) ve üremiye bağılı gelişebilir [23-27]. Koroner arter hastalığı ise geleneksel risk faktörleri olan hipertansiyon ve dislipidemi ile proinflatuvar durumla tetiklenen endotelyal disfonksiyonun birleşmesiyle oluşur [28-31]. Bunlara ek olarak CRP [27], lipoprotein a [32], trombotik faktörler ve homosistein SDBY’de negatif olarak etkilenir [29, 30, 33]. SDBY’nde olan çocukların hastaneye yatışlarındaki sebeplere bakıldığında, % 20’sini aritmi, % 10’unu kardiyomiyopati ve % 3’ünü kardiyak arrest oluşturmuştur [34]. Kardiyomiyopati insidansı ise son yıllarda daha da yükselmiştir [34].



Şekil 3. SDBY ile takip edilen çocuklarda yaş, cinsiyet, ırk ve etyolojiye göre düzeltilmiş KV olaylar (aritmi, kapak hastalığı, kardiomyopati, kardiak ölüm) 1,000 hasta yılı olarak sunulmuştur. (USRDS 1991 – 1996 verileri ile) [22, 34].

Erişkinlerde ani ölüm nedeni olarak, önceden gelişmiş olan aterosklerotik hastalığın neden olduğu akut iskeminin yol açtığı fatal aritmiler sorumlu tutulmuştur [2]. Çocuklarda da gelişen ani ölümlerde aritmilerin en sık neden olduğuna inanılmaktadır [2]. Ancak çocuklardaki maliyn aritmilerin aterosklerotik lezyonlardan kaynaklanmadığı, dilate ve özellikle hipertrofik kardiomyopatilerin, ani ölümlere neden olduğu düşünülmektedir [2, 35]. SDBY olan çocuklarda, özellikle süt çocukluğu döneminde ani ölüm oranının yüksekliği henüz çok iyi anlaşılamamıştır [2].

Kardiomyopatilerde gelişen mikroskopik ve makroskopik patolojiler,

fibrozis ve elektriksel dağılım bozukluğuna yol açarak aritmilere neden olan hücre hipertrofisidir [2]. KBY olan çocuklarda, özellikle uzamış diyaliz tedavisindeki hastalarda sol ventrikül hipertrofisi sık görülür [3, 4]. Ancak sol ventrikül hipertrofisinin SDBY’de ani kardiyak lme katkısı olup olmadığı bilinmemektedir [2]. Çocuklarda lmcl aritmilerle ilgili diğer bir olasılık ise, kalpteki özellikle sodyum ve potasyum bağımlı repolarizasyon dalgalarını etkileyen, hücre içi ve hücre dışı iyon dağılımının ani değişimleridir [2].

Parekh ve arkadaşlarının çalışmasında, renal transplantasyon hastalarında KV mortalitenin diyaliz hastalarına göre % 78 daha az olduğu ancak genel ocuk nüfusuna oranla hala yaklaşık olarak 10 kat daha fazla mortalite riski taşıdığı tespit edilmiştir [19].

Chavers ve arkadaşlarının 1,454 pediatrik diyaliz hastası üzerinde yaptığı çalışmada 452 (% 31,2) kardiyak ilişkili olay gelişmiştir [34]. Bunların en sık nedenini % 19,6’lık oranla aritmiler oluştururken, kapak hastalıkları % 11,7, kardiyomiyopati % 9,6 ve kardiyak arrest % 3 olarak görülmüştür [34]. İşkemik kalp hastalıkları bu çocuklarda çok nadir olarak görülmüştür [34].

Tablo 1. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Kardiyak Fonksiyon ve Yapısını Etkileyen Faktörler [23]

Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri

1. Hemodinamik Faktörler

- Hipervolemi
- Hipertansiyon
- Anemi
- Arteriovenöz fistül
- Konjenital Kalp Hastalığı
- Edinilmiş kalp kapak hastalığı
- Perikardit
- Endokardit

2. Vasküler Hastalıklar

- Miyokart kapiller dolaşımının azalması
- Arterlerin elastik yapısını kaybetmesi ve sertleşmesi (aterogenez ve trombogenez)
- Ateroskleroz
- İskemik kalp hastalıkları
- Endotelial disfonksiyon
- Herediter vasküler hastalıklar
- Vaskülitler
- Hemolitik Üremik Sendrom

3. Humoral Faktörler

- Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi uyarılması
- Sempatik sinir sistemi uyarılması
- Endotel hücre çoğalması
- PTH artışı (intrasellüler kalsiyum artışı)
- Eritropoetin tedavisi
- İnsülin direnci

4. Metabolik Faktörler

- Metabolik asidoz
- Elektrolit dengesizliği (potasyum, kalsiyum, fosfor)
- Böbrek yetmezliğine neden olan primer (ailesel) metabolik hastalıklarda kardiyak etkilenim (diabetes mellitus, glikojenezis, hiperoksalüri)
- Malnütrisyon (hipoalbuminemi)

- Obezite
- Dislipidemi (düşük-yüksek dansiteli lipoproteinler, artmış lipoprotein a)
- Tiamin eksikliği
- Karnitin eksikliği

5. Toksik Faktörler

- *Üremik toksinler:*
- Okside olmuş düşük dansiteli lipoproteinler
- Antioksidanlar
- Kompleman aktivasyon ürünleri
- Akut faz reaktanları
- Yüksek asimetrik dimetilarjinin düzeyleri (nitrik oksit sentez blokajı)
- Hiperhomosisteinemi
- Artmış glikolizasyon son ürünleri
- *Ekzojen veya tedavi ilişkili toksinler:*
- Alüminyum yüklenmesi
- Demir yüklenmesi
- Beta₂ – mikroglobulin amiloidozu
- Asetat (hemodiyaliz için kullanılan)
- Sigara kullanılması
- İlaçlar

Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda erişkin tip aterosklerotik kalp hastalığı artmış oranda görülür [2]. Kronik diyaliz hastalarında dislipidemi sıklığı % 70 – 90 olarak bulunmuştur [32, 36-38]. Başarılı bir renal transplantasyon ile renal fonksiyonların düzelmesi sağlanırken, diyaliz döneminde gelişen aterosklerotik risk faktörlerinin pek çoğu da azalır [2]. Ancak transplantasyon hastaları yine de tüm komplikasyonlardan arınamaz ve hatta transplantasyon, geleneksel risk faktörlerinin bazılarının görülme sıklığını artırabilir [2] . Pediatrik renal transplantasyon hastalarında hipertansiyon prevalansı % 50 – 80 arasındadır [39-41]. Hiperlipidemi de transplantasyon hastalarında hemen kaybolmaz ve görülme sıklığı % 50'nin

üzerindedir [28, 42, 43]. NAPRTCS verilerine göre, bir diğer KVH risk faktörü olan obezitenin, SDBY hastalarında transplantasyon döneminde, eski yıllara oranla arttığı görülmüştür (1995'ten önce % 8, 1995'ten sonra % 12,4) [44]. Diğer bir çalışmada da obezitenin renal transplantasyon hastalarında, transplantasyondan bir yıl geçtikten sonra iki katına çıktığı gösterilmiştir [45].

KBY olan hastalarda artmış homosistein düzeyinin kardiyovasküler mortalite ve morbiditede bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür [27, 46-48]. Anemi de kardiyovasküler hastalıkları olumsuz yönde etkileyen bir faktördür [26, 27]. Hiperfosfatemi, artmış kalsiyum fosfor çarpımı ile birlikte vasküler kalsifikasyon ve kardiyak iskemi için risk oluştururken, kardiyovasküler hastalık prognozu açısından olumsuz etki oluşturur [49, 50]. C - reaktif proteini sistemik inflamasyon belirteçidir ve KBY'de yükselmiş CRP düzeyi kardiyak morbidite ve kardiyak ölümü öngörmeye oldukça güçlü bulunmuştur [51]. Kronik böbrek yetmezliğinde inflamasyon, üreminin belirteci olan oksidatif stress ile direkt olarak ilişkilidir [52].

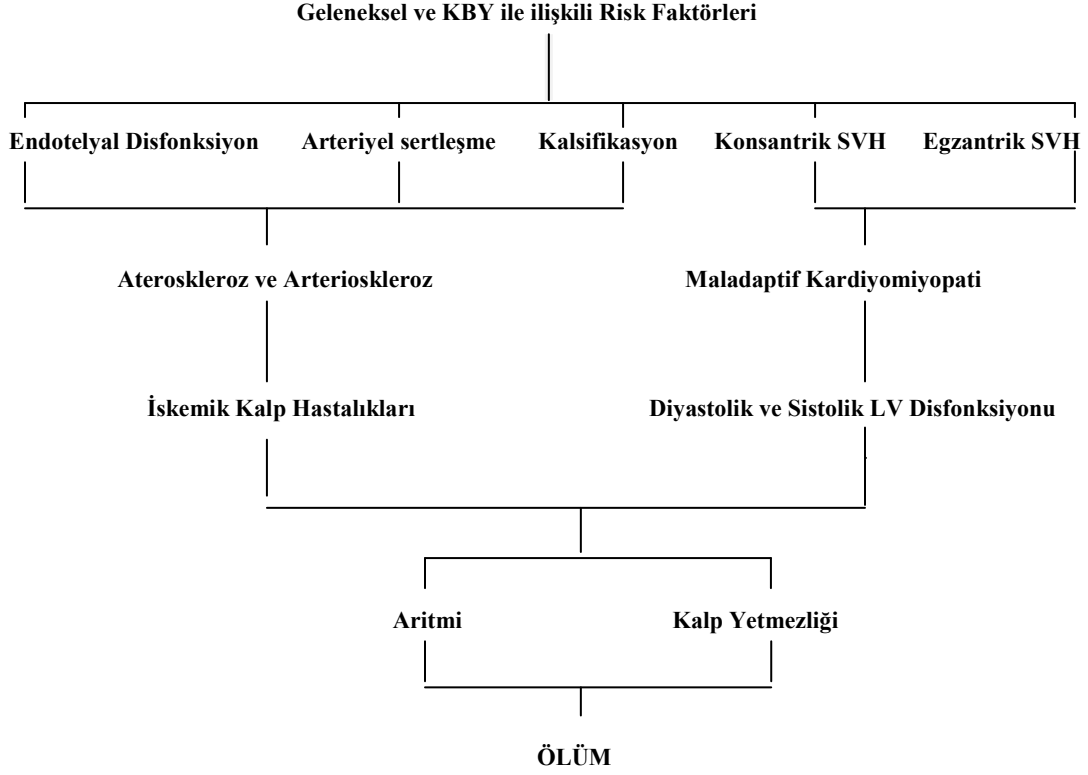
KBY sürecinde hipertansiyon pek çok sistemi etkileyerek prognozu kötüleştirir.

Tablo 2: Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hipertansiyon Sonucunda Gelişen Olaylar [23]

Glomerüler hiperfiltrasyon veya glomerüler iskemiye bağlı KBY'nin hızlanmış kötüleşmesi
Damar duvar kalınlaşması ve yeniden yapılanması (intima ve medianın hipertrofi / hiperplazisi)
Aterosklerotik damar hastalığı (gelişiminin hızlanması)
Elastik arterlerin kompliyansının değişmesi
Endotel hücre işlev bozukluğu
LV hipertrofisi LV işlev bozukluğu (sistolik / diyastolik)
Konjestif kalp yetmezliği

Hemodiyaliz için giriş yolu olarak açılan arteriovenöz fistüller, hiperdinamik dolaşıma, artmış venöz dönüş ve bunların sonucunda da artmış kardiyak outputa yol açar [23].

Kronik Böbrek Yetmezliğinde Kardiyovasküler Hastalığın Mekanizmaları



Şekil 4. Kronik böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler hastalıkların mekanizması [2]

Mekanik ve hemodinamik yüklenmeye yanıt olarak gelişen sol ventrikül hipertrofisi, kardiyak yeniden yapılanmaya (remodeling) yol açar [2]. Sol ventrikül yeniden yapılanmasında iki ayrı şekilde sol ventrikül kitlesi artabilir [53]. Konsantrik sol ventrikül yeniden yapılanmasında hipertansiyon ile ventrikülde basınç yüklenmesi sonucu hipertrofi gelişir [2]. Egzantrik sol ventrikül hipertrofisinde ise sodyum retansiyonu, anemi ve arterio – venöz şant nedeniyle

olan volüm yüklenmesi nedeniyle hipertrofi gelişir [2]. Basınç veya hacim yüklenmesine karşı oluşan sarkomer şekli birbirinden farklıdır [2]. Basınçla tetiklenen konsantrik sol ventrikül hipertrofisi, sarkomerlerin paralel olarak toplanması ile oluşur ve miyositlerin kesit alanının ve çapının artması ile sonuçlanır [2]. Sol ventrikül kitlesinde artış belirgin bir duvar kalınlığına eşlik ederken, sol ventrikül kavitesindeki artış daha az olur ve bu da rölatif duvar kalınlığının artmasına ve sonuçta konsantrik hipertrofiye neden olur [2]. Artmış periferik direnç ve arter duvarı sertleşmesi, sistolik kan basıncı ve nabız basıncının artmasına neden olur. Bu faktörler sol ventrikül ejeksiyonuna direnç oluşturur ve ventrikül iş yükünü artırarak konsantrik sol ventrikül hipertrofisine neden olur [2].

Sol ventrikül kitlesindeki artış, sol ventrikül kavitesindeki veya duvarındaki artışa bağlı olur. Sol ventrikül duvar kalınlığı ile sol ventrikül rölatif duvar kalınlığı arasındaki oranın devam edebilmesi için, duvar kalınlığı lümen kavite genişliğiyle birlikte artar [2]. Bu şekildeki artış sol ventrikülde egzantrik hipertrofiye neden olur [2]. Bu geçiş döneminde sol ventrikül hipertrofisindeki adaptasyon düzgün bir şekilde gerçekleşmezse, çap artışı olmadan miyositlerin uzaması sonucu, orantısız duvar kalınlığı ile birlikte sol ventrikül dilatasyonu gelişir [2].

Kardiyak hipertrofinin deneysel modellerinde, basınç veya hacim yüklenmesi ile oluşan mekanik stresin, miyokardiyal yeniden yapılanmaya neden olan pek çok mekanizmayı tetiklediği görülmüştür [54]. Bunlar arasında, RAAS (renin anjiyotensin aldosteron sistemi)'nin, adrenerjik sistemin, inflamatuvar

sitokinlerin ve diğ er otokrin ve parakrin mekanizmaların aktivasyonu yer alır [2]. Kronik böbrek yetmezliğinde bu mekanizmalar, hemodinamik yüklenmeden bağımsız olarak, üremi ile ilişkili bir çok humoral mekanizmalar aracılığıyla da aktive olabilir [55, 56]. Zamanla sol ventrikül hipertrofisinin ilerlemesiyle, kapiller yoğunluk, koronerler yoluyla beslenme ve subendotelyal perfüzyon azalır, miyokardiyal fibrozis gelişimi ve aritmilere eğilim oluşur [2]. Bütün bunlar miyosit ölümüne ve sonuç olarak ventrikülde sistolik ve diyastolik disfonksiyona yol açar [2].

Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu özellikle SDBY olan erişkinlerde ve çocuklarda iyi bilinen bir durumdur ve erken gelişen kalp yetmezliği ve azalmış yaşam süresi beklentisi ile yakından ilişkilidir [26, 27, 57-60].

Kronik böbrek yetmezliğinde KVH gelişmesinde diğ er bir süreç de vasküler hasardır [2]. KBY gelişmesinden itibaren maruz kalan tüm kardiyovasküler risk faktörleri ile aterosklerotik, arteriosklerotik ve vasküler kalsifikasyonu içeren damarsal değişiklikler oluşur [2].

Ateroskleroz, bir damarda aterom gelişmesi veya plak oluşması sürecini tanımlar [2]. Aterom ise lipid içeren makrofajların, damar intima tabakasında birikmesi; lipidler, düz kas hücreleri ve kollojen lifler ile damar duvarına yerleşmesiyle oluşur [61]. Kalsifikasyon ise buna paralel bir süreç olup genellikle sadece intima tabakasında gelişir [2]. Aterosklerotik lezyonlar arter duvarı boyunca yamasal olarak dağılır ve bölgesel daralma ve tıkanıklıklara yol açar [2]. Son

zamanlarda anjiyogenezen sorumlu endotelyal progenitor hücreler keşfedilmiştir [62]. Bu hücrelerin sayısının KVH'sı olan hastalarda azaldığı görülmüştür [2]. Bundan yola çıkarak aterosklerozun, endotelyal tamir kapasitesinin azalmasıyla geliştiği üzerinde durulabilir [2].

Arterioskleroz ise elastik arterleri daha çok kapsayan, tüm arteriel ağacı içeren bir arteriel sertleşmedir [2]. Aterosklerozdan farklı olarak, arteriosklerozda hem intima hem de media tabakası kalınlaşır [2]. Kronik böbrek yetmezliğinde arterioskleroz belirgin bir aterosklerotik hastalık gelişmeden de oluşabilir [63-65]. Arterioskleroz, duvar kalınlığı artışı, lümen genişlemesi ve arter uzunluğunun artışı ile karakterize bir damarsal yeniden yapılanmadır [2]. Bütün bunlar sistolik kan basıncında ve nabız basıncında artmaya ve arteriel sertleşmeye yol açar [2].

Damarsal kalsifikasyonu tetikleyen faktörler ise başlıca metabolik, mekanik, infeksiyöz ve inflamatuvar olaylarla ilişkilidir [2]. Artmış kalsiyum fosfor çarpımı veya hiperfosfatemi damarsal kalsifikasyon sürecinin başlamasında anahtar rolü üstlenir [66]. Anti – inflamatuvar bir protein olan Fetuin - A, serumda kalsiyum fosfor kompleksi oluşumunun en güçlü inhibitörlerinden biridir [67, 68]. SDBY hastalarında serumda Fetuin – A düzeyinin azaldığı gösterilmiştir [69]. Damarsal kalsifikasyon oluşumunun diğer bir uyarıcı faktörü de 1,25 (OH)₂ D₃'tür [70]. 1,25 (OH)₂ D₃ damar düz kas hücrelerinde kalsiyum depolanmasını direkt olarak artırır [70].

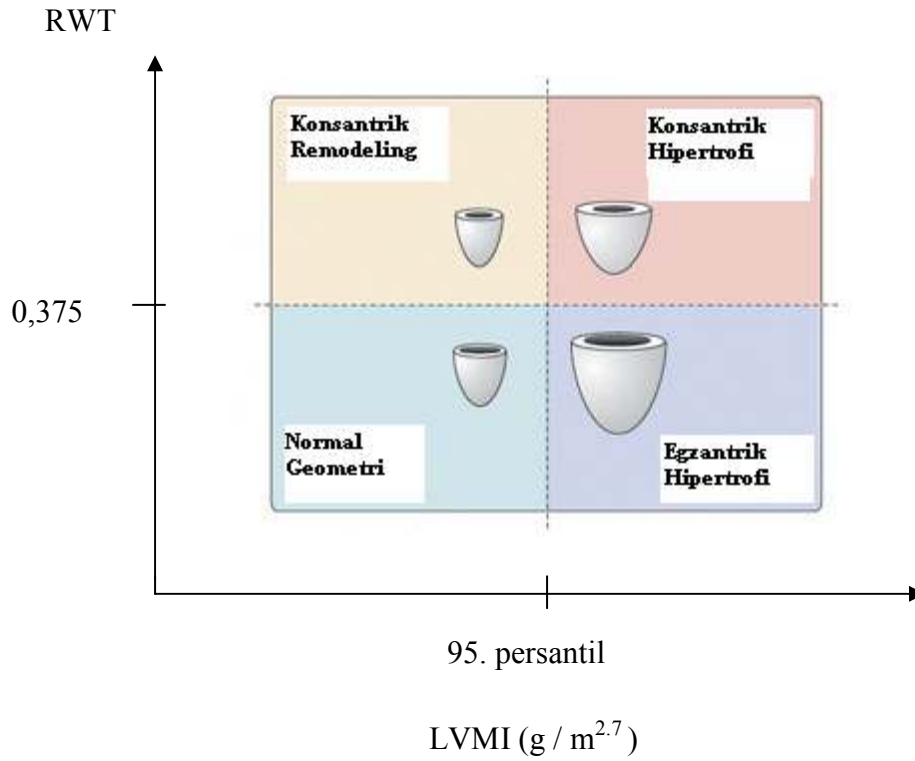
Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Çocuklarda Kardiyovasküler Anomaliler Spektrumu

Sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül disfonksiyonu, büyük arterlerde sertleşme, koroner damarlarda kalsifikasyon ve karotiste intima – media kalınlığı artması; son on yılda yapılan çalışmalarda, kardiyomiyopati ve ateroskleroz erken belirteci olarak kabul edilmektedir. [2]. Bu belirteçler hem genel nüfusta hem de erişkin KBY'si olan hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi öngörmede önemli bağımsız belirteçlerdir [2]. KBY olan çocuklar ve genç erişkinlerde ise son yapılan çalışmalarda bu patolojilerin var olduğu ve kardiyak ve vasküler hasarın erişkinlerdekiyle benzer olduğu saptanmıştır [2, 19, 22, 34, 71, 72].

Sol Ventrikül Hipertrofisi

Sol ventrikül hipertrofisi, çocuklarda hafif ve orta düzeydeki renal yetmezlik ile başlar ve renal fonksiyonlar kötüleştikçe ilerler [2]. Hafif orta derecede renal yetmezliği olan çocukların üçte birinde sol ventrikül kitle indeksi artmıştır [73-75]. Sol ventrikül hipertrofisi 0 – 19 yaş arası çocuk ve ergenlerde sol ventrikül kitle indeksinin ($\text{g} / \text{m}^{2.7}$) yaşa göre 95 persantilin üzerinde olması olarak tanımlanır [76]. Sol ventrikül geometrik şekli ise rölatif duvar kalınlığına (RWT) göre değerlendirilir [77]. RWT ölçümünde gruplarının 95. persantiline denk gelen 0,375

değeri sınır değer olarak kabul edilir [74]. Buna göre SVH'si olup RWT'si artmış olan hastalar “konsantrik hipertrofi”, SVH'si olup normal RWT değeri olan hastalar “egzantrik hipertrofi” ve de artmış RWT olmasına rağmen normal LVMI olan hastalar “konsantrik remodeling” olarak sınıflandırılırlar [4].



Şekil 5. Sol ventrikül hipertrofisi alt tipleri olan “konsantrik remodeling”, “konsantrik hipertrofi”, “egzantrik hipertrofi” ve “normal” geometrik şekillerinin rölatif duvar kalınlığı(RWT) ve sol ventrikül kitle indeksi (LVMI) sınır değerlerine göre şematik olarak gösterimi [4, 74]

Postmortem çalışmalarda SDBY olan çocuklarda % 50'nin üzerinde SVH saptanmıştır [78]. Yapılan küçük retrospektif çalışmalarda, diyaliz dönemindeki genç hastalarda iyi bir kan basıncı ve sıvı yüklenmesi kontrolü ile SVH'de gerileme olabileceği saptanmıştır [24, 79].

Transplantasyon öncesinde çocuklarda belirgin SVH görülürken, bir çok çalışmada transplantasyon sonrasında da SVH'nin devam ettiği (% 48 – 82) gösterilmiştir [24, 80-83].

