



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ NEDENİYLE PERİTON DİYALİZİ
YAPILAN ÇOCUK YAŞ GRUBU HASTALARDA PLAZMA S100A12 DÜZEYİ
İLE KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI KARŞILAŞTIRMASI VE
ATEROSKLEROZ İLİŞKİSİ**

**Dr. Ramazan GÜRBÜZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**GAZİANTEP
2023**

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ NEDENİYLE PERİTON DİYALİZİ
YAPILAN ÇOCUK YAŞ GRUBU HASTALARDA PLAZMA S100A12 DÜZEYİ
İLE KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI KARŞILAŞTIRMASI VE
ATEROSKLEROZ İLİŞKİSİ**

Dr. Ramazan GÜRBÜZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Mehtap AKBALIK KARA

**Gaziantep Üniversitesi BAP tarafından TF. UT.22.25 proje numarası ile
desteklenmiştir**

GAZİANTEP
2023

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZİN ADI

Kronik Böbrek Yetmezliği Nedeniyle Periton Diyalizi Yapılan Çocuk Yaş Grubu Hastalarda Plazma S100A12 Düzeyi ile Karotis İntima Media Kalınlığı Karşılaştırılması ve Ateroskleroz İlişkisi

Dr. Ramazan GÜRBÜZ

TARİH

08.03.2023

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza).....

Prof.Dr. Can DEMİREL

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza)

Prof. Dr. Mehmet KESKİN

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Dr. Öğretim Üyesi Mehtap Akbalık KARA
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Dr. Öğretim Üyesi Mehtap AKBALIK KARA
2. Prof. Dr. Mehmet KESKİN
3. Prof. Dr. Osman BAŞPINAR

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan, çalışmamın planlama, düzenleme ve düzeltme aşamalarında desteklerini esirgemeyen başta değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi. Mehtap AKBALIK KARA' ya olmak üzere Prof. Dr. Osman BAŞPINAR ve Dr. Öğr. Üyesi Elif İŞBİLEN hocalarıma,

Eğitim ve çalışma süremizde bize desteğini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet KESKİN' e,

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen, birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum tüm Çocuk Sağlığı Ana Bilim Dalı hocalarıma, yandal asistan ağabeylerime-ablalarım ve Arş. Gör. Dr. arkadaşlarıma,

Pediyatrik periton diyaliz ünitesi hemşireleri başta olmak üzere tüm pediatri hemşireleri ve personellerine;

Özlem DOĞRU, Hasan & Merve ULUSAL olmak üzere tüm laboratuvar personel ve hemşirelerine;

Sonsuz fedakarlıklarıyla bu günlere gelmeme vesile olan, ilk öğretmenlerim annem ve babama, her zaman desteklerini yanımda hissettiğim ağabeyim ve kardeşlerime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ramazan GÜRBÜZ

Gaziantep – 2023

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	IV
II. İÇİNDEKİLER	V
III. TABLO LİSTESİ.....	VII
IV. ŞEKİL LİSTESİ.....	X
V. KISALTMALAR.....	XI
1. ÖZET.....	XIV
2. SUMMARY.....	XVIII
3. GİRİŞ VE AMAÇ	23
4. GENEL BİLGİLER.....	24
4.1. Kronik böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler hastalık.....	24
4.2. Kronik böbrek yetmezliğinde inflamasyon ve risk faktörleri.....	30
4.3.S100 Proteinleri.....	31
4.3.1. Tarihçesi.....	31
4.3.2. Yapısı.....	32
4.3.3. Ekspresyonu ve regülasyonu.....	33
4.3.4. S100 Protein çeşitleri ve fonksiyonları.....	34
4.3.5. S100A12 proteini	38
4.3.5.1 S100A12'nin hücre içi fonksiyonları.....	39
4.3.5.2 S100A12'nin hücre dışı fonksiyonları	40
4.3.6. S100 proteinlerinin klinikle ilişkisi ve biyobelirteç olarak kullanımları.....	41
4.4. Karotis intima media kalınlığı.....	42
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
5.1. Çalışma popülasyonu	44
5.2. Dışlama kriterleri	47
5.3. Karotis intima media ölçümü(KİMK).....	47
5.4. Örneklerin alınması ve laboratuvar analizi.....	48
5.5. İstatistiksel analiz.....	48
6. BULGULAR.....	50
7. TARTIŞMA.....	118
8. SONUÇLAR.....	129



III. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kronik böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler hastalık riskini arttıran faktörler	25
Tablo 2. Son dönem böbrek yetmezliği olan çocuklarda kardiyovasküler sistem hastalıklarının risk faktörleri.....	26
Tablo 3. Kronik böbrek hastalığında görülen kardiyovasküler hastalıkların özellikleri	27
Tablo 4. Diyaliz hastalarında artmış ateroskleroz gelişimi için risk faktörleri.....	29
Tablo 5. S100 protein ailesi.....	34
Tablo 6. 2017 Amerikan Pediatri Akademisi'ne göre kan basıncı evrelemesi.....	46
Tablo 7. Gruplara ait bazı sosyo-demografik ve klinik özellikler.....	46
Tablo 8. Hasta grubuna ait bazı klinik özellikler.....	52
Tablo 9. Grupların bazı laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	56
Tablo 10. Grupların sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametreleri açısından karşılaştırılması	59
Tablo 11. Hasta grubunun yaşa göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	60
Tablo 12. Hasta grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametrelerinin yaş ile karşılaştırılması	62
Tablo 13. Hasta grubunun laboratuvar parametrelerinin cinsiyete göre karşılaştırılması.....	63
Tablo 14. Hasta grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametrelerinin cinsiyet ile karşılaştırılması	65
Tablo 15. Hasta grubunun laboratuvar parametrelerinin kan basıncı evreleri ile karşılaştırılması.....	67
Tablo 16. Hasta grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametrelerinin kan basıncı evreleri ile karşılaştırılması	70
Tablo 17. Hasta grubunun laboratuvar parametrelerinin vücut ağırlığı kategorileri ile karşılaştırılması.....	71
Tablo 18. Hasta grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametrelerinin vücut ağırlığı ile karşılaştırılması	74

Tablo 19. Hasta grubunun laboratuvar parametrelerinin boy kategorileri ile karşılaştırılması.....	75
Tablo 20. Hasta grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametrelerinin boy kategorileri ile karşılaştırılması	78
Tablo 21. Hasta grubunun bazı laboratuvar parametrelerinin vücut kitle indeksi kategorileri ile karşılaştırılması.....	79
Tablo 22. Hasta grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametrelerinin vücut kitle indeksi kategorileri ile karşılaştırılması.....	82
Tablo 23. Hasta grubunun laboratuvar parametrelerinin etyoloji ile karşılaştırılması.....	83
Tablo 24. Hasta grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametrelerinin etyoloji ile karşılaştırılması	86
Tablo 25. Hasta grubunun laboratuvar parametrelerinin anemi tedavisi alma durumu ile karşılaştırılması.....	88
Tablo 26. Hasta grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametreleri ile hastaların anemi tedavisi alma durumlarının karşılaştırılması.....	91
Tablo 27. Hasta grubunun laboratuvar parametrelerinin hipertansiyon ilaç tedavisi alma durumu ile karşılaştırılması.....	92
Tablo 28. Hasta grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametrelerinin hipertansiyon tedavisi alma durumu ile karşılaştırılması.....	95
Tablo 29. Hasta grubunun laboratuvar parametrelerinin fosfor bağlayıcı ilaç alma durumu ile karşılaştırılması.....	96
Tablo 30. Hasta grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametrelerinin fosfor bağlayıcı ilaç tedavisi alma durumu ile karşılaştırılması.....	100
Tablo 31. Hasta grubunun laboratuvar parametrelerinin periton diyaliz şekli ile karşılaştırılması	101
Tablo 32. Hasta grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametrelerinin periton diyaliz şekli ile karşılaştırılması.....	103

Tablo 33. Hasta grubunun laboratuvar parametrelerinin periton diyaliz süresi ile karşılaştırılması.....	104
Tablo 34. Hasta grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametrelerinin periton diyaliz süresi ile karşılaştırılması.....	106
Tablo 35. Hasta grubunun laboratuvar parametrelerinin rezidü renal fonksiyon durumu ile karşılaştırılması	106
Tablo 36. Hasta grubunun sağ karotis intima media kalınlığı, sol karotis intima media kalınlığı ve karotis intima media kalınlığı ortalaması parametrelerinin rezidü renal fonksiyon ile karşılaştırılması.....	108
Tablo 37. Hipertansiyonu olan çocuklarda S100A12 için cut-off değeri ve ROC analizi sonuçları	109
Tablo 38. Hasta grubunun laboratuvar parametrelerinin S100A12 cut-off değeri ile karşılaştırılması	110
Tablo 39. Hasta grubunun sağ karotis intima media kalınlığı, sol karotis intima media kalınlığı ve karotis intima media kalınlığı ortalaması parametreleri ile S100A12 cut-off değeri karşılaştırılması.....	112
Tablo 40. Hasta grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 değerleri ile laboratuvar parametrelerinin korelasyonu.....	113
Tablo 41. Kontrol grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 değerleri ile bazı laboratuvar parametrelerinin korelasyonu.....	115
Tablo 42. Hasta grubunun S100A12 değerlerinin sol KİMK, sağ KİMK ve KİMK ortalaması değerleri ile korelasyonu.....	117