Çocuklarda kardiyak hipertrofi ile ilişkili faktörler erişkinlerdekine benzerdir. Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da pek çok çalışmada, düşük hemoglobin düzeyi ile LVMI arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur [3, 26, 27, 74, 81, 84]. Ancak son zamanlarda yapılan erişkin çalışmalarında, hafif – orta derece renal yetmezlikte veya kronik diyaliz dönemindeki hastalarda, anemiyi düzeltmekle SVH arasında belirgin bir ilişki saptanmamıştır [85-88].

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda parathormon düzeyi ile SVH arasında belirgin bir ilişki bulunmuştur [89, 90]. Çocuklarda ise evre 2 – 4 KBH olanlarda PTH düzeyi yüksekliğinin, SVH'nin artmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir [84]. KBY'de PTH'nın tetiklediği kardiyak hipertrofi ile ilişkili öne sürülebilecek mekanizmalar, PTH'nın kardiyak miyositler üzerindeki direkt etkisi ve kan basıncı üzerindeki indirekt etkisidir [90]. İn vitro çalışmalarda, PTH'nın kardiyak miyositler üzerinde kronotropik, inotropik ve de hipertrofik etkisi

olduğu gösterilmiştir [91, 92].

Erişkinlerde KBY’de hipertansiyon SVH gelişmesi ile direkt olarak ilişkili bulunmuştur [93]. Kan basıncı ile SVH arasındaki ilişki çocuklarda çok açık değildir [2]. Çocuklarda kan basıncı ile LVM arasında tutarlı korelasyon gösteren çalışmalar sınırlıdır [3, 26, 27, 94]. ESCAPE çalışmasında, ayaktan kan basıncı monitörizasyonu (ABPM) ve klinikte ölçülen kan basıncı ile LVM karşılaştırılmıştır [74]. Çalışmada erken evre kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda SVH patogenezinde hipertansiyonun minor bir rol oynadığı görülmüş ve klinikte ölçülen kan basıncı ile ABPM arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır [74]. Wuhl ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KBH olan 385 çocuk araştırılmış ve normalin alt sınırına yakın düzeyde kan basıncı kontrolü sağlanan hastaların (sıkı kan basıncı kontrolü yapılan grup) diğer gruba (geleneksel kan basıncı kontrolü yapılan grup) göre böbrek fonksiyonlarının daha iyi seyrettiği, kronik böbrek hastalığı ilerleyiş hızının azaldığı gösterilmiştir [95]. Çalışmada KBH olan hastalarda sıkı kan basıncı kontrolünün önemi vurgulanmıştır [95].

Sol Ventrikül Fonksiyonu ve Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi

Erişkinlerde KBY’de sistolik disfonksiyon sıklıkla erken dönemde kalp yetmezliği gelişmesi ve yaşam süresinin kısalması ile seyreder ancak çocuklarda sol ventrikül sistolik fonksiyonları genellikle korunur [73, 96-98].

Ancak KBY olan çocuklarda kardiyak fonksiyonların bozulmasındaki ilk basamak olan diastolik disfonksiyon, genellikle erken dönemden itibaren görülür [2].

Belirgin görünen bir kardiyak hastalık olmaksızın, kardiyovasküler hedef organ hasarını gösteren invaziv olmayan teknolojiler son yıllarda sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır [99]. LV hipertrofisi, sol atrial genişleme gibi bulgular ekokardiyografi ile, koroner arterlerde kalsifikasyon bilgisayarlı tomografi ile, endotelyal disfonksiyonu gösteren ölçümler brakial arter reaktivitesine bakılarak ve artmış karotis intima – media kalınlığına bakılarak tayin edilebilir [22].

Uç organ hasarını öngörmede kullanılabilen en önemli ve en çok deneyimine sahip olunan invaziv olmayan yöntem ekokardiyografidir [22]. Kardiyovasküler fonksiyonlar ve perikardiyal hastalıklar ekokardiyografi ile kolayca anlaşılabilir [22]. Sol ventrikül hipertrofisi, KBY olanlarda anemi, üremi, hipertansiyonla ilişkili olarak kronik volüm yüklenmesine bağlı olarak sıklıkla görülür [22]. Sol ventrikül kitle indeksi ise diyalize giren çocuklarda sağlıklı kontrollerin yaklaşık iki katı kadar bulunmuştur [75]. Sol ventrikül hipertrofisi, eritropoetin kullanılarak hemoglobin düzeylerinin daha yüksek seviyede tutulması ve hipertansiyonun tedavi edilmesiyle bir miktar düzeltilebilir [100].

Sol ventrikül diastolik fonksiyonlarını belirlemede genellikle mitral akım

hızlarından yapılan Doppler ölçümleri kullanılır [2]. Bu metot ile Goren ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyalize giren çocuklarda sol ventrikül gevşemesinin (E / A oranı) kontrol grubuna göre belirgin bozulmuş olduğu saptanmıştır [98]. Transmitral Doppler ölçümleri ve E / A oranı, sol atrium basıncı ve ön yükünü içeren bazı faktörlerden etkilenir [2]. Bu durum özellikle ileri evre kronik böbrek yetmezliğinde olan ve hipervolemik olan hastalarda önem kazanır.

Son yıllarda diyastolik fonksiyonu hesaplamada yeni yöntemler kullanıma girmiştir. Bunlardan en önemlisi Doku Doppler İnceleme'dir. E / A oranının tersine DDİ ile ölçülen parametreler daha az yük ile ilişkilidir ve diyastolik disfonksiyonla ilgili daha doğru sonuçlar verir. Son yapılan çalışmalarda DDİ ile yapılan ölçümlerde KBY olan çocuklarda diyastolik disfonksiyon tanımlanmıştır [101-103]. Bu çalışmalarda, kronik diyalize giren çocukların, hafif – orta derece KBY olan veya transplantasyon sonrası dönemde olan çocuklara göre diyastolik disfonksiyonunun belirgin düzeyde bozulmuş olduğu saptanmıştır [101-103]. Diyaliz hastalarındaki diyastolik disfonksiyon anemi, hiperfosfatemi, artmış kalsiyum fosfor çarpımı ve sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkilidir [2]. KBY olan çocuklarda diyastolik disfonksiyonunun klinik önemi çok iyi bilinmemekle birlikte, bu diyastolik yetmezliğin ileride oluşabilecek sistolik yetmezlik ve de konjestif kalp yetmezliği gelişimini öngörüp göremeyeceği konusunda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır [2].

KBY olan çocuklarda kardiyovasküler komplikasyonları önlemede en önemli konu, uzun süreli diyaliz tedavisinden kaçınmaktır [2]. Amaç kardiyomiyopati ve ateroskleroz gelişimini önlemek veya geciktirmektir. Kardiyovasküler risk faktörlerinin ve belirteçlerinin iyi tanımlanması ve bunların diyaliz döneminden önce hafif veya orta derece böbrek yetmezliği döneminde saptanması oldukça önemlidir. Her ne kadar renal transplantasyon sonrası dönemde de hiperlipidemi, hipertansiyon ve allograft disfonksiyonu gibi nedenlerle kardiyovasküler risk devam etse de üremi ile ilişkili pek çok risk faktörünü ve kardiyak ölüm riskini % 80 oranında düşürür, yaşam beklentisini 20 – 30 yıl kadar uzatır [2]. Bu nedenle, son dönem böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi en aza indirmek için ana amaç renal transplantasyon olmalıdır.

SDBY hastalarında koroner arterlerde kalsiyum varlığı “electron beam” / “helical” bilgisayarlı tomografi ile görüntülenebilir [22]. Çocukluk çağında SDBY gelişen genç erişkinlerde artmış koroner kalsiyum birikimi saptanmıştır [16, 104].

Tablo 3. SDBY hastalarında ekokardiyografi ile ölçülebilen kardiyak fonksiyonlardaki değişiklikler [23]

Hiperdinamik dolaşım	↑ Kardiyak indeks (CI) ↑ Sol ventrikül diyastolik çapı (LVdD) ↑ Sol atrium çapı (LAD) ↑ Ejeksiyon fraksiyonu (EF)
Hipervolemi ve dilatasyon	↑ Vena cava inferior çapı (VCD) ↑ Sol atrium çapı (LAD) ↑ Sol ventrikül diyastolik ve sistolik çapı (LVd/sD)
Sol ventrikül hipertrofisi	↑ Arka duvar kalınlığı (PWT) ↑ İnterventriküler septum kalınlığı (IVS) ↑ Sol ventrikül kitlesi (LVM)
Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu	↓ Fraksiyonel kısalma (FK) ↓ Dairesel liflerin ortalama kısalma hızı (mVcf) ↓ Ejeksiyon fraksiyonu (EF) ↑ LV ejeksiyon süresinin preejeksiyon zamanına oranı (PEP / LVET)
Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu	↓ Erken diyastolik / geç atrial dolum hızı (E/A oranı) ↑ Diyastolik doluş basıncı ve çapı ↑ İzovolumetrik gevşeme zamanı (IVRT) ↑ Yavaşlama zamanı (DT)

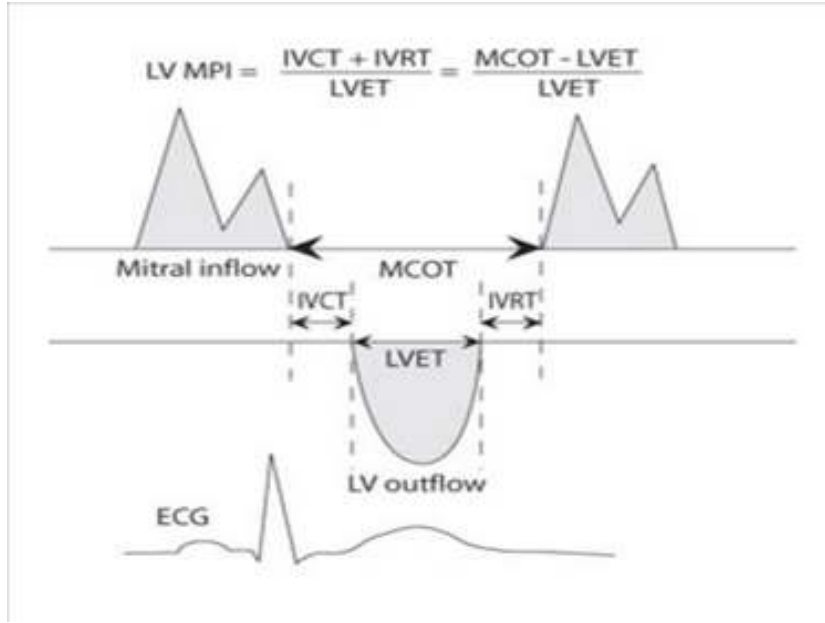
Kronik böbrek hastaları ve renal transplantasyon hastalarında sol ventrikül fonksiyonlarını belirleyebilmek için ekokardiyografi ve doku Doppler ekokardiyografi yapmaktadır. Ekokardiyografi ile Tablo 4’de bahsedilen parametreler ölçülebilirken sol ventrikül yapısı hakkında da fikir edinilir. Doku

Doppler ekokardiyografi ise miyokardın kasılma ve gevşeme hızlarını direkt olarak ölçebilen yeni bir ultrason teknolojisidir [105-109]. Miyokardial hızları ölçmek, sistolik ve diyastolik ventrikül fonksiyonları hakkında fikir sağlar [107]. Geleneksel ekokardiyografiye göre DDİ, miyokardial doku fonksiyonlarını incelemede objektif ve kantitatif bir değerlendirme sağlar [110]. DDİ ile miyokardial hızların ölçümüyle, sistolik / diyastolik fonksiyonlar, sol ventrikül doluş basıncı ile ilgili bilgiler elde edilir [110]. Yapılan çalışmalarda sistolik hızların, LV fonksiyonu için iyi bir belirteç olduğunu, LV ejeksiyon fraksiyonu, invazif olarak ölçülen LV ejeksiyon fazı ve izovolümetrik kasılması ile korele değerler sunduğunu göstermiştir [111]. Ayrıca LV gevşemesi bozulmuş olan hastalarda, mitral giriş akımı hızı şekline bakılmaksızın geleneksel EKO'ya göre DDİ'nin daha iyi bir değerlendirme sağladığı görülmüştür [110]. Ayrıca DDİ'nin SVH olan hastalarda, LV gevşeme bozukluğunu geleneksel EKO'ya göre daha iyi gösterdiği görülmüştür [109, 112]. Yapılan çalışmalarda DDİ ile elde edilen parametrelerin geleneksel ekokardiyografiye göre daha az “yük” bağımlı olduğu görülmüştür [110].

Miyokardiyal Performans İndeksi

Miyokardiyal performans indeksi (Tei indeksi) 1995 yılında Chuwa Tei tarafından primer miyokardiyal sistolik disfonksiyonu olan hastalarda, sol ventrikül

sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını birlikte değerlendirmek üzere öne sürülen bir Doppler indeksidir [113]. Tei indeksi kardiyak zaman aralıkları kullanılarak elde edilen sayısal bir değerdir ve izovolümetrik kasılma zamanı ve izovolümetrik gevşeme zamanı toplamının, ejeksiyon zamanına bölünmesi ile elde edilir [113].



Şekil 6. Miyokardiyal Performans İndeksi Formülü [113]

LV:Sol ventrikül, **MPI:**Miyokardiyal performans indeksi, **IVCT:** İntraventriküler kontraksiyon zamanı, **IVRT:** İntraventriküler relaksasyon zamanı, **LVET:** Sol ventrikül ejeksiyon süresi, **MCOT:** Mitral kapak kapanma-açılma süresi

MPI her iki ventrikül için ayrı ayrı hesaplanabilir [113]. Sistolik disfonksiyonda izovolümetrik kontraksiyon zamanı uzamış ve ejeksiyon zamanı kısalmıştır [113]. Diyastolik disfonksiyonda ise izovolümetrik gevşeme zamanı

artar [113]. Sol ventrikül MPI normal değeri $0,39\pm0,05$ 'dir [113]. Bu aralığın üzerindeki değerler anormal olarak kabul edilir. Sağ ventrikül MPI için normal değer ise $0,28\pm0,04$ 'dür [114]. MPI; kalp hızından, kan basıncından ve ventrikül geometrisinden bağımsız olarak miyokard performansı hakkında bilgi verdiği için pek çok kardiyak bozuklukta (kardiyak transplantasyon, hipertansif / diyabetik kardiyak etkilenimde, kardiyomiyopatilerde) kullanılmıştır [113-118].

Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümü ve Önemi

Kardiyovasküler hastalıklar pek çok hastada ateroskleroz sonucu gelişir [119]. Genç hastalarda hızlanmış mortaliteyi açıklamada ateroskleroz süreci önemli bir faktör olarak bulunmuştur [119]. Ancak genç SDBY hastalarında genellikle iskemik kalp hastalığı klinik bulguları olmaz ve daha çok aritmi ve diğer nedenlerle gelişen ani kardiyak ölüm görülür [120]. Hastaneye başvuranlarda ise iskemik kalp hastalıkları, hastalar genç oldukları için ve yaygın olmayan klinik tablolarla geldikleri için tanı alamıyor olabilirler [119].

Büyük arterlerdeki artmış intima media kalınlığı (IMT), aterosklerozun erken belirteci olarak kabul edilir ve hem genel nüfusta hem de erişkin diyaliz hastalarında KV olayları öngörmede oldukça duyarlıdır [8-10]. Hipertansiyon, obezite, hiperlipidemi nedeniyle KVH riski olan çocuklarda artmış

CIMT gösterilmiştir [121-128]. KBY’de görülen artmış IMT, sol ventrikülün artmış yükü ve bozulmuş periferik kan akımı nedeniyle büyük arterlerin elastik yapısını kaybedip sertleşmesiyle ilişkilidir [64]. Artmış CIMT, ateroskleroz erken belirteçi olarak düşünülür ve anjiyografik olarak tanımlanan koroner arter hastalığı, gerek genel erişkin nüfusta gerekse de erişkin dönem KBY’de görülen KVH mortalite ve morbiditesini öngörmede artmış CIMT ile korele olarak bulunmuştur [129-132].

Artmış CIMT hipertansiyonla oldukça koreledir ve çocukluk çağında hipertansif hastalarda ve renal transplantasyon hastalarında tespit edilmiştir [133-138]. Çocuklarda ve genç erişkinlerde renal transplantasyon sonrasında ölümlerin %40’ı KVH ile ilişkilidir [17, 19]. Bu nedenle renal transplantasyon sonrasında da KVH riskini gösteren belirteçleri göz önünde bulundurmak gerekir.

Ateroskleroz büyük ve orta çaplı arterlerde kalınlaşma ve sertleşmeye neden olur [139]. Arterioskleroz ve aterosklerozun klinikteki önemi, arteriel gövdede progresif sertleşmeye ve arter çapında progresif daralmaya yol açması ve aterotromboz riski yaratmasıdır [139].

Arteriel yapıların non invaziv olarak incelenmesi, arter duvarının intima media kalınlığını ölçmeye yarayan ve arter duvar yapısının elastik özelliklerini ortaya koyan yüksek çözünürlüklü ultrason görüntülemesine dayanır [139]. Ultrason ile IMT, elastik özellikler yanında arterin akım aracılı genişleme (FMD) ve akım dalgasının hız ve şeklinin yayılmasından yola çıkarak hesaplanan akım dalgası hızı (PWV) ölçümü yapılabilir [139]. Bütün

bu metotlar özellikle IMT ve PWV ölçümü, klinik pratikte kullanılan ve hipertansif erişkine yaklaşım kılavuzlarında subklinik hedef organ hasarını, inme ve kardiyak olay riskini öngörmede kullanılması önerilen tetkiklerdir [139, 140]. IMT, ancak plak görülmesi halinde kesin olarak ateroskleroza gösteren, arteriel hasarı göstermede kullanılan özgün olmayan bir belirteçtir[139]. Buna rağmen erişkinlerde karotis kommunis IMT ölçümünün $> 0,9$ mm olması ateroskleroz açısından belirgin bir KV risk belirteci olarak görülür [139].

Standart IMT ölçümü karotis kommunis, bulbus karotis ve karotis internadan yapılır [139]. Klinikte genellikle karotisin internal dalını verdiği yerin 1 – 2 cm altından ölçüm alınır, bu bölge aynı zamanda görüntü kalitesinin de çocuklarda en iyi çıkarılabildiği alanlardandır [139].

KV sistemin hemodinamik bozulmalara karşı fizyolojik olarak verdiği yanıt arter ve ventrikül lümeninde genişleme ve duvar kalınlığında artış şeklindedir [141]. Bununla birlikte uzun süreli ve/veya belirgin basınç yüklenmelerinde arter duvarında patolojik olarak “yeniden yapılanma” oluşur. Arter duvarındaki patolojik “yeniden yapılanma” karotis kommunis IMT’de ve WCSA (duvar kesit alanı)’da artmaya ve endotel fonksiyonlarının bozulmasına neden olur.

Genel çocuk nüfusunda IMT, yaşla ve yaş ilişkili kan basıncının artması ile korele şekilde artar. IMT ile ilgili en önemli hemodinamik faktör, arter kan akımındaki pulsatil karakterdir ki bunda da sistolik kan basıncı ve nabız basıncı

önemli rol oynar [142, 143]. İntima-media kalınlığı artması buradaki düz kas hücrelerinin hipertrofiye uğraması ve ekstrasellüler matriksin artması ile oluşur [144].

Karotis kommunisten ölçülen IMT'nin inme, koroner kalp hastalığı ve akut miyokard enfarktüsü geçirme riski ile korele olduğu gösterilmiştir [145-147].

Sağlıklı çocuklarda IMT ile yapılmış en büyük çalışma Jourdan ve ESCAPE Çalışması'ndaki araştırmacıların yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada 250 sağlıklı çocuk ve ergende (10 – 19 yaş arası) karotis kommunis ve yüzeysel femoral arter IMT'leri ölçülmüş ve yaş – cinsiyete göre IMT persantilleri çıkarılmıştır [142]. Çalışmada, IMT'nin ergenlik döneminde belirgin olarak arttığı, bunun da boy, vücut kitle indeksi, sistolik kan basıncı ve nabız basıncı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [142]. Çalışmada alt grup olarak alınan sigara içen çocuklarda ise karotis kommunis IMT'sinin belirgin artmış olduğu görülmüştür [142]. Antropometrik ölçümlerle IMT arasındaki ilişkiye bakıldığında; daha uzun boylu olan çocukların daha yüksek sistolik kan basıncı olduğu ve buna ikincil olarak daha kalın IMT'lerinin olduğu görülmüştür [142].

Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda IMT'nin sağlıklı kontrollere oranla artmış olduğu ve glomerüler filtrasyon hızı ile negatif olarak korele olduğu görülmüştür [16, 27, 71, 136].

İntima- media kalınlaşmasında arteriel hasarın ve arter fonksiyonel özelliklerinin geri dönüşebilir olup olmaması önemli bir sorudur. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda, hipertansif hastalarda SVH ve karotis arterindeki aterosklerotik plağın gerilemesiyle kardiyovasküler ölüm ve inme riskinin azaldığı görülmüştür [148, 149]. Ancak hemodinamik ve metabolik faktörlere uzun süreli maruziyet arter duvarında geri dönüşümsüz yeniden yapılanmaya yol açabileceği için tedavi yöntemlerine olabildiğince erken dönemde başlanmalıdır.

Sonuç olarak karotis intima media kalınlığı ölçümü, arteriel duvar hasarını gösteren, KV risk faktörleri ve hedef organ hasarı ile ilişkili olan, klinikte sol ventrikül kitlesini tahmin etmede pratik olarak kullanılabilecek ve tedavi etkisini görmede de faydalı olabilecek bir yöntemdir.

Beyin Natriüretik Peptit

Beyin natriüretik peptit (BNP) aynı zamanda B tip natriüretik peptit olarak da bilinir ve ilk kez 1988 yılında domuz beyninden izole edilmiştir [150]. Ancak BNP'nin kalpten köken aldığı ve bir kardiyak hormon olduğu yakın zamanda anlaşılmıştır [150]. BNP, natriüretik peptit ailesinden olup atrial natriüretik peptit (ANP), C-tip natriüretik peptit (CNP) ve ürodilatin ile benzer yapıya sahiptir [150]. Natriüretik peptitler, 17 aminoasit halkası ve iki sistein

molekölü arasında bir disülfid bağı içeren ortak bir kimyasal yapıya sahiptir [150].

BNP asıl olarak ventriküllerdeki myositlerden sentezlenir ve salınır [150].

BNP daha çok uyarı sonrasında hızlı bir gen ekspresyonu ile de novo sentez edilir ve salınır [150]. BNP 108 aminoasitlik bir prehormon (proBNP) olarak sentez edilir [150]. Dolaşıma bu şekilde taşınan BNP iki parçaya bölünerek; biyolojik olarak aktif 32 aminoasitten oluşan C-terminal fragman ve biyolojik olarak inaktif yapıda 76 aminoasitten oluşan N-terminal fragmanı (NT-proBNP) oluşturur [150]. Her iki molekül de eşzamanlı olarak serbestleşir ve dolaşımda tespit edilebilir [150].

BNP ve NT-proBNP sentez ve salınımındaki ana uyaran miyokardiyal duvar gerilimidir [150]. Buna ek olarak miyokardial iskemi, nörohormon ve sitokinlerin endokrin etkileri de BNP salınımını etkiler [150].

Sistemik dolaşımdaki BNP natriüretik peptit reseptör tip A (NPR-A) ile etkileşerek hücre içi cGMP üretimini sağlar [150]. BNP'nin fizyolojik etkileri natriürez, diürez, periferik vazodilatasyon, renin- anjiyotensin-aldosteron sistemi(RAAS) inhibisyonu ve sempatik sinir sistemi inhibisyonudur [150].

BNP natriüretik peptit reseptör tip C'ye bağlanıp nötral endopeptidazların proteolizi ile parçalanarak plazmadan uzaklaştırılır [150]. Buna karşılık NT-proBNP renal atılım yoluyla plazmadan uzaklaştırılır [150].

BNP yarı ömrü 20 dakika iken, NT-proBNP'nin 120 dakika yarı ömrü vardır ve her iki molekül de plazmaya eşit oranlarda salınmasına rağmen

NT-proBNP'nin plazmada BNP'ye oranla yaklaşık 6 kat daha yüksek miktarda bulunması yarılanma süreleriyle ilişkilidir [151]. BNP ve NT - proBNP'nin her ikisi de plazmada ölçülebilir.

Plazma Beyin Natriüretik Peptit Konsantrasyonunu Etkileyen Faktörler

Yaş

İnsanlarda plazma BNP düzeyi doğumda, erişkin BNP düzeyine göre 25-30 kat daha yüksektir [152]. Daha sonra BNP konsantrasyonu ilk haftadan itibaren hızla düşmeye başlar ve yaklaşık 2. haftadan itibaren çocuklarda BNP düzeyi erişkinlerde olduğundan daha düşük olarak tespit edilir [153].

Cinsiyet

Kızlarda BNP düzeyiyle puberte dönemindeki östradiol konsantrasyonu arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir [154, 155]. İkinci dekattan sonra kızlarda BNP düzeyi daha yüksek olarak bulunmuştur [154]. Sağlıklı erişkinlerde plazma BNP düzeyi kadınlarda yaklaşık %32 daha yüksek tespit edilmiştir [152].

Pek çok değişkenden etkilenen BNP'nin düzeyi yorumlanırken yaşa ve cinsiyete göre oluşturulan değerler kullanılmalıdır [156].

Genetik Faktörler

Genel nüfusta değişiklik gösteren BNP düzeyleri genetik yapıyla ilişkilendirilmiştir [152].

Vücut Kitle İndeksi

Obez erişkinlerde ($VKI >30\text{kg/m}^2$) BNP düzeyinin aynı yaş ve cinsiyetteki kontrollere göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir [152]. Adipöz dokuda natriüretik peptit reseptörleri yaygın olarak bulunur ve bu nedenle yağ dokusu hücreleri dolaşımdaki BNP'nin azalmasına yol açar [157]. Obez bireylerin hipertansiyona yatkın olması, BNP eksikliği ile sempatik sinir sistemi ve RAAS'nin inhibisyonunun ortadan kalkması ve artmış renal sodyum geri Emilimi ile kısmen açıklanabilir [158].

Renal Fonksiyon

Dolaşımda BNP düzeyi, $GFR 60\text{ ml/dk/1,73m}^2$ altına indiğinde artmaya başlar [159]. GFR 'de her 10 ml/dk 'lık azalma BNP'de %21'lik bir artışa neden olur [160]. Kronik böbrek yetmezliğinde daha belirgin yükselen BNP düzeyleri renal yolla atılımının azalmasının yanı sıra artmış sıvı yükü ile de ilişkilidir [152]. Sonuç olarak hemodiyalizdeki [161, 162] ve periton diyalizindeki hastalarda [163], BNP düzeyi daha yüksektir [155].

BNP'nin Pediatrik Kronik Böbrek Yetmezliğinde Kardiyovasküler Riski

Öngörmedeki Yeri

Erişkinlerde son dönem böbrek yetmezliğinde (SDBY) olan hastaların kardiyovasküler sistem ile ilişkili mortalitesi hakkında pek çok kanıt vardır ancak çocuklarda BNP ile ilgili çalışmalar sınırlıdır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar BNP'nin sistolik ve diyastolik kalp yetmezliğinde duyarlı ve özgün bir belirteç olduğunu göstermektedir [5-7]. Plazma BNP düzeyinin sol ventrikül diyastol sonu basıncı ve kalp yetmezliğinde görülen dispne ile yakından ilişkili olduğu görülmüştür [164]. Plazma BNP düzeyinin erkeklerde 45 pg/ml ve kadınlarda 50 pg/ml'nin üzerinde olması sol ventrikül sistolik disfonksiyonunu tespit etmede %95 özgünlüğe sahip olduğu görülmüştür [165]. Price ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 53 çocuk hastada (ortalama yaş 9,3 yıl (2,7 ile 15,1 yaş arası)) BNP düzeyleri ölçülmüş ve BNP düzeyinin kronik sol ventrikül sistolik disfonksiyonunda kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur [166]. Kardiyovasküler olay gelişen hastaların BNP düzeylerinin 735 pg/ml'e 37 pg/ml gibi belirgin olarak yüksek bulunduğu görülmüştür [166]. Buna göre BNP değerinin 300 pg/ml ve üzerinde olması güçlü bir kardiyak mortalite ve morbidite işareti olduğu öne sürülmüştür [166]. Bu çalışmada hem sistolik hem diyastolik fonksiyonları gösteren sol ventrikül

miyokardiyal performans indeksinin (LV MPI) BNP ile korelasyonunun diğer ekokardiyografi parametrelerine göre daha iyi olduğu görülmüştür [166].

Beyin Natriüretik Peptit Düzeyi ve Miyokardiyal Performans İndeksi İlişkisi

Yakın zamanda çeşitli hasta gruplarında yapılan çalışmalarda BNP ve MPI arasındaki olası ilişki araştırılmıştır. Ono ve arkadaşlarının iskemik kalp hastalığı, dilate kardiyomiyopati, hipertansiyon gibi nedenlerle izlenen hastalarda yaptıkları bir çalışmada BNP değerleri, MPI ve hastaların fonksiyonel kapasitesi ile ilişkili bulunmuştur [167]. BNP değeri 73 pg/ml'nin altında olan hastalarda ortalama MPI değeri $0,57 \pm 0,24$ olarak bulunmuştur [167]. Perlowski ve arkadaşlarının erişkin konjenital kalp hastalığı olan hastalarda yaptıkları bir başka çalışmada, BNP düzeyinin sağ ve sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonundan çok her iki ventriküle ait MPI değeri ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir [168].

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji ve Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalları ile Radyoloji ve Biyokimya Anabilim Dalları işbirliğiyle yapılmıştır. Bu çalışmada; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Bölümü'nde takip edilen kronik böbrek yetmezliği tanısı alıp renal transplantasyon yapılan hastaların transplantasyon öncesi ekokardiyografik bulguları, karotis intima media kalınlıkları ile transplantasyon sonrasında yapılan ekokardiyografik bulguları ve karotis intima media kalınlıkları karşılaştırılmış ve hastalara transplantasyon sonrası yapılan doku Doppler görüntüleme ile eşzamanlı bakılan serum beyin natriüretik peptit düzeyi sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya renal transplantasyon yapılan 32 hasta ile uygun yaş ve cinsiyette olan 32 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Çalışma, Ankara 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 11.01.2010 tarihinde, 2010/01-160 nolu karar ile onaylandıktan sonra başlatılmıştır. Hastalardan ve kontrol grubundaki çocuklardan ve ailelerinden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Çalışmaya alınan tüm vakaların antropometrik ölçümleri, sistemik muayeneleri ve uygun büyüklükte manşonla sfigmomanometre ile kan basıncı ölçümleri yapılmıştır.

Hasta Seçimi

Çalışmaya alınan hastalar; 5-18 yaş arası dönemde renal transplantasyon yapılmış olup GÜTFH’de takip edilen, transplantasyondan önce primer kardiyak hastalığı (doğumsal kalp hastalığı, kalp kapak yetmezlik ve/veya darlıkları) olmayan, transplantasyon tarihi üzerinden 6 aydan daha uzun süre geçmiş olan hastalardır. Sağlıklı kontrol grubu ise hastaların akrabalarından, çalışan personellerin yakınlarından ve hastaneye sağlık raporu almak için başvuran benzer yaş, boy ve kiloda olan kronik hastalığı (Diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, dilate kardiyomiyopati, doğumsal kalp hastalığı, kalp kapak yetmezlik veya darlıkları), aktif enfeksiyon bulguları (ateş, öksürük, bulantı, kusma, dizüri, ishal) ve patolojik fizik inceleme bulgusu olmayan sağlıklı gönüllülerden oluşturulmuştur.

Antropometrik ölçümler: Tüm vakaların ölçümleri aynı kişi tarafından yapılmış olup boy, ayakkabısız olarak ayakta dik durur pozisyonda duvara sabitlenmiş bir şeritmetre ile, ağırlık ise vakaların üzerindeki kalın elbiseler ve ayakkabılar çıkarılmış olarak dijital baskül ile ölçülmüştür.

Laboratuvar İncelemeleri

Renal tranplantasyon hastalarının bulunduğu grupta 12 saatlik açlığı takiben kontrolleri sırasında rutin olarak bakılan BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, ürik asit, albumin, ferritin, parathormon, kolesterol, trigliserit, LDL, VLDL, HDL kolesterol, tam kan sayımı, sedimentasyon ve CRP değerleri ile çalışma için ayrıca alınmış olan BNP düzeyi bakılmıştır. Değerler Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında çalışılmıştır.

BNP düzeyi çalışılması için kanlar ekokardiyografi ve karotis intima media kalınlığı ölçümünün yapıldığı günde alınıp dakikada 3500 devirde 10 dakika santrifüj edilmiş ve elde edilen serum örnekleri ayrılıp -80°C’de çalışma gününe kadar saklanmıştır. Tüm örnekler alındıktan sonra serumlara +1°C’de çözünme işlemi uygulanmış ve serumların hepsi ELISA yöntemiyle (BIOMEDICA BNP Fragment ELISA kitleri kullanılarak) çalışılmıştır. Çıkan sonuçlar pg/ml cinsinden verilmiştir.

Serum BUN, kreatinin, ürik asit, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, albumin, kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol değerleri otoanalizör (Architect 16000, Abbott) ile spektrofotometrik yöntemle çalışılmıştır. Serum LDL düzeyi ise $LDL = Kolesterol - (Trigliserit/5 + HDL)$ formülü ile hesaplanmıştır [169].

Ferritin ve parathormon düzeyleri otoanalizör (Advia Centaur, Siemens) ile “chemiluminesans immunassay” yöntemi kullanılarak çalışılmıştır.

Sedimentasyon düzeyi “infrared barrier” yöntemi ile (SDM 60,Berkhun) mm/saat cinsinden çalışılmıştır.

CRP düzeyi nefelometrik yöntemle (Immage 800,Beckman Coulter) çalışılmıştır.

Proteinüri miktarı ölçüm gününden bir gün önce toplanmaya başlanan 24 saatlik idrardan (Architect 16000, Abbott) spektrofotometrik yöntemle idrar protein düzeyi çalışılmış ve proteinüri mg/m²/saat cinsinden hesaplanmıştır.

Tam kan sayımı VCS yöntemiyle (LH 780, Beckman Coulter) çalışılmıştır.

Hastaların kreatinin klirensi Schwartz formülüne göre
(GFR (mL/dk/1,73m²) = Boy(cm) x k / serum kreatinin(mg/dL)) hesaplanmıştır.
“k” sabit sayı olup; 1-13 yaş arası kız ve erkekler için 0,55 , 13 yaş üzeri erkekler için 0,70 ve 13 yaş üzeri kızlar için 0,55 olarak belirlenmiştir [170].

Hastaların transplatasyon öncesindeki ölçüm değerleri hasta dosyalarından geriye dönük taranarak bulunmuştur.

Hastaların nakil öncesi ve sonrası yaş (yıl), boy (cm), vücut ağırlığı (kg), vücut kitle indeksi (VKİ = Vücut ağırlığı (kg) / boy² (m²)), canlı / kadavra verici kullanımı, diyaliz süresi, diyaliz tipi (hemodiyaliz/periton diyalizi), hipertansiyon varlığı, antihipertansif ilaç kullanımı ve antihiperlipidemik ilaç kullanımı bilgileri kaydedilmiştir.

Ekokardiyografik İnceleme

Ekokardiyografi, “General Electric Medical Systems” firmasının (Amerika Birleşik Devletleri) Vivid 7 Pro EKO cihazları ile 3, 5, 7 MHz’lik probalar kullanılarak yapıldı. Ölçümlerde subkostal, parasternal uzun eksen, kısa eksen, apikal dört boşluk, beş boşluk ve suprasternal pozisyonlarda görüntüler alınarak M-mod, 2-boyutlu ve Doppler ekokardiyografik incelemeler ile hemodinamik fonksiyonlar değerlendirildi. Tüm ölçümlerde Amerika Ekokardiyografi Cemiyeti önerileri [171] ve Silverman çalışması [172] referans alındı.

Ekokardiyografik olarak yapılan ölçümler:

- LVEDD (Sol ventrikül diyastol sonu çapı)
- LVESD (Sol ventrikül sistol sonu çapı)
- IVSD (İnterventriküler septum diyastol sonu çapı)
- IVSS (İnterventriküler septum sistol sonu çapı)
- LVPWD (Sol ventrikül arka duvar kalınlığı diyastol sonu)
- Mitral E (erken diyastolik doluş hızı)
- Mitral A (atriyal doluş hızı)

Ölçümlerden hesaplanan parametreler:

- EF (ejeksiyon fraksiyonu)
- FS (fraksiyonel kısalma)
- E/A oranı
- RWT= 2 x PWD / LVEDD [173, 174]
- LVM(sol ventrikül kitlesi)(gr) = $0.8 \{ 1.04 [(LVEDD + IVSd + PWD)^3 - LVEDD^3] \} + 0.6$ [173, 174]
- LVMI(sol ventrikül kitle indeksi)(gr/m^{2,7}) = LVM/ boy(m^{2,7})
- Sol ventrikül geometrik yapısı
 - Normal (LVMI≤ 95p, RWT≤0,375)

- Konsantrik remodeling ($LVMl \leq 95p$, $RWT > 0,375$)
- Eksantrik hipertrofi ($LVMl > 95p$, $RWT \leq 0,375$)
- Konsantrik hipertrofi ($LVMl > 95p$, $RWT > 0,375$)

LVM ve LVMl için persantil değerleri sağlıklı kontrollerde yaşıa göre belirlenmiş olan Khoury ve arkadaşlarının çalışmasından alınmıştır [76].

Geometrik yapının objektif hesaplanması için ölümler hastaların boy yaşına göre değerlendirilmiştir.

Pulse- wave tissue doppler kullanılarak doku doppler incelemesi ile mitral annuler hızlar septal ve lateral mitral annuluslardan, triküspit annular hızlar ise sağ ventrikül serbest duvarından yapılmıştır.

Doku Doppler Ekokardiyografi ile ölülen parametreler:

- Sm: Mitral kapaktan ölülen sistol sırasındaki tepe miyokardiyal hız
- St: Triküspit kapaktan ölülen sistol sırasındaki tepe miyokardiyal hız
- E': Erken diyastol sırasındaki tepe miyokardiyal hız
- A': Atriyal kontraksiyon sırasındaki tepe miyokardiyal hız
- LVET: Sol ventrikül ejeksiyon süresi
- Mc-oT: Mitral kapağın kapanmasından açılmasına kadar geçen süre
- RVET: Sağ ventrikül ejeksiyon süresi
- Tc-oT: Triküspit kapağın kapanmasından açılmasına kadar geçen süre

Doku Doppler Ekokardiyografi ile hesaplanan parametreler:

- LVMPİ: Sol ventrikül miyokardiyal performans indeksi
- RVMPİ: Sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksi
- E'/A' oranı
- E/E' oranı

Ölçümler her vakada birbirini takip eden 3 kardiyak siklus boyunca yapıp ortalama değerler hesaplanmıştır.

Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümü

Vakaların karotis intima media kalınlıkları aynı radyoloji uzmanı tarafından (EUB 7500, Hitachi ultrasonografi cihazı) 13,6 MHz tranducer ile ölçülmüştür.

Ölçümler supin pozisyonundaki vakaların sağ ve sol karotis kommunis bifurkasyolarının 10 mm proksimalinden olacak şekilde alınan üçer ölçümün ortalaması olarak alınmıştır.

İstatistik

Çalışmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Program, for Windows 11.5, Chicago, Illinois, USA) programında değerlendirildi. Olgulara ait tüm nicel parametrelerin sonuçları ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Değişkenlerin ve grupların dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi ile sınıandı. $P > 0,05$ değerleri bulunan veriler normal dağılımlı (parametrik) ve bunun altındaki değerlere sahip veriler ise nonparametrik veriler olarak kabul edildi. Grupların arasında nicel verilerin karşılaştırılmasında ANOVA testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde normal dağılım gösteren

parametreler için Pearson testi, normal dağılımlı olmayan parametreler için ise Spearman korelasyon testi uygulandı. Elde edilen sonuçların anlamlılık düzeyi %95'lik güven aralığında, “p” değeri ile yorumlandı. $P < 0,05$ değerleri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Nefroloji Bilim Dalında kronik böbrek yetmezliği ile takip edilip, renal transplantasyon yapılmış, transplantasyon üzerinden en az 6 ay geçmiş olan 32 hasta ve 32 sağlıklı gönüllüyü kapsamaktadır. Kontrol ve hasta grupları yaş, cinsiyet, boy ve kilo açısından birbiri ile uyumlu olarak seçilmiştir.

Hasta grubun yaşları ortalaması $16,84 \pm 3,35$ yıl, sağlıklı kontrollerin ise $16,87 \pm 3,38$ yıldır. En küçük hasta yaşı 9, en büyük hasta yaşı 21'dir. Antropometrik ölçümler Tablo 4'de yer almaktadır. Her iki grupta cinsiyet dağılımı eşitti. Hastaların 12/32'si kız (%37,5), 20/32'si (%62,5) erkek idi.

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubu antropometrik ölçümleri

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
Yaş (yıl)	$16,84 \pm 3,35$	$16,87 \pm 3,38$	p= 0,971
Boy (m)	$1,55 \pm 0,14$	$1,56 \pm 0,13$	p= 0,722
Vücut ağırlığı (kg)	$48,8 \pm 14,4$	$50,5 \pm 12,6$	p= 0,624
VKİ (kg/m^2)	$19,86 \pm 3,42$	$20,31 \pm 2,72$	p= 0,562
Erkek (%)	20 (62,5)	20 (62,5)	

Hastaların ortalama tanı yaşı $9,09 \pm 3,6$ yıl olup, en küçük yaş 1 yıl, en büyük yaş 15 yıl olarak hesaplandı. Hastaların nakil anındaki yaşları ise ortalama $13 \pm 2,4$ yıl olup nakil yaşları 8 ile 17 yıl arasında değişmekteydi.

Hastalarda nakil sonrası geçen süre ortalama $47,90 \pm 30,98$ ay olup, değerler 7 ile 109 ay arasındaydı. Hastalara birer kez ve %71,87'sine canlıdan, %28,13'üne kadavradan nakil yapılmıştı. Hastalardan üçü hiç diyaliz tedavisi almadan nakil olmuş, 6 hasta ≤ 3 ay diyaliz tedavisi almıştı, diğer hastalar ise ortalama $34,04 \pm 25,37$ ay diyaliz tedavisi almıştı. Hastalardan 15'ine (%46,87) periton diyalizi, 11'ine (%34,37) hemodiyaliz, 3'üne de (%9,38) periton diyalizi ve hemodiyaliz yapılmıştı, 3'üne (%9,38) ise hiç diyaliz yapılmamıştı. Hastaların ortalama KBY süresi $54 \pm 36,34$ ay idi.

Tablo 5. Hastaların klinik özellikleri

	Hasta Grubu
Nakil yaşı (yıl)	$13 \pm 2,4$
Tanı yaşı (yıl)	$9,09 \pm 3,68$
Nakil sonrası geçen süre (ay)	$47,90 \pm 30,98$
Nakil sayısı	1
Verici özelliği	
Canlı (%)	23 (%71,87)
Kadavra (%)	9 (%28,13)
Diyaliz tipi	
Periton Diyalizi (%)	15 (%46,87)
Hemodiyaliz (%)	11 (%34,37)
Periton Diyalizi+Hemodiyaliz (%)	3 (%9,38)
Diyaliz yapılmamış (%)	3 (%9,38)
KBY süresi (ay)	$54 \pm 36,34$
Diyaliz süresi (ay)	$34,04 \pm 25,37$

KBY ile takipli olan hastaların tanılarına bakıldığında %34,37 ile ürolojik nedenler birinci sırayı alırken, bunlar içinde vezikoüreteral reflü %31,25 ile birinci sırada ve nefrolitiyazis ise % 3,12 ile ikinci sıklıkta görüldü. Kistik renal hastalıklar %6,24, renal agenezi %3,12, primer glomerulonefritler %12,50, amiloidoz %3,12, vaskülitler %3,12 olarak görüldü. Etyolojisi tespit edilemeyen hasta yüzdesi ise %37,5 idi. Hastaların tanıları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 6. Renal Transplantasyon hastalarının etyolojilerine göre sınıflandırılması

Hastalıklar	Hasta sayısı	Yüzde	Erkek/Kız
1.Ürolojik nedenler			
Vezikoüreteral reflü	10	%31,25	7/3
Nefrolitiyazis	1	%3,12	1/0
2.Kistik renal hastalıklar			
Multikistik displastik böbrek	1	%3,12	1/0
Nefronofitizis	1	%3,12	1/0
3.Renal agenezi	1	%3,12	1/0
4.Primer Glomerülonefritler			
FSGS	2	%6,25	0/2
Diğer (MPGN,Membranöz)	2	%6,25	2/0
5.Amiloidoz (FMF'e sekonder)	1	%3,12	1/0
6.Vaskülit (mikroskopik PAN)	1	%3,12	0/1
7.Etyolojisi bilinmeyen	12	%37,5	6/6
Toplam	32	%100	20/12

Hastaların almakta olduğu immunsupresif tedavilere bakıldığında; çoğu hasta prednizolon almaktaydı 26/32 (%81,25). Bunun yanı sıra hastaların %75'i kalsinörin inhibitörü (siklosporin:7(%21,9), takrolimus:17(%53,12)) almaktaydı. Sirolimus alan 10 (%31,25), mikofenolat alan 26 (%81,25) ve azatiyoprin alan 2 (%6,25) hasta vardı. Antihipertansif tedavi alan 17 (%53,12) hasta varken, bunların hepsi kalsiyum kanal blokeri kullanmaktaydı. Antihipertansif kullanan 17 hastadan 3'ü (%9,37) iki veya daha fazla antihipertansif almaktaydı. İki hasta kalsiyum kanal blokere ek olarak beta bloker ve bir hasta da kalsiyum kanal blokere ek olarak tiyazid diüretik ve anjiyotensin reseptör bloker kullanmaktaydı. Hiperkolesterolemi için sadece 2 hasta (%6,25) tedavi (fenofibrat) almaktaydı.

Hastaların nakil sonrası tetkik sırasındaki kan basıncı değerlerine bakıldığında 3 (%9,37) hastanın sistolik kan basıncı 95p'in üzerinde ve 5 (%15,62) hastada diyastolik kan basıncı 95p'in üzerinde tespit edildi.

Hastaların nakil öncesi ve sonrası antropometrik ölçümleri karşılaştırıldığında, nakil öncesi VKİ ortalaması $17,46 \pm 2,21 \text{ kg/m}^2$ iken, nakil sonrası $19,86 \pm 3,42 \text{ kg/m}^2$ olarak anlamlı şekilde artmış bulunmuştur ($p<0,001$).

Hastaların nakil sonrası GFR değeri öncesine oranla belirgin artmış tespit edildi ($p<0,001$).

Hastaların nakil sonrası tamamına karotis intima media kalınlığı ölçümü yapılmış olup, sadece 13 hastanın nakil öncesi CİMT ölçümlerine ulaşılabilmiştir. Bu 13 hastanın CİMT ölçümü nakil öncesi ve sonrasında karşılaştırıldığında nakil

öncesi sol CİMT ölçümü ortalaması $0,754 \pm 0,097$ mm, nakil sonrası ise $0,567 \pm 0,092$ mm olarak ölçülmüştür. Sağ CİMT ölçümünde ise nakil öncesi ortalama $0,720 \pm 0,077$ mm, nakil sonrası ortalama $0,543 \pm 0,104$ mm olarak bulunmuştur. Bu değerler karşılaştırıldığında nakil sonrası hem sağ hem de sol CİMT ölçümünün anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür ($p < 0,001$). Ortalama CİMT değerine göre bakıldığında da $0,056 \pm 0,006$ 'dan $0,043 \pm 0,006$ mm'e gerilediği ($p < 0,001$) görülmüştür.

Hastaların nakil öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında nakil sonrası dönemde Hb ve Htc değerlerinin anlamlı olarak arttığı görüldü ($p < 0,001$).

Hastaların lipit profili incelendiğinde nakil sonrası dönemde, kolesterol, LDL ve TG değerlerinde anlamlı düşme görülürken, HDL'de belirgin artış tespit edildi ($p < 0,001$). Nakil sonrası biyokimyasal değerlere bakıldığında BUN, Cre, ÜA, fosfor, kalsiyum fosfor çarpımı, sodyum ve potasyum değerlerinde anlamlı şekilde düşme görülürken ($p < 0,001$), albumin ve kalsiyum değerlerinde anlamlı şekilde artış tespit edildi ($p < 0,001$).

Akut faz reaktanlarına bakıldığında, sedimentasyonun nakil sonrası dönemde öncesi ile karşılaştırıldığında belirgin olarak azaldığı görülmüştür ($52,90 \pm 34,19$ 'e karşılık $16,28 \pm 12,54$, $p < 0,001$). CRP değerinde de nakil sonrasında belirgin azalma ($p < 0,001$) görülmüştür.

Hastaların nakil öncesi ve sonrası ferritin, PTH düzeyleri karşılaştırıldığında her iki değerde de nakil sonrasında anlamlı düşüş saptanmıştır ($p<0,001$).

Hastaların nakil öncesi ve sonrası tam kan sayımı ve biyokimyasal değerleriyle ilgili parametreler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 7. Hastaların nakil öncesi ve sonrası laboratuvar parametreleri

Parametreler	Nakil Öncesi	Nakil Sonrası	P
Hb (g/dL)	9,53 ± 1,40	12,94 ± 2,41	$p<0,001$
Htc (%)	28,12 ± 4,56	38,15 ± 6,83	$p<0,001$
Sedimentasyon (mm/h)	52,90 ± 34,19	16,28 ± 12,54	$p<0,001$
Kolesterol (mg/dl)	181,96 ± 48,70	180,18 ± 36,05	$p<0,001$
HDL (mg/dl)	46,28 ± 13,35	50,25 ± 16,01	$p<0,001$
LDL (mg/dl)	105,15 ± 35,71	103,85 ± 25,52	$p<0,001$
TG (mg/dl)	152,65 ± 66,34	130,40 ± 73,62	$p<0,001$
BUN (mg/dl)	67,69 ± 21,62	18,81 ± 8,96	$p<0,001$
Cre (mg/dl)	6,95 ± 2,01	1,25 ± 0,57	$p<0,001$
GFR (mL/dk/1,73m ²)	13,38 ± 4,47	88,70 ± 31,24	$p<0,001$
ÜA (mg/dl)	5,54 ± 1,33	5,26 ± 1,42	$p<0,001$
Albumin (g/dl)	3,94 ± 0,50	4,58 ± 0,50	$p<0,001$
Ca (mg/dl)	9,13 ± 0,94	9,61 ± 0,60	$p<0,001$
P* (mg/dl)	5,44 ± 1,35	3,95 ± 0,81	$p<0,001$
Ca x P	49,77 ± 13,76	38,05 ± 8,09	$p<0,001$
Na (mmol/L)	137,81 ± 3,87	137,81 ± 2,54	$p<0,001$
K (mmol/L)	4,72 ± 0,81	4,16 ± 0,55	$p<0,001$
PTH (pg/ml)	243,25±237,96	96,22±90,48	$p<0,001$
Ferritin (ng/ml)	273,17±183,90	85,97±82,54	$p<0,001$
CRP (mg/L)	12,22±9,46	4,26±3,45	$p<0,001$

*P: Fosfor

Hastaların nakil öncesi ve sonrası ekokardiyografik parametreleri

incelendiğinde, sol ventrikül kitlesinin ($156,12 \pm 111,17$ gr'e karşılık $151,13 \pm 55,57$ gr) ve kitle indeksinin ($62,33 \pm 36,07$ gr/m^{2.7}'e karşılık $45,92 \pm 14,3007$ gr/m^{2.7}) nakil sonrası dönemde belirgin olarak azaldığı tespit edildi ($p<0,001$). Sol ventrikül sistolik fonksiyonuyla ilişkili olan EF ve FK değerlerinin nakil sonrasında anlamlı olarak arttığı görüldü ($p<0,001$). Nakil öncesi grupta $FK < 27$ olan toplam 3 (%9,37) hasta bulunurken nakil sonrasında bu hastaların FK değerinin 27'nin üzerine çıktığı görüldü. EF değerinin nakil öncesinde 50'nin altında olan 2 hastanın da nakil sonrasında bu değerin 50'nin üzerine çıktığı tespit edildi. Diyastolik disfonksiyonu yansıtan mitral E/A oranının nakil sonrası dönemde gerilediği tespit edildi ($1,68 \pm 0,65$ 'e karşılık $1,45 \pm 0,29$, $p<0,001$). Sol ventrikül geometrik paternini belirlemede rol oynayan rölatif duvar kalınlığının da nakil sonrası dönemde öncesine göre gerilediği tespit edildi ($0,51 \pm 0,21$ 'e karşılık $0,43 \pm 0,08$, $p<0,001$).

Hastaların sol ventrikül geometrik paterni değerlendirildiğinde nakil öncesi dönemde konsantrik hipertrofi %56,25 iken sonrasında %50'e gerilemiş, eksantrik hipertrofi %6,75 ile nakil öncesi ve sonrası dönemde aynı oranda kalmış, konsantrik remodelling ise %15,6'dan %21,85 'e yükselmiştir. Normal geometrik paterne sahip hasta sayısı nakil öncesi ve sonrası dönemde değişmemiştir (%9,4). Hastaların %53,1'nde (17 hasta) geometrik patern aynı tipte kalmıştır. Nakil öncesi grupta sol ventrikül hipertrofisi olan 25 hasta (%78,12) varken nakil sonrası dönemde bu oran

21 hastaya (%65,62) düşmüştür. Öncesi ve sonrası dönemdeki sol ventrikül hipertrofisi kıyaslandığında aradaki fark anlamlı bulunmamıştır (p=0,667).

Hastaların nakil öncesi ve sonrası ekokardiyografik parametreleri Tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8. Hastaların nakil öncesi ve sonrası ekokardiyografi parametreleri

Parametreler	Nakil Öncesi	Nakil Sonrası	P
LVCD	4,14 ± 0,86	4,38 ± 0,59	p<0,001
LVCS	2,72 ± 0,83	2,53 ± 0,42	p<0,001
FK (%)	37,15 ± 7,37	38,21 ± 5,65	p<0,001
EF (%)	66,31 ± 8,46	69,15 ± 5,80	p<0,001
İVSD	1,03 ± 0,23	1,05 ± 0,19	p<0,001
İVSS	1,38 ± 0,35	1,44 ± 0,28	p<0,001
ADD	1,03 ± 0,45	0,75 ± 0,22	p<0,001
ADS	1,43 ± 0,36	1,21 ± 0,24	p<0,001
Mitral E	1,24 ± 0,28	0,94 ± 0,25	p<0,001
Mitral A	0,78 ± 0,21	0,66 ± 0,18	p<0,001
Mitral E/A	1,68 ± 0,65	1,45 ± 0,29	p<0,001
LVM gr	156,12 ± 111,17	151,13 ± 55,57	p<0,001
LVMİ gr/m ^{2.7}	62,33 ± 36,07	45,92 ± 14,30	p<0,001
RWT	0,51 ± 0,21	0,43 ± 0,08	p<0,001
SVH *(%)	25 (78,12)	21 (65,62)	p>0,05
Geometrik Patern			
Konsantrik hipertrofi (%)	18 (56,25)	16 (50)	p>0,05
Eksantrik hipertrofi (%)	6 (18,75)	6 (18,75)	p>0,05
Konsantrik remodeling(%)	5 (15,6)	7 (21,85)	p>0,05
Normal (%)	3 (9,4)	3 (9,4)	p>0,05

*SVH: Sol ventrikül hipertrofisi olan hasta sayısı ve yüzdesi

Hastaların nakil sonrası ekokardiyografileri sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında sol ventrikül kitlesi, kitle indeksi ve rölatif duvar kalınlığı hastaların olduğu grupta belirgin olarak yüksek tespit edildi ($p<0,001$). Sağlıklı kontrollerin tamamının sol ventrikül geometrik paterni normal bulunurken, hastaların %9,4'ünün normal, %50'sinde konsantrik hipertrofi, %18,75'nde eksantrik hipertrofi ve %21,85'nde konsantrik remodelling saptandı. Hastaların EF değerleri sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek çıkarken ($p=0,047$), FK değerleri kontrol grubundan belirgin olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Diyastolik disfonksiyonu yansıtan mitral E/A değeri hasta grupta sağlıklı gruba oranla daha düşük olarak tespit edildi ($p=0,028$). E/E' oranı ise nakil sonrası hastaların olduğu grupta sağlıklı kontrollere oranla anlamlı derecede yüksek olarak bulundu ($7,07 \pm 1,53$ 'e karşılık $6,59 \pm 0,92$, $p=0,138$). Hastaların sol ventrikül MPI'i sağlıklı gruba oranla belirgin olarak yüksek bulundu ($0,42 \pm 0,11$ 'e karşılık $0,37 \pm 0,04$, $p=0,019$).

Nakil sonrası dönemdeki hastaların CİMT ölçümleri sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında sol ve sağ CİMT değerleri hastalarda belirgin olarak yüksek bulundu (sol CİMT $0,583 \pm 0,109$ 'e karşılık $0,465 \pm 0,078$, $p<0,001$ ve sağ CİMT $0,538 \pm 0,094$ 'e karşılık $0,472 \pm 0,102$, $p=0,009$).

Nakil sonrası grup ile sağlıklı kontrollerden çalışılan BNP düzeyine bakıldığında sağlıklı kontrollerin BNP düzeyi hastalardan belirgin olarak düşük

bulundu ($13,28 \pm 3,93$ ‘ e karşılık $20,62 \pm 14,77$). Hastaların ve sağlıklı kontrollerin ekokardiyografik bulguları Tablo 9’da özetlenmiştir.

Tablo 9. Nakil sonrası hastalarla sağlıklı kontrollerin ekokardiyografik parametreleri ile birlikte CİMT ve BNP değerleri

Parametreler	Nakil Sonrası	Sağlıklı Kontrol	P
LVCD	$4,38 \pm 0,59$	$3,63 \pm 0,13$	$p < 0,001$
LVCS	$2,53 \pm 0,42$	$2,29 \pm 0,16$	$p < 0,01$
FK	$38,21 \pm 5,65$	$35,46 \pm 5,23$	$p < 0,001$
EF	$69,15 \pm 5,80$	$67,46 \pm 5,84$	$p < 0,05$
İVSD	$1,05 \pm 1,19$	$0,93 \pm 0,09$	$p < 0,01$
İVSS	$1,44 \pm 0,28$	$1,02 \pm 0,27$	$p < 0,001$
ADD	$0,75 \pm 0,22$	$0,56 \pm 0,03$	$p < 0,001$
ADS	$1,21 \pm 0,24$	$1,03 \pm 0,10$	$p < 0,001$
Mitral E	$0,97 \pm 0,19$	$1,12 \pm 0,09$	$p < 0,001$
Mitral A	$0,68 \pm 0,14$	$0,70 \pm 0,13$	$p > 0,05$
Mitral E/A	$1,46 \pm 0,29$	$1,64 \pm 0,34$	$p < 0,05$
Mitral E/E’	$7,07 \pm 1,53$	$6,59 \pm 0,92$	$p > 0,05$
LVM (gr)	$151,13 \pm 55,57$	$73,59 \pm 10,83$	$p < 0,001$
LVMİ (gr/m ^{2.7})	$45,92 \pm 14,30$	$22,66 \pm 6,09$	$p < 0,001$
RWT	$0,43 \pm 0,08$	$0,31 \pm 0,02$	$p < 0,001$
Geometrik Patern			
Konsantrik hipertrofi (%)	16 (50)	0	
Eksantrik hipertrofi (%)	6 (18,75)	0	
Konsantrik remodelling(%)	7 (21,85)	0	
Normal (%)	3 (9,4)	32 (100)	
MPI sol	$0,42 \pm 0,11$	$0,37 \pm 0,04$	$p < 0,05$
CİMT sol (mm)	$0,583 \pm 0,109$	$0,465 \pm 0,078$	$p < 0,001$
CİMT sağ (mm)	$0,538 \pm 0,094$	$0,472 \pm 0,102$	$p < 0,01$
CİMT ortalama*	$0,560 \pm 0,091$	$0,468 \pm 0,084$	$p < 0,001$
BNP (fmol/mL)	$20,62 \pm 14,77$	$13,28 \pm 3,93$	$p < 0,01$

*CİMT ortalama: Sağ ve sol karotis intima media kalınlıkları ortalaması

Korelasyon Analizleri

Renal Transplantasyon Hastalarında Korelasyonlar

Nakil sonrası hastaların ölçülen MPI değeri ile nakil sonrası ölçülen LVMİ değeri $p < 0,001$ ve $r = 0,472$ ile korele olarak bulunmuştur. MPI ile diyastolik disfonksiyonu gösteren nakil sonrası E/A değeri ($p = 0,022$, $r = -0,286$) ve nakil sonrası E'/A' ($p = 0,007$, $r = -0,332$) değeri negatif korele bulunmuştur. Nakil sonrası E/A değeri ayrıca nakil sonrası glomerüler filtrasyon hızı ile negatif korele olarak bulunmuştur ($p = 0,026$, $r = -0,392$).

E/A oranı ve E'/A' oranı ile nakil sonrası değerlendirilen LVMİ arasında negatif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $p = 0,005$, $r = -0,351$ ve $p = 0,005$, $r = -0,350$). Hastaların diyaliz süresi ile nakil sonrası E/A oranı arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($p = 0,034$, $r = -0,375$).

Hastaların nakil sonrası ölçülen sistolik ve diyastolik kan basınçları ile BNP, ortalama CİMT, sol MPI, E/A, E/E', E'/A' oranı arasında korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 10. MPI ve LVMİ ile ilişkili korelasyonlar

	MPI		LVMİ	
	Korelasyon katsayısı (r)	P	Korelasyon katsayısı (r)	P
E/A	-0,286*	0,022	-0,351*	0,005
E'/A'	-0,332*	0,007	-0,350*	0,005
E/E'	0,142	0,263	0,261*	0,037
MPI	-	-	0,472*	<0,001
LVMİ	0,472*	<0,001	-	-
GFR	-0,001	0,997	-0,205	0,261
Diyaliz süresi	-0,071	0,7	0,118	0,521

*: Anlamlı korelasyon

Hastaların nakil öncesi Hb değeri ile nakil öncesi LVMİ ($p=0,003$, $r = -0,505$) değeri arasında güçlü negatif korelasyon tespit edilirken, nakil sonrası Hb ile nakil sonrası LVMİ arasında benzer korelasyon tespit edilmedi. Ayrıca Hb değeri ile MPI, ortalama CİMT, BNP düzeyleri arasında da korelasyon saptanmadı.

Antihipertansif tedavi alan 17 hasta ile almayan 15 hastanın ve hiperlipidemi için tedavi alan (2 hasta) ve almayan (30 hasta) hastaların BNP, sol-sağ MPI, LVM, LVMİ ve ortalama CİMT değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Diyaliz ve Kronik Böbrek Yetmezliği Süresi

Hastaların diyaliz ve KBY süresi ile E/A oranı dışındaki diğer parametrelerle (sol MPI, BNP, E/E', ortalama CİMT, sonrası LVMİ) arasında

korelasyon saptanmamıştır. Ancak nakil öncesi LVMİ ($p= 0,021$, $r = 0,406$) ile diyaliz süresi arasında korelasyon saptanmıştır.

Ortalama Karotis İntima - Media Kalınlığı

Nakil sonrası dönemdeki hastaların CİMT ölçümleri sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında ortalama CİMT değeri ise hasta grupta $0,560 \pm 0,091$ mm iken sağlıklı kontrollerde $0,468 \pm 0,084$ mm olarak belirgin düşük bulundu ($p<0,001$).

CİMT ölçümü nakil öncesi ve sonrasında karşılaştırıldığında (13 hastada) nakil öncesi CİMT ölçümü ortalaması $0,056 \pm 0,006$ mm, nakil sonrası ise $0,043 \pm 0,006$ mm olarak ölçülmüştür ($p<0,001$). Nakil sonrasında aynı hastalarda ortalama CİMT değerinin belirgin gerilediği görülmüştür.

Hastaların nakil sonrası ölçülen ortalama CİMT değeri ile nakil öncesi dönemdeki kalsiyum fosfor çarpımı çok iyi derecede korele olarak bulundu ($p<0,001$, $r = 0,824$). Ortalama CİMT değeri nakil öncesi fosfor değeri ile belirgin korele ($p<0,001$, $r = 0,774$) ancak kalsiyum değeri ile ilişkisiz bulundu ($p<0,135$, $r = 0,270$). Nakil sonrası LVMİ değeri ortalama CİMT ile korele olarak bulundu ($p=0,036$, $r = 0,263$). Hastaların nakil öncesi CİMT değeri ile nakil öncesi kalsiyum fosfor çarpımı korele bulunmadı ancak nakil öncesi CİMT değeri sadece 13 hastada elde edilebilmişti.

Hastaların nakil öncesi dönemdeki diyaliz süresi ile nakil öncesi LVMİ değeri korele olarak bulunmuştur ($p=0,021$, $r = 0,406$).

Çalışmamızda nakil sonrası ortalama CİMT değeri ile nakil öncesi albumin değeri ilişkili bulunmamıştır ($p=0,145$).

Beyin Natriüretik Peptit

Nakil sonrası grup ile sağlıklı kontrollerden çalışılan BNP düzeylerine bakıldığında renal transplantasyon hastalarında BNP düzeyi sağlıklı kontrollerden belirgin yüksek bulundu ($20,62\pm14,77$ e karşılık $13,28\pm3,93$ fmol/mL).

Çalışmada BNP ile nakil öncesi LVMİ ve nakil sonrası LVMİ değerleri korele bulunurken (sırasıyla $p=0,026$, $r = 0,392$ ve $p=0,042$, $r = 0,255$) MPİ ile BNP arasında bir korelasyon saptanmadı. Nakil sonrasında hastaların LVMİ değerlerinde belirgin azalma görülürken nakil öncesi ve sonrası LVMİ farkı değerlendirildiğinde, bu değer ile BNP ($p=0,036$, $r = 0,371$) ve nakil sonrası proteinüri ($p=0,009$, $r = 0,455$) arasında korelasyon saptandı. LVMİ farkı ile sol MPİ, sistolik-diyastolik kan basıncı ve nakil sonrası süre arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tablo 11. LVMİ farkı ile ilişkili korelasyonlar

	LVMİ farkı	
	Korelasyon katsayısı (r)	p
BNP	0,371*	0,036
Proteinüri (nakil sonrası)	0,455*	0,009

*: Anlamli korelasyon

Nakil yaşı ile BNP arasında korelasyon saptanırken ($p=0,045$, $r = 0,357$) diyaliz süresi ve KBY süresi ile BNP arasında bir ilişki saptanmadı. Hastaların nakil sonrası VKİ ile BNP arasında negatif korelasyon bulunurken ($p=0,018$, $r = -0,294$) nakil sonrası proteinüri ile BNP arasında oldukça güçlü bir korelasyon ($p<0,001$, $r = 0,733$) saptandı. Ayrıca nakil sonrası sedimentasyon değeri ile BNP arasında ilişki saptanamazken CRP düzeyi arasında korelasyon saptandı ($p<0,001$, $r = 0,790$). Diyastolik disfonksiyon parametrelerinden doku Doppler ile ölçülen E/E' oranı ve E'/A' oranı ile BNP arasında korelasyon saptanırken (sırasıyla $p=0,007$, $r = 0,334$ ve $p=0,016$, $r = 0,299$) geleneksel ekokardiyografi ile ölçülen E/A oranı ile korelasyon saptanmamıştır. Ortalama CİMT ölçümü ile de BNP arasında korelasyon saptanmadı.

TARTIŞMA

Bu çalışma renal transplantasyon hastaları üzerinde yapılan, hastaların transplantasyon öncesi ve sonrası kardiyovasküler durumlarının ekokardiyografik, biyokimyasal ve CİMT ölçümü parametreleriyle incelendiği ve bunların sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı oldukça kapsamlı bir çalışma olup ayrıca renal transplantasyon hastalarının ekokardiyografik parametreleriyle BNP düzeyinin sağlıklı kontrollerle kıyaslandığı ilk çalışmadır.

Yaptığımız çalışmada renal transplantasyon hastalarının, transplantasyon öncesi LVMİ değerinin transplantasyon sonrasında istatistiksel olarak belirgin şekilde azaldığını ancak hala sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek olarak bulunduğunu tespit ettik. Kim ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde transplantasyon sonrası LVMİ değerinin gerilediği ancak kontrol grubundan yüksek olduğu görülmüştür [175]. Mitsnefes ve arkadaşlarının, renal transplantasyon hastaları ve sağlıklı kontrolleri karşılaştırdıkları bir çalışmada transplantasyon hastalarının LVMİ'ni $41,7 \pm 11,0$ ($\text{gr/m}^{2,7}$), sağlıklı kontrollerin LVMİ'ni ise $31,7 \pm 5,3$ ($\text{gr/m}^{2,7}$) olarak anlamlı şekilde sağlıklı kontrollerden yüksek bulmuşlardır [101]. Yirmidokuz hastanın katıldığı aynı çalışmada sol ventrikül geometrik paternine bakıldığında, hastaların %31'nde konsantrik hipertrofi, %24'nde egzantrik hipertrofi, %10'nda konsantrik remodelling tespit edilmiş ve hastalardan %35'nde normal geometrik patern tespit edilmiştir [101]. Bizim çalışmamızda ise

%50 sıklıkta konsantrik hipertrofi, %18,75 egzantrik hipertrofi, %21,85 konsantrik remodelling ve sadece %9,4'nde normal geometrik patern saptanmıştır. Çalışmamızda transplantasyon öncesi dönemde görülen konsantrik hipertrofi oranı %56,25'den %50'ye gerilemiş, konsantrik remodelling oranı ise %15,6'dan %21,85'e çıkmış, egzantrik hipertrofi ve normal geometrik patern oranı ise öncesi ve sonrası dönemde sabit kalmıştır. Ancak hastalara daha detaylı bakıldığında öncesinde normal geometrik paterni olan 3 hastadan ikisinde egzantrik hipertrofi geliştiği, birinde ise konsantrik remodelling geliştiği görülmüştür. Öncesinde konsantrik hipertrofi, egzantrik hipertrofi ve konsantrik remodelling olan 3 hastanın ise transplantasyon sonrasında normal geometrik paterne döndüğü görülmüştür. Renal transplantasyon hastalarında LV geometrisinde dramatik değişiklikler görülmektedir. Bununla birlikte net etki SVH'nde azalma şeklinde yorumlanabilir. Çalışmamızda normal geometrik paternin değişmesi dışında patolojik olan 3 tipin kendi içinde birbirine dönüşümüne bakıldığında en sık (%9,37) konsantrik hipertrofiden konsantrik remodellinge dönüş görülmüştür. Bu da transplantasyon sonrasında LVMİ'deki azalmanın RWT'ye oranla daha fazla olması şeklinde açıklanabilir. Bunun yanı sıra çalışmamızda sol ventrikül geometrik paterni, hastaların yarıdan fazlasında (%53,1) aynı tipte kalmış, yani LVMİ ve RWT azalmasına rağmen bu değerler normal sınırlara gerilememiştir. Çalışmamıza paralel olarak pek çok çalışmada LVMİ ve RWT'de transplantasyon sonrasında belirgin azalma tespit edilmiştir [24, 175, 176]. Aterosklerozun devam etmesi,

kullanılan steroid ve immunsupresif ilaçlar, hastalarda halen devam eden hipertansiyon veya gelişen obezite nedeniyle LVMİ ve RWT’de düzelme olmayabilir hatta artarak normal olan sol ventrikül geometrik paterninde bozulma gerçekleşebilir [2, 39, 41, 44]. Transplantasyonla üremik risk faktörleri azaltılsa da yine de var olan diğer risk faktörleri açısından hastaların yakın takip edilmesi ve kardiyovasküler risk açısından sık aralıklarla monitörizasyon bir gerekliliktir.

Çalışmamızda her ne kadar LVMİ değerinde transplantasyon ile belirgin değişiklik kaydedilse de SVH görülme oranındaki düşüş bu kadar belirgin olmamıştır. Nakil öncesi grupta %78,12 SVH görülürken bu oran nakil sonrası grupta %65,62’e kadar düşmüştür. Nakil öncesi ve sonrası grupta SVH prevalansı karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,667$). Mitsnefes ve arkadaşlarının yaptığı 23 çocuk ve ergenin dahil edildiği çalışmada hastaların SVH oranının diyaliz döneminde %52’den nakil sonrası dönemde %56’ya çıktığı ve arada istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür [177]. Aynı çalışmada LVMİ ile Hb, BUN, kreatinin, diyaliz tipi ve nakil sonrası geçen süre arasında korelasyon bulunmazken bizim çalışmamızda da benzer bulgular saptanmıştır. Ancak çalışmamızda nakil sonrası dönemde ölçülen LVMİ ve Hb ilişkisizken nakil öncesi ölçülen Hb ile LVMİ arasında oldukça belirgin bir negatif korelasyon saptanmıştır ($p=0,003$, $r = -0,505$). Bu da KBY sürecindeki aneminin kardiyak fonksiyonlara olan etkisinin önemini vurgulamaktadır [26, 27, 178].

Bullington ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada renal transplantasyon hastalarının transplantasyon sonrası ekokardiyografileri retrospektif olarak incelenmiş ve hastaların nakil sonrası ortalama 14.ayda, 33.ayda ve 49.aydaki ekokardiyografileri karşılaştırılmıştır [179]. Bu çalışmada, LVMİ'nin 1. ve 2. değerlendirme arasında belirgin azalmasına karşın, 2. ve 3. değerlendirme arasında belirgin fark olmadığı görülmüştür [179]. Aynı çalışmada hastalarda SVH prevalansında, nakil sonrası geçen süre içinde bir azalma tespit edilmemiştir [179]. Bizim çalışmamızda da hastaların nakil sonrası geçen süresi ile LVMİ arasında belirgin bir ilişki saptanmamış olup hastaların nakil öncesi ve nakil sonrası SVH prevalansı değerlendirildiğinde %78,12'den %65,62'e gerilediği görülmüştür. Bu değer çalışmamızda istatistiksel olarak anlamsız ($p=0,667$) bulunmuştur. Bu bilgiler ışığında renal transplantasyon hastalarında LVMİ'nin özellikle transplantasyondan sonra belirgin azaldığını ancak nakil sonrası belli bir süreden sonra daha da iyiye gitmediğini söylemek mümkün olabilir. Nakil öncesi ve nakil sonrası LVMİ'nin anlamlı derecede azalmadığının gösterildiği çalışmalar da literatürde mevcuttur [177]. Dolayısıyla nakil sonrasında zamanla her ne kadar LVMİ değerinde gerileme olsa da bunun SVH'nin düzelmesini sağlamaması, renal transplantasyon hastalarının süregelen bir kardiyovasküler risk altında olduğunu gösterir.

Çalışmamızda hastaların diyaliz süresi ile nakil öncesi LVMİ değeri belirgin ilişkili ($p=0,021$, $r = 0,406$) saptanırken, nakil sonrası dönemde ölçülen LVMİ'de bu ilişkinin kaybolduğu görülmüştür. Diyaliz döneminin uzun sürmesinin

kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkisi yaygın olarak bilinmektedir [2] ancak çalışmamızda bu korelasyonun nakil sonrası dönemde kaybolması LVMİ değerlerinin nakil sonrasında kısmen düzelmesiyle açıklanabilir. Her ne kadar nakil sonrasında diyaliz süresi ile ilişki LVMİ'de kaybolursa da, çalışmamızda diyaliz süresi ile diyastolik disfonksiyon göstergesi olan nakil sonrası E/A oranı arasında belirgin bir negatif korelasyon saptanmıştır. Nakil zamanına kadar hastalar ne kadar uzun süre diyaliz olmuşlarsa diyastolik disfonksiyon nakil sonrasında ölçülen E/A oranının azalması ile kendini göstermektedir.

Çalışmamızda nakil sonrası ölçülen LVMİ ile E/A ve E'/A' oranı arasında belirgin negatif korelasyon saptanırken Kim ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada da benzer ilişki tespit edilmiştir [175]. Sol ventrikül kitle indeksi artışı diyastolik fonksiyonların bozulmasıyla ilişkili görülmektedir.

Diyaliz süresi ile ilişkili bulunan nakil sonrası E/A oranı aynı zamanda nakil sonrası GFR ile de belirgin negatif korele tespit edilmiştir ($p=0,026$, $r=-0,392$).

Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarına bakıldığında, çalışmamızda EF ve FK değerlerinin, diğer çalışmalardakiyle benzer şekilde nakil hastalarında nakil öncesi döneme göre artmış olduğu aynı zamanda sağlıklı kontrollere oranla artmış olduğu bulunmuştur [101, 175]. Nakil sonrasında sistolik fonksiyonları yansıtan EF, FK değerlerindeki bu artışın nedeni nakil sonrası volüm yüklenmesinin azalmasıyla birlikte azalmış art yük, artan kalp hızı ve bunların sonucunda artan sempatik

aktivite ile ilişkili olabilir; ancak kesin mekanizma henüz tam olarak anlaşılamamıştır [101].

Miyokardiyal duvar gerilimi ile sentezi uyarılan bir molekül olan BNP, son yıllarda sistolik ve diyastolik kalp yetmezliğinde önemli bir belirteç olarak yerini almıştır [5-7]. Kardiyak transplantasyonda, hipertansif veya diyabetik hastaların kardiyovasküler fonksiyonlarının değerlendirilmesinde çok sayıda çalışmada BNP kullanılmasına rağmen [167, 180-182], renal transplantasyon sonrasında kardiyovasküler sistem ile ilişkisi konusunda belirgin bir çalışma bulunmamaktadır. Literatürde daha çok renal transplantasyon sonrası BNP ve nakil böbreğin fonksiyonları ile ilgili çalışmalar mevcuttur [183]. Bizim çalışmamızda nakil hastalarının ve sağlıklı kontrollerin serum BNP düzeyi ve ekokardiyografik bulguları incelenmiş ve BNP'nin LVMİ ile ilişkili olduğu bulunmuştur ($p=0,042$, $r=0,255$). Ancak diğer renal transplantasyon hastası olmayan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda tespit edilen BNP ve MPI ilişkisi [167, 180, 181] bizim çalışmamızda gösterilememiştir. MPI sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonunu birlikte değerlendiren bir Doppler indeksidir. MPI ve BNP ilişkisi, etyolojisinde hipertansiyon, diyabetes mellitus, hipertrofik kardiyomiyopati olan hastalarda gösterilmesine rağmen [167, 180, 181] bizim çalışmamızda renal transplantasyon hastalarında MPI ile serum BNP düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeni diğer hasta gruplarından farklı olarak renal transplantasyon hastalarında sistolik fonksiyonların nakil öncesine göre düzelmiş

olması şeklinde düşünülebilir. Sistolik fonksiyonları yansıtan EF ve FK değeri çalışmamızda nakil öncesi döneme göre (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$) ve sağlıklı kontrollere göre (sırasıyla $p=0,047$ ve $p<0,001$) renal transplantasyon yapılmış hastalarda belirgin artmış olarak bulunmuştur. Renal transplantasyon hastaları ile sağlıklı kontrollerin ve nakil öncesi döneme ait EF, FK değerlerinin çalışıldığı bir başka çalışmada da EF, FK değerleri nakil öncesi döneme göre ve sağlıklı kontrollere göre transplantasyon hastalarında artmış olarak bulunmuştur [175]. Ancak çalışmamızda MPI ile LVMİ ilişkili bulunmuştur ($p<0,001$, $r = 0,628$). Bakkaloğlu ve arkadaşlarının periton diyalizi yapılan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, diyaliz hastalarının MPI değerlerinin kontrollere göre belirgin yüksek olduğunu ($p<0,001$) bulmuşlardır [27]. Ayrıca aynı çalışmada hastaların serum homosistein düzeyleri de ölçülmüş ve MPI ile homosistein korele olarak tespit edilmiştir [27]. Uçar ve arkadaşlarının yaptığı 25 son dönem böbrek yetmezliğinde olan hastayı içeren çalışmada hastaların MPI düzeyi sağlıklı kontrollere göre belirgin yüksek ve LVMİ ile MPI arasında belirgin bir korelasyon saptanmıştır [184]. Bizim çalışmamızda bu korelasyonun transplantasyondan sonra da devam ettiği görülmüştür.

Çalışmamıza alınan 32 renal transplantasyon hastasından ikisi çalışmaya alınmasında 1 yıl sonra rejeksiyon ile sonuçlanmıştır. Rejeksiyonla sonuçlanan 2 hastanın değerlerine bakıldığında ikisinin de nakil sonrası LVMİ de azalma yerine belirgin artış görüldüğü (40'dan 58,52'e ve 35,95'dan 88,24'e), BNP değerlerinin

özellikle ilk hastada belirgin yüksek olduğu (68 ve 19 fmol/mL) görülmüştür. Her ne kadar bu hastaların kreatinin değerleri normalin üstünde seyretse de, LVMİ değerinde artış olması, bu hastaların kötü prognozlu seyredeceğini önceden düşündürebilir. Ancak bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda BNP değerinin ekokardiyografik bulgular dışında hastaların nakil sonrası proteinüri düzeyiyle belirgin olarak ilişkili ($p<0,001$ ve $r=0,733$) bulunmuştur. BNP'nin proteinüri ve mikroalbuminüri ile olan ilişkisi renal transplantasyon dışında diğer çalışmalarda da gösterilmiştir [185-187]. Ancak renal transplantasyon hastalarında proteinüri ve BNP ilişkisine daha önce erişkin ve çocuk hastalarda bakılmamıştır. Çalışmamız bu açıdan literatürdeki, renal transplantasyon hastalarında kardiyovasküler sistem risk faktörü bulguları, MPİ ve BNP ilişkisinin incelendiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda ayrıca nakil öncesi ve sonrasında ölçülen LVMİ farkının BNP ve nakil sonrası proteinüri ile korele olduğu saptanmıştır. LVMİ farkının yüksek olduğu hastaların, nakil öncesinde belirgin yüksek LVMİ değerlerinin olduğu ve belirgin SVH'lerinin olduğu görülmüştür. Her ne kadar bu hastaların nakil sonrası LVMİ değerleri gerilediyse de hala normal sınırın üzerinde seyretmiştir. Bu hastaların BNP düzeylerinin diğer hastalara göre daha yüksek bulunmasının nedeni nakil sonrasında devam etmekte olan LVMİ değeri yüksekliği olabilir. Ayrıca bu hastalarda proteinürinin devam etmesi BUN, kreatinin değerleri henüz bozulmasa da devam eden bir renal hasarı ve eş zamanlı şekilde kardiyak hasarı yansıtmaları şeklinde yorumlanabilir.

Renal transplantasyon hastalarında nakil sonrası dönemde oluşan veya artan obezite günümüzde dikkati çeken bir konu olmaya başlamıştır. NAPRTCS verilerine göre, bir KVH risk faktörü olan obezitenin, SDBY hastalarında transplantasyon döneminde, eski yıllara oranla arttığı görülmüştür (1995'ten önce % 8, 1995'ten sonra % 12,4) [44]. Başka bir çalışmada ise obezitenin renal transplantasyon hastalarında, transplantasyondan bir yıl geçtikten sonra iki katına çıktığı gösterilmiştir [45]. Bizim çalışmamızda da transplantasyondan sonra ortalama $47,90 \pm 30,98$ ay geçen 32 hastamız değerlendirildiğinde nakil öncesi $17,46 \pm 2,21 \text{ kg/m}^2$ olan VKİ'nın nakil sonrasında $19,86 \pm 3,42 \text{ kg/m}^2$ 'na çıktığı, arada anlamlı bir artışın olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda hastaların serum BNP düzeyiyle nakil sonrası VKİ ilişkisine bakıldığında belirgin negatif korelasyon olduğu, dolayısıyla VKİ'yi artmış, obez hastaların serum BNP düzeyinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Serum BNP düzeyini etkileyen faktörler gözden geçirildiğinde, vücut kitle indeksi arttıkça serum BNP düzeyinin daha düşük olduğu görülmüştür [152]. Bunun nedeni adipöz dokuda fazla sayıda bulunan BNP reseptörlerinin serumdaki BNP'i bağlayarak düzeyini düşürmesidir [157]. Çalışmamızda MPI ile hastaların nakil sonrası VKİ belirgin ilişkili olarak bulunmasına karşın, diğer çalışmalardan farklı olarak MPI ile BNP ilişkili bulunmamıştır. Bunun nedeni VKİ artmış olan renal transplantasyon hastalarında artan MPI'e karşın BNP düzeyinin adipöz dokuda birikerek serumda yükselememesi olabilir.

Serum BNP düzeyi, GFR 60 ml/dk/1,73 m² 'nin altında her 10 ml/dk 'lık azalmada %21 artmasına karşın, BNP nötral endopeptidazların parçalanması ile plazmadan uzaklaştırılırken, NT-proBNP renal atılım ile plazmadan uzaklaştırılır [150]. Bu nedenle çalışmamızda renal fonksiyonlardan etkilenimi en aza indirmek için NT-proBNP yerine BNP kullanılmış ve yapılan değerlendirmede BNP ile hastaların nakil sonrası GFR düzeyi veya kreatinin düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda transplantasyondan sonra hastaların Hb, Htc değerlerinin belirgin olarak arttığını ve serum kolesterol, trigliserit, LDL düzeylerinin azaldığını ve HDL düzeyinin belirgin arttığını tespit ettik. Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da tam kan sayımı ve lipid profili üzerinde benzer sonuçlar alınmıştır [175]. Renal transplantasyonun, ateroskleroza zemin hazırlayan hiperlipidemi üzerinde belirgin etkisi olduğu transplantasyondan sonra anlamlı şekilde artan HDL ve belirgin azalan LDL, TG, kolesterol düzeyleriyle görülmektedir. Ateroskleroza gösteren bir ölçüm olarak kullanılan CİMT'e bakıldığında da benzer şekilde transplantasyon öncesine oranla sonrası dönemde hastaların CİMT ölçümlerinin belirgin olarak azaldığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların CİMT değerleri nakil sonrasında azalmış olarak bulunmuştur. Ancak transplantasyon sonrası ölçümler sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında hastaların CİMT değerlerinin hala kontrol grubundan daha yüksek olduğu görülmüştür. Benzer şekilde Bilginer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı kontrollerle renal transplantasyon

hastalarının CİMT'leri karşılaştırılmış ve nakil hastalarında bu değer belirgin olarak artmış bulunmuştur [137]. Yine aynı çalışmada hastaların nakil öncesi dönemde ölçülen kalsiyum fosfor çarpımı, KBY süresi ve diyaliz süresi ile CİMT'in korele olduğu saptanmış ancak sistolik – diyastolik kan basıncı, diyaliz tipi, nakil sonrası GFR, Htc, sedimentasyon, CRP, homosistein, kalsiyum, fosfor ve lipid profili ile korelasyon saptanmamıştır. Litwin ve arkadaşlarının çalışmasında ise renal transplantasyon sonrasında hastaların CİMT'leri $0,48 \pm 0,05$, sağlıklıların ise $0,39 \pm 0,04$ mm olarak ölçülmüştür. Daha önce kliniğimizde yürütülen bir diğer çalışmada da periton diyalizi hastalarının CİMT değerleri kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulunmuştur [27]. Aynı çalışmada hastaların CİMT değerleri ile Hb, albumin negatif korele ve HS-CRP ise pozitif korele bulunmuştur [27]. Bilginer ve arkadaşlarının çalışmasında daha düşük ölçülen ancak Litwin ve bizim çalışmamızdaki değerlerin birbirine daha yakın olması hastaların maruz kaldıkları KBY ve diyaliz süresinin daha uzun olması ile ilişkili olabilir. Litwin ve arkadaşlarının çalışmasında da transplantasyondan sonra hastaların CİMT ölçümünde belirgin azalma saptanmıştır [136]. Bizim çalışmamızda ise CİMT nakil sonrası LVM, LVMİ ile korele bulunmuş (sırasıyla $p=0,003$, $r = 0,365$ ve $p=0,036$, $r = 0,263$) ancak MPİ ve BNP ile ilişkili bulunmamıştır. Nakil öncesi kalsiyum fosfor çarpımı ile CİMT'in korele bulunması önemli bir nokta olup, KBY sürecindeki çocuk ve erişkinlerde kalsifikasyonların arteriel kalınlaşmaya etkisini gösterir [16, 136, 188]. Litwin ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda, KBH'nın

erken yaşlarda, musküler ve elastik arterlerde morfolojik değişikliğe neden olduğunu göstermişlerdir [136]. Üremiye bağlı arteriyopati artmış vasküler kalsifikasyon ile ilişkilidir [189]. Üremi ile ilişkili aterosklerozda, hem tunika media tabakasında kalsiyum birikimi olan Mönkeberg aterosklerozu hem de intima tabakasındaki aterosklerotik plakta kalsiyum birikiminin hidroksiapatit kristallerine dönüşmesi, klasik aterosklerozdan farklı olarak daha sık görülür [189]. Yapılan diğer çalışmalarda hastaların CİMT değeri ile kalsiyum fosfor çarpımı yanında uzun süreli fosfor bağlayıcı kullanımı da bir risk faktörü olarak bulunmuştur [137]. Düşük serum albumin düzeyi de kalsiyumun iyonize halini artırarak damar duvarına birikiminde direkt rol oynayabilir [136]. Çalışmamızda nakil öncesi albumin değeri nakil sonrasında belirgin artmış olarak tespit edilmesine rağmen nakil sonrası ortalama CİMT değeri ile nakil öncesi albumin değeri ilişkili bulunmamıştır.

Yaptığımız bu çalışmada diyastolik disfonksiyon parametrelerinden doku Doppler ile ölçülen E/E' oranı ve E'/A' oranı ile BNP arasında belirgin korelasyon saptanırken geleneksel ekokardiyografi ile ölçülen E/A ile benzer ilişki saptanmamıştır. Doku Doppler ekokardiyografik incelemenin önemine dikkat çeken bir diğer çalışmada da geleneksel ekokardiyografi ile ölçülen E/A oranı normal olmasına karşın, DDİ ile bakıldığında (E/E', E'/A') hastalarda diyastolik disfonksiyon olduğu ve bu değerlerin SVH ile korele olduğu görülmüştür [110]. Bu bulgulardan yola çıkarak, özellikle belirgin kardiyovasküler risk altında olan

gruplara DDİ yapılmasının, diyastolik disfonksiyonu belirlemede ek fayda sağladığını söyleyebiliriz.

Sonuç olarak renal transplantasyon hastalarının sahip oldukları kardiyovasküler risk faktörleri son dönem böbrek yetmezliği döneminde en ağır düzeyde olup transplantasyon sonrasında bu risk faktörlerinden bazıları (sistolik fonksiyonlar, LVMİ, CİMT, hiperlipidemi, üremi, anemi) belirgin olarak azalmaktadır. Ancak bu azalma her zaman anlamlı düzeyde olmayıp (SVH gibi), bazen de risk faktörlerinde artış görülmektedir. Yapılan ekokardiyografik değerlendirmelerde MPI ve LVMİ hesaplanması, hem hastaların o andaki durumunu hem de geleceğe yönelik kardiyovasküler risk durumunu öngörmeye (özellikle LVMİ) oldukça önemlidir. Serum BNP düzeyi ölçümü, bu hastalarda renal fonksiyonlardan bağımsız olarak özellikle LVMİ ile korelasyonu açısından önemli bir belirteç olarak ileride klinik kullanıma girebilir ve ekokardiyografiye başvuru sıklığını azaltabilir. BNP kullanımında ise hastaların VKİ'nin dikkate alınması gerektiği hatırlanmalıdır.

Renal transplantasyon ile böbrek fonksiyon testleri tamamen normal düzeye gelse bile, bu hastaların hala önemli derecede kardiyovasküler risk altında oldukları ve bu nedenle düzenli takip edilmeleri gerektiği akıldan çıkarılmamalıdır.

SONUÇLAR

- Çalışmamız yaşları 9 – 21 yıl arasında değişen ortalama yaşın $16,84 \pm 3,35$ yıl olduğu 18 yaşından önce renal transplantasyon yapılan ve transplantasyon üzerinden en az 6 ay geçen 32 hasta ve benzer yaş ve VKİ'ne sahip 32 sağlıklı gönüllü ile gerçekleştirilmiştir.
- Hastaların VKİ ortalama $19,86 \pm 3,42 \text{ kg/m}^2$, sağlıklı kontrollerinki ise $20,31 \pm 2,72 \text{ kg/m}^2$ olarak hesaplanmıştır ($p=0,562$).
- Hastalar ve sağlıklı kontrollerde erkek / kız oranı 20/12 şeklindedir.
- Hastalarda nakil sonrası geçen süre ortalama $47,90 \pm 30,98$ ay olup değerler 7 ile 109 ay arasında değişmektedir.
- Hastaların hepsine birer kez transplantasyon yapılmış olup, %71,87'sine canlıdan, %28,13'üne kadavradan nakil yapılmıştır.
- Hastalardan üçüne hiç diyaliz yapılmamışken, 6 hasta ≤ 3 ay diyaliz tedavisi almıştır. Geriye kalan hastaların diyaliz süreleri ortalama $34,04 \pm 25,37$ aydır. Hastaların ortalama KBY süresi $54 \pm 36,34$ aydır.
- Hastaların tanılarına bakıldığında %34,37 ile en sık ürolojik nedeneler, bunlar içinde de en sık (%31,25) vezikoüreteral reflü görülmüştür.
- Hastaların nakil sonrası tetkik sırasındaki kan basıncı değerlerine bakıldığında 3 (%9,37) hastanın sistolik kan basıncı 95p'in üzerinde ve 5 (%15,62) hastada diyastolik kan basıncı 95p'in üzerinde tespit edildi.

Hastaların Nakil Öncesi ve Sonrası Değerlerinin Karşılaştırılması

- Hastaların nakil öncesi VKİ ortalaması $17,46 \pm 2,21 \text{ kg/m}^2$ iken, nakil sonrası $19,86 \pm 3,42 \text{ kg/m}^2$ olarak anlamlı şekilde artmış bulunmuştur ($p<0,001$).
- CİMT ölçümü nakil öncesi ve sonrasında karşılaştırıldığında nakil öncesi sol CİMT ölçümü ortalaması $0,754 \pm 0,097 \text{ mm}$, nakil sonrası ise $0,567 \pm 0,092 \text{ mm}$ olarak ölçülmüştür ($p<0,001$). Sağ CİMT ölçümünde ise nakil öncesi ortalama $0,720 \pm 0,077 \text{ mm}$, nakil sonrası ortalama $0,543 \pm 0,104 \text{ mm}$ olarak bulunmuştur ($p<0,001$).
- Hastaların lipit profili incelendiğinde nakil sonrası dönemde, kolesterol, LDL ve TG değerlerinde anlamlı düşme görülürken, HDL’de belirgin artış tespit edildi ($p<0,001$).
- Akut faz reaktanlarına bakıldığında, sedimentasyonun nakil sonrası dönemde öncesi ile karşılaştırıldığında belirgin olarak azaldığı ($52,90 \pm 34,19$ ’e karşılık $16,28 \pm 12,54$, $p<0,001$) CRP’nin de nakil sonrasında belirgin azaldığı ($12,22 \pm 9,46$ ’e karşılık $4,26 \pm 3,45 \text{ mg/L}$, $p<0,001$) görülmüştür.
- Hastaların nakil öncesi ve sonrası ferritin, PTH düzeyleri karşılaştırıldığında her iki değerde de nakil sonrasında anlamlı düşüş saptanmıştır ($p<0,001$).

- LVM'nin ($156,12 \pm 111,17\text{gr}$ 'e karşılık $151,13 \pm 55,57\text{gr}$) ve LVMİ'nin ($62,33 \pm 36,07\text{gr/m}^{2.7}$ 'e karşılık $45,92 \pm 14,3007\text{gr/m}^{2.7}$) nakil sonrası dönemde belirgin olarak azaldığı tespit edilmiştir ($p<0,001$).
- EF ve FK değerlerinin nakil sonrasında anlamlı olarak arttığı görülmüştür ($p<0,001$).
- Diyastolik disfonksiyonu yansıtan mitral E/A oranının nakil sonrası dönemde gerilediği tespit edilmiştir ($1,68 \pm 0,65$ 'e karşılık $1,45 \pm 0,29$, $p<0,001$).
- Rölatif duvar kalınlığının nakil sonrası dönemde öncesine göre gerilediği tespit edilmiştir ($0,51 \pm 0,21$ 'e karşılık $0,43 \pm 0,08$, $p<0,001$).
- Hastalarda nakil öncesi SVH prevalansı %78,12'den nakil sonrası dönemde %65,62'e gerilemiş ancak arada istatistiksel açıdan bir fark saptanmamıştır ($p=0,667$).

Nakil Sonrası Hastaların Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması

- Hastaların nakil sonrası dönemde ölçülen LVM değeri sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuştur ($151,13 \pm 55,57$ gr'a karşılık $73,59 \pm 10,83$ gr $p<0,001$).
- Hastaların nakil sonrası LVMİ değeri sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuştur ($45,92 \pm 14,30$ 'a karşılık $22,66 \pm 6,09\text{gr/m}^{2.7}$, $p<0,001$).

- Hastaların sol MPI değeri sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($0,42 \pm 0,11$ 'e karşılık $0,37 \pm 0,04$, $p=0,019$).
- Hastaların ortalama CİMT ölçümleri sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($0,560 \pm 0,091$ 'e karşılık $0,468 \pm 0,084$ mm, $p<0,001$).
- Hastaların BNP düzeyi sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($20,62 \pm 14,77$ 'e karşılık $13,28 \pm 3,93$ fmol/mL, $p=0,009$).
- Hastaların E/A oranı sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($1,46 \pm 0,29$ 'a karşılık $1,64 \pm 0,34$, $p=0,028$).
- Hastaların E/E' oranı ortalama $7,07 \pm 1,53$, sağlıklı kontrollerin ise $6,59 \pm 0,92$ olarak istatistiksel açıdan anlamsız bulunmuştur ($p=0,138$).

Korelasyon Analizleri

- Nakil sonrası hastaların ölçülen sol MPI değeri ile nakil sonrası ölçülen LVMİ değeri $p<0,001$ ve $r = 0,472$ ile orta derecede korele, nakil sonrası LVM ise $p<0,001$ ve $r = 0,628$ ile iyi derecede korele olarak bulunmuştur.

- Sol MPI ile diyastolik disfonksiyonu gösteren nakil sonrası E/A değeri ($p=0,022$, $r = -0,286$) ve nakil sonrası E'/A' ($p= 0,007$, $r = -0,332$) değeri belirgin olarak negatif korele bulunmuştur.
- E/A oranı ve E'/A' oranı ile nakil sonrası değerlendirilen LVMİ arasında belirgin negatif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $p=0,005$, $r = -0,351$ ve $p=0,005$, $r = -0,350$).
- Hastaların nakil öncesi Hb değeri ile nakil öncesi LVM ($p=0,024$, $r = -0,399$) ve LVMİ ($p=0,003$, $r = -0,505$) değerleri arasında güçlü negatif korelasyon tespit edilmiştir.
- Nakil öncesi LVM ($p=0,019$, $r = 0,413$) ve LVMİ ($p= 0,021$, $r = 0,406$) ile diyaliz süresi arasında belirgin korelasyon saptanmıştır.
- Hastaların nakil sonrası ölçülen ortalama CİMT değeri ile nakil öncesi dönemdeki kalsiyum fosfor çarpımı çok iyi derecede korele olarak bulunmuştur ($p<0,001$, $r = 0,824$).
- Nakil sonrası LVM ve LVMİ değerleri ortalama CİMT ile korele olarak bulunmuştur (sırasıyla $p=0,003$, $r = 0,365$ ile $p=0,036$, $r = 0,263$).
- Hastaların nakil öncesi dönemdeki diyaliz süresi ile nakil öncesi LVM ve LVMİ değerleri korele olarak bulunmuştur (sırasıyla $p=0,019$, $r = 0,413$ ile $p=0,021$, $r = 0,406$).

- Çalışmada BNP ile nakil sonrası LVMİ değerleri korele olarak bulunurken ($p=0,042$, $r = 0,255$) sağ ve sol MPI ile BNP arasında bir korelasyon saptanmamıştır.
- Nakil öncesi ve sonrası LVMİ farkı (öncesi LVMİ – sonrası LVMİ) değerlendirildiğinde, bu değer ile BNP ($p=0,036$, $r = 0,371$), nakil sonrası proteinüri ($p=0,009$, $r = 0,455$) ve nakil sonrası GFR ($p=0,021$, $r = 0,407$) arasında belirgin ilişki ve korelasyon saptanmıştır.
- Nakil yaşı ile BNP arasında anlamlı derecede ilişki ve korelasyon saptanmıştır ($p=0,045$, $r = 0,357$).
- Hastaların nakil sonrası VKİ ile BNP arasında negatif korelasyon bulunurken ($p=0,018$, $r = -0,294$) nakil sonrası proteinüri ile BNP arasında oldukça güçlü bir korelasyon ($p<0,001$, $r = 0,733$) saptanmıştır.
- Diyastolik disfonksiyon parametrelerinden doku Doppler ile ölçülen E/E' oranı ve E'/A' oranı ile BNP arasında korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $p=0,007$, $r = 0,334$ ve $p=0,016$, $r = 0,299$).

KAYNAKÇA

1. E.D.Avner, B.A.Vogt, *Chronic Renal Failure*. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. 2004.
2. Mitsnefes, M.M., *Cardiovascular complications of pediatric chronic kidney disease*. Pediatr Nephrol, 2008. **23**(1): p. 27-39.
3. Mitsnefes, M.M., S.R. Daniels, S.M. Schwartz, R.A. Meyer, P. Khoury, and C.F. Strife, *Severe left ventricular hypertrophy in pediatric dialysis: prevalence and predictors*. Pediatr Nephrol, 2000. **14**(10-11): p. 898-902.
4. Mitsnefes, M.M., G.M. Barletta, I.G. Dresner, D.H. Chand, D. Geary, J.J. Lin, et al., *Severe cardiac hypertrophy and long-term dialysis: the Midwest Pediatric Nephrology Consortium study*. Pediatr Nephrol, 2006. **21**(8): p. 1167-70.
5. Tsutamoto, T., A. Wada, K. Maeda, T. Hisanaga, Y. Maeda, D. Fukai, et al., *Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction*. Circulation, 1997. **96**(2): p. 509-16.

6. Maisel, A.S., P. Krishnaswamy, R.M. Nowak, J. McCord, J.E. Hollander, P. Duc, et al., *Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure*. N Engl J Med, 2002. **347**(3): p. 161-7.
7. Wei, T., C. Zeng, L. Chen, Q. Chen, R. Zhao, G. Lu, et al., *Bedside tests of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in hypertensive patients*. Eur J Heart Fail, 2005. **7**(1): p. 75-9.
8. Guerin, A.P., G.M. London, S.J. Marchais, and F. Metivier, *Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease*. Nephrol Dial Transplant, 2000. **15**(7): p. 1014-21.
9. Ludwig, M., A. von Petzinger-Kruthoff, M. von Buquoy, and K.O. Stumpe, *[Intima media thickness of the carotid arteries: early pointer to arteriosclerosis and therapeutic endpoint]*. Ultraschall Med, 2003. **24**(3): p. 162-74.
10. *2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension*. J Hypertens, 2003. **21**(6): p. 1011-53.
11. Ardissino, G., V. Dacco, S. Testa, R. Bonaudo, A. Claris-Appiani, E. Taioli, et al., *Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project*. Pediatrics, 2003. **111**(4 Pt 1): p. e382-7.
12. Mong Hiep, T.T., K. Ismaili, F. Collart, R. Van Damme-Lombaerts, N. Godefroid, M.S. Ghuysen, et al., *Clinical characteristics and outcomes of*

children with stage 3-5 chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. 25(5): p. 935-40.

13. NAPRTCS: 2008 Annual Report, Rockville, MD, EMMES, 2008.
<https://web.emmes.com/study/ped/announce.htm>.
14. Bakkaloglu, S.A., M. Ekim, L. Sever, A. Noyan, N. Aksu, S. Akman, et al.,
Chronic peritoneal dialysis in Turkish children: a multicenter study. Pediatr Nephrol, 2005. 20(5): p. 644-51.
15. Bek, K., S. Akman, I. Bilge, R. Topaloglu, S. Caliskan, H. Peru, et al.,
Chronic kidney disease in children in Turkey. Pediatr Nephrol, 2009. 24(4): p. 797-806.
16. Oh, J., R. Wunsch, M. Turzer, M. Bahner, P. Raggi, U. Querfeld, et al.,
Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. Circulation, 2002. 106(1): p. 100-5.
17. Groothoff, J.W., M.P. Gruppen, M. Offringa, J. Hutten, M.R. Lilien, N.J. Van De Kar, et al., *Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children: a Dutch cohort study. Kidney Int, 2002. 61(2): p. 621-9.*
18. McDonald, S.P. and J.C. Craig, *Long-term survival of children with end-stage renal disease. N Engl J Med, 2004. 350(26): p. 2654-62.*

19. Parekh, R.S., C.E. Carroll, R.A. Wolfe, and F.K. Port, *Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease*. J Pediatr, 2002. **141**(2): p. 191-7.
20. Mitsnefes, M.M., *Pediatric end-stage renal disease: heart as a target*. J Pediatr, 2002. **141**(2): p. 162-4.
21. Alpert, M.A. and M.D. Ravenscraft, *Pericardial involvement in end-stage renal disease*. Am J Med Sci, 2003. **325**(4): p. 228-36.
22. Parekh, R.S. and S.S. Gidding, *Cardiovascular complications in pediatric end-stage renal disease*. Pediatr Nephrol, 2005. **20**(2): p. 125-31.
23. Scharer, K., K.G. Schmidt, and M. Soergel, *Cardiac function and structure in patients with chronic renal failure*. Pediatr Nephrol, 1999. **13**(9): p. 951-65.
24. Mitsnefes, M.M., S.R. Daniels, S.M. Schwartz, P. Khoury, and C.F. Strife, *Changes in left ventricular mass in children and adolescents during chronic dialysis*. Pediatr Nephrol, 2001. **16**(4): p. 318-23.
25. Bakkaloglu, S.A., M. Ekim, G. Kocak, S. Atalay, and N. Tumer, *Impact of dialysis adequacy on cardiac function in pediatric CAPD patients*. Perit Dial Int, 2001. **21**(4): p. 395-400.
26. Bakkaloglu, S.A., A. Saygili, L. Sever, N. Aksu, A. Noyan, S. Akman, et al., *Impact of peritoneal transport characteristics on cardiac function in paediatric peritoneal dialysis patients: a Turkish Pediatric Peritoneal*

Dialysis Study Group (TUPEPD) report. Nephrol Dial Transplant. 25(7): p. 2296-303.

27. Bakkaloglu, S.A., A. Saygili, L. Sever, A. Noyan, S. Akman, M. Ekim, et al., *Assessment of cardiovascular risk in paediatric peritoneal dialysis patients: a Turkish Pediatric Peritoneal Dialysis Study Group (TUPEPD) report. Nephrol Dial Transplant, 2009. 24(11): p. 3525-32.*
28. Silverstein, D.M., J. Palmer, M.S. Polinsky, C. Braas, S.B. Conley, and H.J. Baluarte, *Risk factors for hyperlipidemia in long-term pediatric renal transplant recipients. Pediatr Nephrol, 2000. 14(2): p. 105-10.*
29. Arici, M. and J. Walls, *End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing link? Kidney Int, 2001. 59(2): p. 407-14.*
30. Fine, A., *Relevance of C-reactive protein levels in peritoneal dialysis patients. Kidney Int, 2002. 61(2): p. 615-20.*
31. Kari, J.A., A.E. Donald, D.T. Vallance, K.R. Bruckdorfer, A. Leone, M.J. Mullen, et al., *Physiology and biochemistry of endothelial function in children with chronic renal failure. Kidney Int, 1997. 52(2): p. 468-72.*
32. Bakkaloglu, S.A., M. Ekim, N. Tumer, and K. Soylu, *The effect of CAPD on the lipid profile of pediatric patients. Perit Dial Int, 2000. 20(5): p. 568-71.*

33. Querfeld, U., M. Lang, J.B. Friedrich, B. Kohl, W. Fiehn, and K. Scharer, *Lipoprotein(a) serum levels and apolipoprotein(a) phenotypes in children with chronic renal disease*. *Pediatr Res*, 1993. **34**(6): p. 772-6.
34. Chavers, B.M., S. Li, A.J. Collins, and C.A. Herzog, *Cardiovascular disease in pediatric chronic dialysis patients*. *Kidney Int*, 2002. **62**(2): p. 648-53.
35. Maron, B.J., *Sudden death in young athletes*. *N Engl J Med*, 2003. **349**(11): p. 1064-75.
36. Querfeld, U., *Disturbances of lipid metabolism in children with chronic renal failure*. *Pediatr Nephrol*, 1993. **7**(6): p. 749-57.
37. Querfeld, U., I.B. Salusky, P. Nelson, J. Foley, and R.N. Fine, *Hyperlipidemia in pediatric patients undergoing peritoneal dialysis*. *Pediatr Nephrol*, 1988. **2**(4): p. 447-52.
38. Saland, J.M., H. Ginsberg, and E.A. Fisher, *Dyslipidemia in pediatric renal disease: epidemiology, pathophysiology, and management*. *Curr Opin Pediatr*, 2002. **14**(2): p. 197-204.
39. Smith, J.M., P.L. Ho, and R.A. McDonald, *Renal transplant outcomes in adolescents: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study*. *Pediatr Transplant*, 2002. **6**(6): p. 493-9.

40. Mitsnefes, M.M., P.R. Khoury, and P.T. McEnery, *Early posttransplantation hypertension and poor long-term renal allograft survival in pediatric patients*. J Pediatr, 2003. **143**(1): p. 98-103.
41. Baluarte, H.J., A.B. Gruskin, J.R. Ingelfinger, D. Stablein, and A. Tejani, *Analysis of hypertension in children post renal transplantation--a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS)*. Pediatr Nephrol, 1994. **8**(5): p. 570-3.
42. Chavers, B.M., M. Hardstedt, and K.J. Gillingham, *Hyperlipidemia in pediatric kidney transplant recipients treated with cyclosporine*. Pediatr Nephrol, 2003. **18**(6): p. 565-9.
43. Milliner, D.S., B.Z. Morgenstern, M. Murphy, J. Gonyea, and S. Sterioff, *Lipid levels following renal transplantation in pediatric recipients*. Transplant Proc, 1994. **26**(1): p. 112-4.
44. Hanevold, C.D., P.L. Ho, L. Talley, and M.M. Mitsnefes, *Obesity and renal transplant outcome: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study*. Pediatrics, 2005. **115**(2): p. 352-6.
45. Mitsnefes, M.M., P. Khoury, and P.T. McEnery, *Body mass index and allograft function in pediatric renal transplantation*. Pediatr Nephrol, 2002. **17**(7): p. 535-9.
46. Moustapha, A., A. Naso, M. Nahlawi, A. Gupta, K.L. Arheart, D.W. Jacobsen, et al., *Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse*

cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. Circulation, 1998. **97**(2): p. 138-41.

47. Mallamaci, F., C. Zoccali, G. Tripepi, I. Fermo, F.A. Benedetto, A. Cataliotti, et al., *Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients*. Kidney Int, 2002. **61**(2): p. 609-14.
48. Bostom, A.G., D. Shemin, P. Verhoef, M.R. Nadeau, P.F. Jacques, J. Selhub, et al., *Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients. A prospective study*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997. **17**(11): p. 2554-8.
49. Wang, A.Y., M. Wang, J. Woo, C.W. Lam, P.K. Li, S.F. Lui, et al., *Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study*. J Am Soc Nephrol, 2003. **14**(1): p. 159-68.
50. Ganesh, S.K., A.G. Stack, N.W. Levin, T. Hulbert-Shearon, and F.K. Port, *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**(10): p. 2131-8.
51. Stenvinkel, P., C. Wanner, T. Metzger, O. Heimbürger, F. Mallamaci, G. Tripepi, et al., *Inflammation and outcome in end-stage renal failure: does female gender constitute a survival advantage?* Kidney Int, 2002. **62**(5): p. 1791-8.

52. Vaziri, N.D., *Oxidative stress in uremia: nature, mechanisms, and potential consequences*. Semin Nephrol, 2004. **24**(5): p. 469-73.
53. Ganau, A., R.B. Devereux, M.J. Roman, G. de Simone, T.G. Pickering, P.S. Saba, et al., *Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension*. J Am Coll Cardiol, 1992. **19**(7): p. 1550-8.
54. Swynghedauw, B., *Molecular mechanisms of myocardial remodeling*. Physiol Rev, 1999. **79**(1): p. 215-62.
55. Guerin, A.P., H. Adda, G.M. London, and S.J. Marchais, *Cardiovascular disease in renal failure*. Minerva Urol Nefrol, 2004. **56**(3): p. 279-88.
56. London, G.M. and P.S. Parfrey, *Cardiac disease in chronic uremia: pathogenesis*. Adv Ren Replace Ther, 1997. **4**(3): p. 194-211.
57. Drueke, T., C. Le Pailleur, J. Zingraff, and P. Jungers, *Uremic cardiomyopathy and pericarditis*. Adv Nephrol Necker Hosp, 1980. **9**: p. 33-70.
58. Kramer, W., V. Wizemann, G. Lammlein, J. Thormann, M. Kindler, M. Schlepper, et al., *Cardiac dysfunction in patients on maintenance hemodialysis. II. Systolic and diastolic properties of the left ventricle assessed by invasive methods*. Contrib Nephrol, 1986. **52**: p. 110-24.

59. Parfrey, P.S., R.N. Foley, J.D. Harnett, G.M. Kent, D.C. Murray, and P.E. Barre, *Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia*. Nephrol Dial Transplant, 1996. **11**(7): p. 1277-85.
60. Atalay, S., M. Ekim, H.E. Tutar, G. Kocak, S. Bakkaloglu, and N. Tumer, *Systolic and diastolic function in children with chronic renal failure*. Pediatr Int, 2002. **44**(1): p. 18-23.
61. Fuster, V., J.T. Fallon, J.J. Badimon, and Y. Nemerson, *The unstable atherosclerotic plaque: clinical significance and therapeutic intervention*. Thromb Haemost, 1997. **78**(1): p. 247-55.
62. Werner, N. and G. Nickenig, *Clinical and therapeutical implications of EPC biology in atherosclerosis*. J Cell Mol Med, 2006. **10**(2): p. 318-32.
63. Rostand, S.G., J.C. Gretes, K.A. Kirk, E.A. Rutsky, and T.E. Andreoli, *Ischemic heart disease in patients with uremia undergoing maintenance hemodialysis*. Kidney Int, 1979. **16**(5): p. 600-11.
64. London, G.M., A.P. Guerin, S.J. Marchais, B. Pannier, M.E. Safar, M. Day, et al., *Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease*. Kidney Int, 1996. **50**(2): p. 600-8.
65. London, G.M. and A.P. Guerin, *Influence of arterial pulse and reflected waves on blood pressure and cardiac function*. Am Heart J, 1999. **138**(3 Pt 2): p. 220-4.

66. Giachelli, C.M., *Vascular calcification mechanisms*. J Am Soc Nephrol, 2004. **15**(12): p. 2959-64.
67. Price, P.A. and J.E. Lim, *The inhibition of calcium phosphate precipitation by fetuin is accompanied by the formation of a fetuin-mineral complex*. J Biol Chem, 2003. **278**(24): p. 22144-52.
68. Price, P.A., M.K. Williamson, T.M. Nguyen, and T.N. Than, *Serum levels of the fetuin-mineral complex correlate with artery calcification in the rat*. J Biol Chem, 2004. **279**(3): p. 1594-600.
69. Ketteler, M., P. Bongartz, R. Westenfeld, J.E. Wildberger, A.H. Mahnen, R. Bohm, et al., *Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study*. Lancet, 2003. **361**(9360): p. 827-33.
70. Jono, S., Y. Nishizawa, A. Shioi, and H. Morii, *1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide*. Circulation, 1998. **98**(13): p. 1302-6.
71. Groothoff, J.W., M.P. Gruppen, M. Offringa, E. de Groot, W. Stok, W.J. Bos, et al., *Increased arterial stiffness in young adults with end-stage renal disease since childhood*. J Am Soc Nephrol, 2002. **13**(12): p. 2953-61.

72. Groothoff, J.W., M.R. Lilien, N.C. van de Kar, E.D. Wolff, and J.C. Davin, *Cardiovascular disease as a late complication of end-stage renal disease in children*. *Pediatr Nephrol*, 2005. **20**(3): p. 374-9.
73. Johnstone, L.M., C.L. Jones, L.E. Grigg, J.L. Wilkinson, R.G. Walker, and H.R. Powell, *Left ventricular abnormalities in children, adolescents and young adults with renal disease*. *Kidney Int*, 1996. **50**(3): p. 998-1006.
74. Matteucci, M.C., E. Wuhl, S. Picca, A. Mastrostefano, G. Rinelli, C. Romano, et al., *Left ventricular geometry in children with mild to moderate chronic renal insufficiency*. *J Am Soc Nephrol*, 2006. **17**(1): p. 218-26.
75. Mitsniefes, M.M., T.R. Kimball, S.A. Witt, B.J. Glascock, P.R. Khoury, and S.R. Daniels, *Left ventricular mass and systolic performance in pediatric patients with chronic renal failure*. *Circulation*, 2003. **107**(6): p. 864-8.
76. Khoury, P.R., M. Mitsniefes, S.R. Daniels, and T.R. Kimball, *Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009. **22**(6): p. 709-14.
77. de Simone, G., S.R. Daniels, T.R. Kimball, M.J. Roman, C. Romano, M. Chinali, et al., *Evaluation of concentric left ventricular geometry in humans: evidence for age-related systematic underestimation*. *Hypertension*, 2005. **45**(1): p. 64-8.

78. Litwin, M., R. Grenda, S. Prokurat, M. Abuauba, J. Latoszynska, K. Jobs, et al., *Patient survival and causes of death on hemodialysis and peritoneal dialysis--single-center study*. *Pediatr Nephrol*, 2001. **16**(12): p. 996-1001.
79. Ulinski, T., J. Genty, C. Viau, I. Tillous-Borde, and G. Deschenes, *Reduction of left ventricular hypertrophy in children undergoing hemodialysis*. *Pediatr Nephrol*, 2006. **21**(8): p. 1171-8.
80. Kitzmueller, E., A. Vecsei, J. Pichler, M. Bohm, T. Muller, R. Vargha, et al., *Changes of blood pressure and left ventricular mass in pediatric renal transplantation*. *Pediatr Nephrol*, 2004. **19**(12): p. 1385-9.
81. El-Husseini, A.A., H.A. Sheashaa, N.A. Hassan, F.M. El-Demerdash, M.A. Sobh, and M.A. Ghoneim, *Echocardiographic changes and risk factors for left ventricular hypertrophy in children and adolescents after renal transplantation*. *Pediatr Transplant*, 2004. **8**(3): p. 249-54.
82. Matteucci, M.C., U. Giordano, A. Calzolari, A. Turchetta, A. Santilli, and G. Rizzoni, *Left ventricular hypertrophy, treadmill tests, and 24-hour blood pressure in pediatric transplant patients*. *Kidney Int*, 1999. **56**(4): p. 1566-70.
83. Morgan, H., I. Khan, A. Hashmi, D. Hebert, B.W. McCrindle, and J.W. Balfe, *Ambulatory blood pressure monitoring after renal transplantation in children*. *Pediatr Nephrol*, 2001. **16**(11): p. 843-7.

84. Mitsnefes, M.M., T.R. Kimball, J. Kartal, S.A. Witt, B.J. Glascock, P.R. Khoury, et al., *Progression of left ventricular hypertrophy in children with early chronic kidney disease: 2-year follow-up study*. J Pediatr, 2006. **149**(5): p. 671-5.
85. Levin, A., O. Djurdjev, C. Thompson, B. Barrett, J. Ethier, E. Carlisle, et al., *Canadian randomized trial of hemoglobin maintenance to prevent or delay left ventricular mass growth in patients with CKD*. Am J Kidney Dis, 2005. **46**(5): p. 799-811.
86. Foley, R.N., P.S. Parfrey, J. Morgan, P.E. Barre, P. Campbell, P. Cartier, et al., *Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy*. Kidney Int, 2000. **58**(3): p. 1325-35.
87. Paoletti, E., P. Cassottana, D. Bellino, C. Specchia, P. Messa, and G. Cannella, *Left ventricular geometry and adverse cardiovascular events in chronic hemodialysis patients on prolonged therapy with ACE inhibitors*. Am J Kidney Dis, 2002. **40**(4): p. 728-36.
88. Roger, S.D., L.P. McMahon, A. Clarkson, A. Disney, D. Harris, C. Hawley, et al., *Effects of early and late intervention with epoetin alpha on left ventricular mass among patients with chronic kidney disease (stage 3 or 4): results of a randomized clinical trial*. J Am Soc Nephrol, 2004. **15**(1): p. 148-56.

89. London, G.M., M.C. De Vernejoul, F. Fabiani, S.J. Marchais, A.P. Guerin, F. Metivier, et al., *Secondary hyperparathyroidism and cardiac hypertrophy in hemodialysis patients*. Kidney Int, 1987. **32**(6): p. 900-7.
90. Rostand, S.G. and T.B. Drueke, *Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure*. Kidney Int, 1999. **56**(2): p. 383-92.
91. Bogin, E., S.G. Massry, and I. Harary, *Effect of parathyroid hormone on rat heart cells*. J Clin Invest, 1981. **67**(4): p. 1215-27.
92. Katoh, Y., K.L. Klein, R.A. Kaplan, W.G. Sanborn, and K. Kurokawa, *Parathyroid hormone has a positive inotropic action in the rat*. Endocrinology, 1981. **109**(6): p. 2252-4.
93. Zoccali, C., S. Bode-Boger, F. Mallamaci, F. Benedetto, G. Tripepi, L. Malatino, et al., *Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study*. Lancet, 2001. **358**(9299): p. 2113-7.
94. Palcoux, J.B., M.C. Palcoux, J.P. Jouan, J.M. Gourgand, J. Cassagnes, and G. Malpuech, *Echocardiographic patterns in infants and children with chronic renal failure*. Int J Pediatr Nephrol, 1982. **3**(4): p. 311-4.
95. Wuhl, E., A. Trivelli, S. Picca, M. Litwin, A. Peco-Antic, A. Zurowska, et al., *Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children*. N Engl J Med, 2009. **361**(17): p. 1639-50.

96. Colan, S.D., K.M. Borow, and A. Neumann, *Left ventricular end-systolic wall stress-velocity of fiber shortening relation: a load-independent index of myocardial contractility*. J Am Coll Cardiol, 1984. **4**(4): p. 715-24.
97. Colan, S.D., S.P. Sanders, J.R. Ingelfinger, and W. Harmon, *Left ventricular mechanics and contractile state in children and young adults with end-stage renal disease: effect of dialysis and renal transplantation*. J Am Coll Cardiol, 1987. **10**(5): p. 1085-94.
98. Goren, A., J. Glaser, and A. Drukker, *Diastolic function in children and adolescents on dialysis and after kidney transplantation: an echocardiographic assessment*. Pediatr Nephrol, 1993. **7**(6): p. 725-8.
99. Gidding, S.S., *The aging of the cardiovascular system: when should children be treated like adults?* J Pediatr, 2002. **141**(2): p. 159-61.
100. Foley, R.N., P.S. Parfrey, J.D. Harnett, G.M. Kent, D.C. Murray, and P.E. Barre, *The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease*. Am J Kidney Dis, 1996. **28**(1): p. 53-61.
101. Mitsnefes, M.M., T.R. Kimball, W.L. Border, S.A. Witt, B.J. Glascock, P.R. Khoury, et al., *Abnormal cardiac function in children after renal transplantation*. Am J Kidney Dis, 2004. **43**(4): p. 721-6.

102. Mitsnefes, M.M., T.R. Kimball, W.L. Border, S.A. Witt, B.J. Glascock, P.R. Khoury, et al., *Impaired left ventricular diastolic function in children with chronic renal failure*. Kidney Int, 2004. **65**(4): p. 1461-6.
103. Saygili, A., S.V. Yildirim, N. Cengiz, Y. Uslu, K. Tokel, and U. Saatci, *Assessment of left ventricular diastolic function by Doppler tissue imaging in children with end-stage renal disease*. Acta Paediatr, 2005. **94**(8): p. 1055-9.
104. Goodman, W.G., J. Goldin, B.D. Kuizon, C. Yoon, B. Gales, D. Sider, et al., *Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis*. N Engl J Med, 2000. **342**(20): p. 1478-83.
105. Donovan, C.L., W.F. Armstrong, and D.S. Bach, *Quantitative Doppler tissue imaging of the left ventricular myocardium: validation in normal subjects*. Am Heart J, 1995. **130**(1): p. 100-4.
106. Harada, K., A. Tsuda, T. Orino, T. Tanaka, and G. Takada, *Tissue Doppler imaging in the normal fetus*. Int J Cardiol, 1999. **71**(3): p. 227-34.
107. Hiarada, K., T. Orino, K. Yasuoka, M. Tamura, and G. Takada, *Tissue doppler imaging of left and right ventricles in normal children*. Tohoku J Exp Med, 2000. **191**(1): p. 21-9.
108. Oki, T., T. Tabata, H. Yamada, T. Wakatsuki, Y. Mishiro, M. Abe, et al., *Left ventricular diastolic properties of hypertensive patients measured by*

- pulsed tissue Doppler imaging*. J Am Soc Echocardiogr, 1998. **11**(12): p. 1106-12.
109. Rodriguez, L., M. Garcia, M. Ares, B.P. Griffin, S. Nakatani, and J.D. Thomas, *Assessment of mitral annular dynamics during diastole by Doppler tissue imaging: comparison with mitral Doppler inflow in subjects without heart disease and in patients with left ventricular hypertrophy*. Am Heart J, 1996. **131**(5): p. 982-7.
 110. Hayashi, S.Y., M. Rohani, B. Lindholm, L.A. Brodin, B. Lind, P. Barany, et al., *Left ventricular function in patients with chronic kidney disease evaluated by colour tissue Doppler velocity imaging*. Nephrol Dial Transplant, 2006. **21**(1): p. 125-32.
 111. Edvardsen, T., S. Urheim, H. Skulstad, K. Steine, H. Ihlen, and O.A. Smiseth, *Quantification of left ventricular systolic function by tissue Doppler echocardiography: added value of measuring pre- and postejection velocities in ischemic myocardium*. Circulation, 2002. **105**(17): p. 2071-7.
 112. Derumeaux, G., P. Mulder, V. Richard, A. Chagraoui, C. Nafeh, F. Bauer, et al., *Tissue Doppler imaging differentiates physiological from pathological pressure-overload left ventricular hypertrophy in rats*. Circulation, 2002. **105**(13): p. 1602-8.
 113. Tei, C., L.H. Ling, D.O. Hodge, K.R. Bailey, J.K. Oh, R.J. Rodeheffer, et al., *New index of combined systolic and diastolic myocardial performance:*

a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. J Cardiol, 1995. **26**(6): p. 357-66.

114. Tei, C., K.S. Dujardin, D.O. Hodge, K.R. Bailey, M.D. McGoon, A.J. Tajik, et al., *Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function.* J Am Soc Echocardiogr, 1996. **9**(6): p. 838-47.
115. Tavit, Y., M.A. Ozturk, N. Sen, M.G. Kaya, F. Hizal, F. Poyraz, et al., *The assessment of cardiac functions by tissue Doppler-derived myocardial performance index in patients with Behcet's disease.* Clin Rheumatol, 2008. **27**(3): p. 309-14.
116. Tei, C., K.S. Dujardin, D.O. Hodge, R.A. Kyle, A.J. Tajik, and J.B. Seward, *Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis.* J Am Coll Cardiol, 1996. **28**(3): p. 658-64.
117. Bruch, C., A. Schmermund, D. Marin, M. Katz, T. Bartel, J. Schaar, et al., *Tei-index in patients with mild-to-moderate congestive heart failure.* Eur Heart J, 2000. **21**(22): p. 1888-95.
118. Moller, J.E., K. Egstrup, L. Kober, S.H. Poulsen, O. Nyvad, and C. Torp-Pedersen, *Prognostic importance of systolic and diastolic function after acute myocardial infarction.* Am Heart J, 2003. **145**(1): p. 147-53.

119. Querfeld, U., *The clinical significance of vascular calcification in young patients with end-stage renal disease*. *Pediatr Nephrol*, 2004. **19**(5): p. 478-84.
120. Querfeld, U., *Is atherosclerosis accelerated in young patients with end-stage renal disease? The contribution of paediatric nephrology*. *Nephrol Dial Transplant*, 2002. **17**(5): p. 719-22.
121. Litwin, M., J. Trelewicz, Z. Wawer, J. Antoniewicz, A. Wierzbicka, P. Rajszy, et al., *Intima-media thickness and arterial elasticity in hypertensive children: controlled study*. *Pediatr Nephrol*, 2004. **19**(7): p. 767-74.
122. Aggoun, Y., D. Sidi, B.I. Levy, S. Lyonnet, J. Kachaner, and D. Bonnet, *Mechanical properties of the common carotid artery in Williams syndrome*. *Heart*, 2000. **84**(3): p. 290-3.
123. Tounian, P., Y. Aggoun, B. Dubern, V. Varille, B. Guy-Grand, D. Sidi, et al., *Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study*. *Lancet*, 2001. **358**(9291): p. 1400-4.
124. Sorof, J.M., A.V. Alexandrov, Z. Garami, J.L. Turner, R.E. Grafe, D. Lai, et al., *Carotid ultrasonography for detection of vascular abnormalities in hypertensive children*. *Pediatr Nephrol*, 2003. **18**(10): p. 1020-4.
125. Jarvisalo, M.J., L. Jartti, K. Nanto-Salonen, K. Irjala, T. Ronnema, J.J. Hartiala, et al., *Increased aortic intima-media thickness: a marker of*

- preclinical atherosclerosis in high-risk children*. Circulation, 2001. **104**(24): p. 2943-7.
126. Wiegman, A., E. de Groot, B.A. Hutten, J. Rodenburg, J. Gort, H.D. Bakker, et al., *Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia*. Lancet, 2004. **363**(9406): p. 369-70.
 127. Liuba, P., J. Persson, J. Luoma, S. Yla-Herttuala, and E. Pesonen, *Acute infections in children are accompanied by oxidative modification of LDL and decrease of HDL cholesterol, and are followed by thickening of carotid intima-media*. Eur Heart J, 2003. **24**(6): p. 515-21.
 128. Rubba, P., M. Mercuri, F. Faccenda, A. Iannuzzi, C. Irace, P. Strisciuglio, et al., *Premature carotid atherosclerosis: does it occur in both familial hypercholesterolemia and homocystinuria? Ultrasound assessment of arterial intima-media thickness and blood flow velocity*. Stroke, 1994. **25**(5): p. 943-50.
 129. Lekakis, J.P., C. Papamichael, T.G. Papaioannou, K.S. Stamatelopoulos, A. Cimponeriu, A.D. Protogerou, et al., *Intima-media thickness score from carotid and femoral arteries predicts the extent of coronary artery disease: intima-media thickness and CAD*. Int J Cardiovasc Imaging, 2005. **21**(5): p. 495-501.
 130. Chambless, L.E., G. Heiss, A.R. Folsom, W. Rosamond, M. Szklo, A.R. Sharrett, et al., *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(6): p. 483-94.

131. O'Leary, D.H., J.F. Polak, R.A. Kronmal, T.A. Manolio, G.L. Burke, and S.K. Wolfson, Jr., *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(1): p. 14-22.*
132. Nishizawa, Y., T. Shoji, K. Maekawa, K. Nagasue, S. Okuno, M. Kim, et al., *Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis, 2003. 41(3 Suppl 1): p. S76-9.*
133. Litwin, M., A. Niemirska, J. Sladowska, J. Antoniewicz, J. Daszkowska, A. Wierzbicka, et al., *Left ventricular hypertrophy and arterial wall thickening in children with essential hypertension. Pediatr Nephrol, 2006. 21(6): p. 811-9.*
134. Sorof, J.M., A.V. Alexandrov, G. Cardwell, and R.J. Portman, *Carotid artery intimal-medial thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure. Pediatrics, 2003. 111(1): p. 61-6.*
135. Mitsnefes, M.M., T.R. Kimball, S.A. Witt, B.J. Glascock, P.R. Khoury, and S.R. Daniels, *Abnormal carotid artery structure and function in children*

and adolescents with successful renal transplantation. Circulation, 2004. 110(1): p. 97-101.

136. Litwin, M., E. Wuhl, C. Jourdan, J. Trelewicz, A. Niemirska, K. Fahr, et al., *Altered morphologic properties of large arteries in children with chronic renal failure and after renal transplantation. J Am Soc Nephrol, 2005. 16(5): p. 1494-500.*
137. Bilginer, Y., F. Ozaltin, C. Basaran, T.F. Aki, E. Karabulut, A. Duzova, et al., *Carotid intima-media thickness in children and young adults with renal transplant: Internal carotid artery vs. common carotid artery. Pediatr Transplant, 2007. 11(8): p. 888-94.*
138. Bakkaloglu, S.A., N. Buyan, T. Funahashi, H. Pasaoglu, A.H. Elhan, E. Hasanoglu, et al., *Adiponectin levels and atherosclerotic risk factors in pediatric chronic peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int, 2005. 25(4): p. 357-61.*
139. Litwin, M. and A. Niemirska, *Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors. Pediatr Nephrol, 2009. 24(4): p. 707-19.*
140. Mancia, G., G. De Backer, A. Dominiczak, R. Cifkova, R. Fagard, G. Germano, et al., *2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension*

of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens, 2007. 25(6): p. 1105-87.

141. Bots, M.L., A. Hofman, and D.E. Grobbee, *Increased common carotid intima-media thickness. Adaptive response or a reflection of atherosclerosis? Findings from the Rotterdam Study.* Stroke, 1997. **28**(12): p. 2442-7.
142. Jourdan, C., E. Wuhl, M. Litwin, K. Fahr, J. Trelewicz, K. Jobs, et al., *Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents.* J Hypertens, 2005. **23**(9): p. 1707-15.
143. Zureik, M., P.J. Touboul, C. Bonithon-Kopp, D. Courbon, C. Berr, C. Leroux, et al., *Cross-sectional and 4-year longitudinal associations between brachial pulse pressure and common carotid intima-media thickness in a general population. The EVA study.* Stroke, 1999. **30**(3): p. 550-5.
144. Polak, J.F., R.A. Kronmal, G.S. Tell, D.H. O'Leary, P.J. Savage, J.M. Gardin, et al., *Compensatory increase in common carotid artery diameter. Relation to blood pressure and artery intima-media thickness in older adults. Cardiovascular Health Study.* Stroke, 1996. **27**(11): p. 2012-5.
145. Zielinski, T., Z. Dzielinska, A. Januszewicz, D. Rynkun, M. Makowiecka Ciesla, P. Tyczynski, et al., *Carotid intima-media thickness as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients with coronary artery disease.* Am J Hypertens, 2007. **20**(10): p. 1058-64.

146. Hodis, H.N., W.J. Mack, L. LaBree, R.H. Selzer, C.R. Liu, C.H. Liu, et al., *The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events*. Ann Intern Med, 1998. **128**(4): p. 262-9.
147. Sacco, R.L., *The 2006 William Feinberg lecture: shifting the paradigm from stroke to global vascular risk estimation*. Stroke, 2007. **38**(6): p. 1980-7.
148. Spence, J.D. and R.A. Hegele, *Noninvasive phenotypes of atherosclerosis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004. **24**(11): p. e188; author reply e188-9.
149. Wachtell, K., P.M. Okin, M.H. Olsen, B. Dahlof, R.B. Devereux, H. Ibsen, et al., *Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE Study*. Circulation, 2007. **116**(7): p. 700-5.
150. Weber, M. and C. Hamm, *Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine*. Heart, 2006. **92**(6): p. 843-9.
151. de Lemos, J.A., D.K. McGuire, and M.H. Drazner, *B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease*. Lancet, 2003. **362**(9380): p. 316-22.
152. Ariceta, G., E.R. Brooks, and C.B. Langman, *Assessing cardiovascular risk in children with chronic kidney disease. B-type natriuretic peptide: a potential new marker*. Pediatr Nephrol, 2005. **20**(12): p. 1701-7.
153. Kunii, Y., M. Kamada, S. Ohtsuki, T. Araki, K. Kataoka, M. Kageyama, et al., *Plasma brain natriuretic peptide and the evaluation of volume overload*

- in infants and children with congenital heart disease. Acta Med Okayama*, 2003. **57**(4): p. 191-7.
154. Koch, A. and H. Singer, *Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. Heart*, 2003. **89**(8): p. 875-8.
 155. Redfield, M.M., R.J. Rodeheffer, S.J. Jacobsen, D.W. Mahoney, K.R. Bailey, and J.C. Burnett, Jr., *Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. J Am Coll Cardiol*, 2002. **40**(5): p. 976-82.
 156. Soldin, S.J., O.P. Soldin, A.J. Boyajian, and M.S. Taskier, *Pediatric brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic peptide reference intervals. Clin Chim Acta*, 2006. **366**(1-2): p. 304-8.
 157. Wang, T.J., M.G. Larson, D. Levy, E.J. Benjamin, E.P. Leip, P.W. Wilson, et al., *Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. Circulation*, 2004. **109**(5): p. 594-600.
 158. Dhingra, H., C. Roongsritong, and N.A. Kurtzman, *Brain natriuretic peptide: role in cardiovascular and volume homeostasis. Semin Nephrol*, 2002. **22**(5): p. 423-37.
 159. McCullough, P.A. and K.R. Sandberg, *Sorting out the evidence on natriuretic peptides. Rev Cardiovasc Med*, 2003. **4 Suppl 4**: p. S13-9.
 160. Vickery, S., C.P. Price, R.I. John, N.A. Abbas, M.C. Webb, M.E. Kempson, et al., *B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in*

- patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. Am J Kidney Dis, 2005. 46(4): p. 610-20.*
161. Ishizaka, Y., Y. Yamamoto, T. Fukunaga, N. Yokota, O. Kida, K. Kitamura, et al., *Plasma concentration of human brain natriuretic peptide in patients on hemodialysis. Am J Kidney Dis, 1994. 24(3): p. 461-72.*
 162. Nishikimi, T., Y. Futoo, K. Tamano, M. Takahashi, T. Suzuki, J. Minami, et al., *Plasma brain natriuretic peptide levels in chronic hemodialysis patients: influence of coronary artery disease. Am J Kidney Dis, 2001. 37(6): p. 1201-8.*
 163. Nakatani, T., T. Naganuma, C. Masuda, J. Uchida, T. Sugimura, and K. Sugimura, *Significance of brain natriuretic peptides in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Int J Mol Med, 2002. 10(4): p. 457-61.*
 164. Elin, R.J. and W.E. Winter, *Laboratory and clinical aspects of B-type natriuretic peptides. Arch Pathol Lab Med, 2004. 128(6): p. 697-9.*
 165. Vasan, R.S., E.J. Benjamin, M.G. Larson, E.P. Leip, T.J. Wang, P.W. Wilson, et al., *Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. JAMA, 2002. 288(10): p. 1252-9.*
 166. Price, J.F., A.K. Thomas, M. Grenier, B.W. Eidem, E. O'Brian Smith, S.W. Denfield, et al., *B-type natriuretic peptide predicts adverse cardiovascular*

events in pediatric outpatients with chronic left ventricular systolic dysfunction. Circulation, 2006. **114**(10): p. 1063-9.

167. Ono, M., K. Tanabe, T. Asanuma, H. Yoshitomi, H. Shimizu, Y. Ohta, et al., *Doppler echocardiography-derived index of myocardial performance (TEI index): comparison with brain natriuretic peptide levels in various heart disease.* Jpn Circ J, 2001. **65**(7): p. 637-42.
168. Perlowski, A.A., J. Aboulhosn, Y. Castellon, P. Miner, and J.S. Child, *Relation of brain natriuretic peptide to myocardial performance index in adults with congenital heart disease.* Am J Cardiol, 2007. **100**(1): p. 110-4.
169. Friedewald, W.T., R.I. Levy, and D.S. Fredrickson, *Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge.* Clin Chem, 1972. **18**(6): p. 499-502.
170. Schwartz, G.J., L.P. Brion, and A. Spitzer, *The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents.* Pediatr Clin North Am, 1987. **34**(3): p. 571-90.
171. Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, King DL, Kisslo JA, Popp RL, et al. Report of the American Society of Echocardiography committee on nomenclature and standarts in two-dimensional echocardiography. Circulation 1980; 62: 212-217.
172. Silverman N. Quantitative methods to enhance morphological information using M-mode Doppler and cross sectional ultrasound. In: Silverman N (ed)

Paediatric Echocardiography. London: Williams and Wilkins, 3th ed. 1993:pp 35-36.

173. Devereux, R.B., D.R. Alonso, E.M. Lutas, G.J. Gottlieb, E. Campo, I. Sachs, et al., *Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings*. Am J Cardiol, 1986. **57**(6): p. 450-8.
174. Lang, R.M., M. Bierig, R.B. Devereux, F.A. Flachskampf, E. Foster, P.A. Pellikka, et al., *Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology*. J Am Soc Echocardiogr, 2005. **18**(12): p. 1440-63.
175. Kim, G.B., B.S. Kwon, H.G. Kang, J.W. Ha, I.S. Ha, C.I. Noh, et al., *Cardiac dysfunction after renal transplantation; incomplete resolution in pediatric population*. Transplantation, 2009. **87**(11): p. 1737-43.
176. Becker-Cohen, R., A. Nir, E. Ben-Shalom, C. Rinat, S. Feinstein, B. Farber, et al., *Improved left ventricular mass index in children after renal transplantation*. Pediatr Nephrol, 2008. **23**(9): p. 1545-50.
177. Mitsnefes, M.M., S.M. Schwartz, S.R. Daniels, T.R. Kimball, P. Khoury, and C.F. Strife, *Changes in left ventricular mass index in children and*

- adolescents after renal transplantation. Pediatr Transplant*, 2001. **5**(4): p. 279-84.
178. Sarnak, M.J., *Cardiovascular complications in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis*, 2003. **41**(5 Suppl): p. 11-7.
 179. Bullington, N., J. Kartel, P. Khoury, and M. Mitsnefes, *Left ventricular hypertrophy in pediatric kidney transplant recipients: long-term follow-up study. Pediatr Transplant*, 2006. **10**(7): p. 811-5.
 180. Okawa, M., H. Kitaoka, Y. Matsumura, T. Kubo, N. Yamasaki, T. Furuno, et al., *Functional assessment by myocardial performance index (Tei index) correlates with plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circ J*, 2005. **69**(8): p. 951-7.
 181. Kargin, R., O. Esen, M. Akcakoyun, S. Pala, O. Candan, M.O. Omaygenc, et al., *Relationship between the tissue Doppler-derived Tei index and plasma brain natriuretic peptide levels in patients with mitral regurgitation. J Heart Valve Dis*. **19**(1): p. 35-42.
 182. Bramlet, M., R. Moore, D. Murphy, R. Caldwell, R. Darragh, and M. Schamberger, *Increase of B-type natriuretic peptide from baseline increases the risk of death or retransplant in pediatric cardiac transplant patients, midterm results. Congenit Heart Dis*. **5**(3): p. 297-302.
 183. Bodlaj, G., R. Hubmann, K. Saleh, G. Biesenbach, E. Pohanka, T. Stojakovic, et al., *Serum levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*

are associated with allograft function in recipients of renal transplants.

Wien Klin Wochenschr, 2009. **121**(19-20): p. 631-7.

184. Ucar, T., E. Tutar, F. Yalcinkaya, N. Cakar, Z.B. Ozcakar, S. Atalay, et al., *Global left-ventricular function by tissue Doppler imaging in pediatric dialysis patients.* Pediatr Nephrol, 2008. **23**(5): p. 779-85.
185. Uno, H., J. Ishikawa, S. Hoshide, T. Kabutoya, S. Ishikawa, K. Shimada, et al., *Effects of strict blood pressure control by a long-acting calcium channel blocker on brain natriuretic peptide and urinary albumin excretion rate in Japanese hypertensive patients.* Hypertens Res, 2008. **31**(5): p. 887-96.
186. Mataradzija, A., H. Resic, S. Rasic, N. Kukavica, and F. Masnic, *Risk factors for development of cardiovascular complications in patients with chronic renal disease and diabetic nephropathy.* Bosn J Basic Med Sci. **10 Suppl 1**: p. S44-50.
187. Magnusson, M., S. Jovinge, K. Shahgaldi, B. Israelsson, L. Groop, and O. Melander, *Brain natriuretic peptide is related to diastolic dysfunction whereas urinary albumin excretion rate is related to left ventricular mass in asymptomatic type 2 diabetes patients.* Cardiovasc Diabetol. **9**: p. 2.
188. Milliner, D.S., A.R. Zinsmeister, E. Lieberman, and B. Landing, *Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease.* Kidney Int, 1990. **38**(5): p. 931-6.

189. Schwarz, U., M. Buzello, E. Ritz, G. Stein, G. Raabe, G. Wiest, et al.,
Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. Nephrol Dial Transplant, 2000. **15**(2): p. 218-23.

ÖZET

Renal Transplantasyon Hastalarında Transplantasyon Öncesi Ve Sonrası Kardiyovasküler Sistemin Değerlendirilmesi Ve Beyin Natriüretik Peptit İle İlişkisi

AMAÇ: Bizim bu çalışmadaki amacımız renal transplantasyon hastalarının kardiyovasküler sistemini değerlendirmek ve sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslayıp, aynı zamanda ekokardiyografik bulgularla serum BNP düzeyinin ilişkisini araştırmaktır.

YÖNTEM: Çalışmaya KBY ile takip edilmiş ve 18 yaşından önce renal transplantasyon yapılmış, 32 hasta ile araştırma kriterlerine uygun 32 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Hastaların KBY dönemindeki klinik ve laboratuvar bilgileri dosyalarından kaydedildikten sonra bu hastaların, doku Doppler ve geleneksel ekokardiyografileri yapılmış, tam kan sayımı, biyokimyasal tetkikleri, serum BNP düzeyi ve CİMT ölçümleri aynı gün yapıp sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: Hastaların nakil öncesi ve nakil sonrası değerlerine bakıldığında; VKİ ortalamasının $17,46 \pm 2,21$ 'den $19,86 \pm 3,42$ kg/m^2 'e çıktığı ($p < 0,001$), CİMT ölçümünün $0,056 \pm 0,006$ 'dan $0,043 \pm 0,006$ mm'e ($p < 0,001$) gerilediği görülmüştür. Ekokardiyografik ölçümlere bakıldığında LVMİ'nin $62,33 \pm 36,07$ 'den $45,92 \pm 14,30$ $\text{gr/m}^{2,7}$ 'e gerilediği ($p < 0,001$) görülmüştür. SVH prevalansı nakil öncesinde %78,12'den, nakil sonrasında %65,62'e gerilemiştir ($p = 0,667$). Nakil sonrası dönemdeki hastaların değerleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında LVMİ, MPI, ortalama CİMT ve BNP değerlerinin tamamının sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. MPI ile LVMİ değerleri, LVMİ ile ortalama CİMT değerleri, nakil öncesi Ca x P ile ortalama CİMT değeri birbiriyle

korele bulunmuştur. BNP düzeyi ile nakil sonrası proteinüri, LVMİ arasında korelasyon saptanırken MPI ve BNP arasında ilişki saptanmamıştır. BNP'nin VKİ ile belirgin ilişkili ve negatif korele olduğu bulunmuştur.

SONUÇ: RT hastalarının sahip oldukları KV risk faktörleri son dönem böbrek yetmezliği döneminde en ağır düzeyde olup transplantasyon sonrasında bu risk faktörlerinden bazıları belirgin olarak azalmaktadır ancak bu azalma her zaman anlamlı düzeyde olmayıp (SVH gibi), bazen de risk faktörlerinde artış görülmektedir. Ekokardiyografik değerlendirmelerde MPI ve LVMİ hesaplanması, hem hastaların o andaki durumunu hem de geleceğe yönelik KV risk durumunu öngörmede oldukça önemlidir. Serum BNP düzeyi ölçümü, bu hastalarda renal fonksiyonlardan bağımsız olarak özellikle LVMİ ile korelasyonu açısından önemli bir belirteç olarak ileride klinik kullanımdaki yerini alabilir ancak BNP kullanımında hastaların VKİ dikkate alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: Kronik böbrek yetmezliği, renal transplantasyon, Beyin natriüretik peptit, sol ventrikül kitle indeksi, miyokardiyal performans indeksi

SUMMARY

The Evaluation Of Cardiovascular System Before And After Renal Transplantation And Its Relationship Between Brain Natriuretic Peptide

Background: The aim of this study is to evaluate the cardiovascular system of the pre-transplant and post-transplant patients, to compare it with healthy controls and to investigate the relationship between the echocardiographic findings and plasma BNP level.

Methods: 32 renal transplantation patients and 32 healthy subjects who had similar age, height and weight with patients were included in our study. The clinical information about the process of chronic renal failure, laboratory parameters, echocardiographic findings and carotid intima media thickness were recorded from documents of these patients. After the renal transplantation, we studied the same parameters using tissue Doppler imaging and also the BNP level from plasma. Then we evaluated the relationship between the parameters before and after renal transplantation, and with the control subjects.

Results: In our study we found that the BMI of the patients significantly increased after renal transplantation (from $17,46 \pm 2,21$ to $19,86 \text{ kg/m}^2$, $p < 0,001$). The CIMT measurement of the patients significantly decreased after renal transplantation both in the left and right side ($p < 0,001$ and $p < 0,001$, respectively). Upon examination of the echocardiographic findings, we found that LVMI had regressed from $62,33 \pm 36,07$ to $45,92 \pm 14,30 \text{ gr/m}^2$ ($p < 0,001$) significantly. Prevalence of left ventricular hypertrophy decreased from %78,12 to %65,62 with renal transplantation but it was not significant ($p=0,667$). When the parameters were compared between patients and healthy controls we saw that LVMI, MPI, mean CIMT and BNP were higher

than the control subjects significantly. There were significant correlation between MPI and LVMI; and between LVMI and mean CIMT, and also between pre-transplant product of calcium- phosphorus and mean CIMT. We found that BNP level was correlated with post-transplant proteinuria and LVMI, but not with MPI. We also found that BNP was negatively correlated with BMI.

Conclusions: Cardiovascular risk factors of renal transplant patients are at their highest point at the time of ESRD and some of these factors (systolic functions, LVM, LVMI, CIMT, hyperlipidemia, uremia and anemia) decrease with renal transplantation but this decrease is not always significant, such as left ventricular hypertrophy, and also sometimes these risk factors can increase with transplantation. LVMI and MPI calculation (especially LVMI) with echocardiography is important both in evaluating the existing condition of the patients as well as in predicting cardiovascular risk of the patient in the future. Measurement of BNP level in these patients can be an important factor in the future about being a cardiovascular marker because of its correlation with LVMI. In the assessment of BNP level in these patients we need to consider its negative correlation with BMI.

Keywords: Chronic renal failure, renal transplantation, brain natriuretic peptide, left ventricle mass index, myocardial performance index

EK - 1

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU (VELİLER İÇİN)

Bu çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı “Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Bölümü’nde Takip Edilen Böbrek Nakli Yapılmış Hastaların Nakil Öncesi ve Sonrası Kalp Damar Sisteminin Kalp Görüntüleme Yöntemi ile Değerlendirilmesi ve kandaki bir madde (Beyin Natriüretik Peptit) ile ilişkisi”dir.

Bu araştırmanın amacı; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Bilim Dalında takip edilen böbrek nakli yapılmış hastaların sadece nakilden önce değil nakilden sonra da kalp damar sistemi ile ilgili sorunların gelişebileceğine veya var olan kalp ile ilişkili sorunların devam edebileceğine dikkat çekmek, bunları incelemek ve kandan bakılabilen bir madde (Beyin Natriüretik Peptit) ile kalp fonksiyonlarının ne kadar ilişkili olduğunu belirlemek ve ileride bu değerle kalp fonksiyonlarındaki bozukluğun erken tanısına yardımcı olup olamayacağını araştırmak hedeflenmiştir.

Bu araştırmada çalışma için hasta gönüllü ve sağlıklı gönüllülerden 1 kez 2 cc kan örneği alındıktan sonra hastanemiz Biyokimya Laboratuvarı’nda alınan kanlar çalışılacaktır. Çocuğunuza kan örneği alınması dışında herhangi bir girişimsel işlem yapılmayacaktır. Bu araştırmada sadece 1 kez hasta ve sağlıklı gönüllülerden kan alınacak (2 cc) ve hasta ve sağlıklı gönüllülere 1’er kez boyun ve

kalp görüntülemesi (ultrason) yapılacaktır, bu işlemler sırasında çocuğunuz radyasyon almayacaktır, tekrar herhangi bir şey yapmanız istenmeyecektir, araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 64 ‘dür.

Bu araştırma ile ilgili olarak sadece 1 kez kan verme, 1 kez kalp görüntülemesi (ekokardiyografi), 1 kez boyun damar görüntülemesi yaptırmak dışında herhangi bir sorumluluğunuz yoktur.

Bu araştırmada sizin için risk olarak; çocuğunuza kan örneği alınması, boyun ve kalp görüntülemesi yapılması dışında herhangi bir işlem yapılmayacaktır. Kan alınma işlemi sırasında çocuğunuzun biraz canı acıyabilir ama işlemden sonra herhangi bir acı hissetmeyecektir. Bu işlem esnasında herhangi bir zararla karşılaşmayacaksınız. Görüntüleme işlemleri ultrason cihazlarıyla yapılacaktır ve herhangi bir radyasyona maruz kalınmayacaktır.

Bu çalışmada çocuğunuzun yer almasının yararları; süregen böbrek yetmezliği olup böbrek nakli yapılmış çocukların, kalp fonksiyonlarını öngörmede kandaki bir maddenin (Beyin Natriüretik Peptit) düzeyinin kullanımı araştırılacak ve ileride bu hastaların kalp fonksiyonlarını değerlendirmede rutin kullanıma girip bu hastaların kalp fonksiyon bozulmalarına erken dönemde tanı konup tedaviye başlanmasına katkıda bulunabilecektir. Ayrıca çocuğunuza kalp damar sağlığı açısından yol gösterici olan tetkikler yapılmış olacak ve çocuğunuz sağlık kontrolünden geçmiş olacaktır. Tetkikler sırasında tespit edilen her hangi bir durum

size o an açıklanacak ve tedavi gereksinimi halinde gerekli yerlere yönlendirilmeniz sağlanacaktır.

Araştırmaya bağlı bir zarar gelişmesi söz konusu değildir. Kan alım işlemi sırasında çocuğunuzun canı biraz acıyabilir ancak işleminden sonra bu hemen geçecektir. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05342772330 - 03122026065 no.lu telefondan Dr.Banu Turfan'a başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır.

Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde çocuğunuza ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza

EK - 2

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN GÖNÜLLÜ HASTA ÇOCUK RIZA FORMU

Benim adım Dr. Banu Turfan senin şu andaki hastalığınla ilgili olan, böbrek nakli yapılmış hastalarda kalp damar sistemi hastalıkları üzerine bir araştırma yapıyoruz. Amacımız; bu kalp hastalığının teşhisinin ve hastalık ciddiyetinin seviyesinin belirlenmesinde yeni bir yöntem geliştirmek, etkili tedavisini bulabilmek ve hasta çocukların daha az canlarının yanmasını sağlamaktır.

Araştırmaya ben, Dr.Banu Turfan ve bazı başka doktorlar katılacaklar. Eğer sen de bu araştırmaya katılmayı istersen senden sadece 1 kez ve az miktarda (2 cc) kan alacağız. Kan alırken canın acıyabilir ama hemen geçecektir. Ayrıca 1 kez kalp görüntülemesi (göğsünün üzerine küçük bir alet değiştirilerek yapılan, acı hissettirmeyen bir işlem,) ve 1 kez de boyun damar görüntülemesi (boynunun her iki tarafına küçük bir alet değiştirilerek yapılan, acı hissettirmeyen bir işlem) yapılacaktır.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak senin adın ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılıp katılmaman için onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer katılmak istemezsen hiç kimse sana kızmaz

veya küsmez. Doktorlar sana önceden olduğu gibi iyi davranacak, tedavini aynen sürdürecektir.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor.

Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanı at. Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailene verilecektir.

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

**Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş
görevlisinin/görüşme tanığının,**

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza

EK - 3

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN GÖNÜLLÜ SAĞLIKLI ÇOCUK RIZA FORMU

Benim adım Dr. Banu Turfan; bazı hastalarımıza sürekli olan böbrek yetmezliği nedeniyle böbrek nakli yapılmış olup bu hastalarımızın uzun dönemde görülen veya gelişebilen kalp hastalığı sorunları olmaktadır. Kliniğimizde bu hastalarla ilgili bir araştırma yapıyoruz. Amacımız; bu kalp hastalığının teşhisinin ve hastalık ciddiyetinin seviyesinin belirlenmesinde yeni bir yöntem geliştirmek, etkili bir tedavi bulabilmek ve senin yaşına yakın olup bu hastalığa sahip olan çocukların daha az canı yanarak hastanede izlenmesini sağlamaktır.

Bu araştırmayı sürdürebilmek için hasta çocukların yanı sıra onların yaşlarına yakın olan sağlıklı çocukları da araştırmaya katmamız gerekiyor. Araştırmaya ben Dr.Banu Turfan ve bazı başka doktorlar katılacaklar. Eğer sen de bu araştırmaya katılmayı istersen senden az miktarda (2 cc) kan alacağız. Kan alırken canın acıyabilir ama hemen geçecektir. Ayrıca 1 kez kalp görüntülemesi (göğsünün üzerine küçük bir alet değiştirilerek yapılan, acı hissettirmeyen bir işlem) ve 1 kez de boyun damar görüntülemesi (boynunun her iki tarafına küçük bir alet değiştirilerek yapılan, acı hissettirmeyen bir işlem) yapılacaktır.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak senin adın ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Eğer bu çalışmaya katılırsan hasta çocukların daha güvenilir ve başarılı bir şekilde tanı almasına ve tedavi edilmesine katkı sağlamış olacaksın. Bu çalışmada süregelen böbrek yetmezliği olup böbrek nakli yapılmış çocukların, kalp fonksiyonlarını öngörmede kandaki bir maddenin (Beyin Natriüretik Peptit) düzeyinin kullanımı araştırılacak ve ileride bu hastaların kalp fonksiyonlarını değerlendirmede rutin kullanıma girip bu hastaların kalp fonksiyon bozulmalarına erken dönemde tanı konup tedaviye başlanmasına katkıda bulunabilecektir. Ayrıca sana kalp damar sağlığı açısından yol gösterici olan tetkikler yapılmış olacak ve sağlık kontrolünden geçmiş olacaksın. Sana, eğer kabul edersen, yapacağımız bu tetkikler ile hem seni kalp damar sistemi açısından sağlık kontrolünden geçirmiş olacağız hem de sağlıklı bir birey olarak gönüllü olan bireylerden elde ettiğimiz sonuçlarla sağlıklı bireylerdeki kandaki kalp fonksiyonlarını yansıtan maddenin (Beyin Natriüretik Peptit) ve de kalp ultrasonu ile ölçülen değerlerin normal sınırlarını görüp hasta olan çocuklardaki değerlerle karşılaştırarak onlardaki kalp fonksiyon durumunun nasıl olduğunun sorusuna ışık tutmuş olacaktır. Hasta olan bireylerin değerlerindeki normal aralıktan farklı olan sapmaları tespit edebilmemiz için sağlıklı gönüllü bireylerden tetkikler sonucunda elde edebileceğimiz (normal aralık olarak kabul edeceğimiz) değerlere ihtiyaç duymaktayız.

Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılıp katılmaman için onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne

ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer katılmak istemezsen hiç kimse sana kızmaz veya küsmez.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor.

Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanı at. Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailine verilecektir.

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

**Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş
görevlisinin/görüşme tanığının,**

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza

ÖZGEÇMİŞ

Adı: Banu

Soyadı: Turfan

Doğum Yeri: Gazimagosa, K.K.T.C.

Doğum Tarihi: 06.08.1982

Eğitimi:

- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (2005-2010)
- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (1999-2005)
- Gazimagosa Türk Maarif Koleji (1993-1999)
- Polat Paşa İlköğretim Okulu (1988-1993)

Yabancı Dili: İngilizce (ÜDS: 81,25)

Email: banuturfan@gmail.com