IV. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Kronik böbrek hastalığında inflamasyon yolağı.....	27
Şekil 2. S100 proteinlerinin yapısı ve kalsiyuma bağlı çeşitli formasyonel değişiklikler.....	33
Şekil 3. Ekstrasellüler S100 sinyal iletimi	37
Şekil 4. DAMP özellik gösteren kalgranülinler.....	38
Şekil 5.S100A12 proteininin hücre içi etkileri.....	40
Şekil 6. S100A12'nin çeşitli hücrelerdeki reseptörlerinin ve etkilerinin şematik gösterimi...	41
Şekil 7.Karotis intima media kalınlığı ölçümü ve ultrasonografik görünüm	44
Şekil 8.Hipertansiyonu olan çocuklarda S100A12 için ROC eğrisi.....	110

V. KISALTMALAR

ADMA	: Asimetrik Dimetil Arjinin
AGEs	: Advanced Glycation End Products(İleri Glikasyon Son Ürünleri)
AGER	: Gelişmiş Glikosilasyon Son Ürüne Özgü Reseptör
ALP	: Alkalen Fosfataz,
ALS	: Absolut Lenfosit Sayısı
ANS	: Absolut Nötrofil Sayısı
APD	: Aletli Periton Diyalizi
AS	: Ateroskleroz
BOS	: Beyin Omirilik Sıvısı
CA	: Kalsiyum
KİMK	: Karotis İntima Media Kalınlığı
CRP	: C- Reaktif Protein
DAMP	: Danger/Damage Associated Molecular Patterns
DKB	: Diastolik Kan Basıncı
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
FMF	: Ailevi Akdeniz Ateşi
FSGS	: Fokal Segmental Glomerulo Skleroz
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GH	: Büyüme Hormonu
Hb	: Hemogloblin
HD	: Hemodiyaliz
HDL	: Yüksek yoğunluklu Lipoprotein
HÜS	: Hemolitik Üremik Sendrom
ICAM-1	: Hücreler Arası Adhezyon Molekülü-1
IL-1	: İnterlökin-1
IL-1β	: İnterlökin-1 β
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
IMT	: İntima Media Kalınlığı

KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
KVS	: Kardiyovasküler Sistem
LDL	: Düşük yoğunluklu Lipoprotein
MI	: Miyokard İnfarktüsü
NO	: Nitrik Oksit
N. MESANE	: Nörojen Mesane
NS	: Nefrotik Sendrom
OA	: Osteo Artrit
OFB	: Oral Fosfor Bağlayıcı
P	: Fosfor
PD	: Periton Diyalizi
PGI2	: Prostaglandin I2
PLT	: Trombosit Sayısı
POLİK. BB	: Polikistik Böbrek
PTH	: Parathormon
PUV	: Posterior Üretral Valv
RA	: Romatoid Artrit
RAGEs	: İleri Glikasyon Son Ürünleri reseptörü
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RPGN	: Rapidly Progresif Glomerülonefrit
RRF	: Rezidü Renal Fonksiyon
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
RyR2	: Miyokardiyal Ryanodin Reseptörü 2
S100A12	: Plazma S100A12 Protein Düzeyi
SAPD	: Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi
SDBH	: Son Dönem Böbrek Hastalığı
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SDS	: Standart Sapma

SKB	: Sistolik Kan Basıncı
S. BİFİDA	: Spina Bifida
TLR 4	: Toll Like Reseptör 4
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü-1
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VUR	: Veziko Üreteral Reflü
WBC	: Beyaz Kan Hücreleri



1. ÖZET

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ NEDENİYLE PERİTON DİYALİZİ YAPILAN ÇOCUK YAŞ GRUBU HASTALARDA PLAZMA S100A12 DÜZEYİ İLE KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI KARŞILAŞTIRMASI VE ATEROSKLEROZ İLİŞKİSİ

Dr. Ramazan GÜRBÜZ

Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doktor. Öğretim. Üyesi Mehtap AKBALIK KARA

Mart 2023, 144 sayfa

AMAÇ: Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY), çocuk hastalarda periton diyalizi (PD) ve hemodiyaliz (HD) gibi böbrek yerine koyma tedavileri ile normal böbrek işlevlerinin yalnızca %10- 15'i gerçekleştirilebilen ciddi morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Bu hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar önde gelen mortalite ve morbidite nedenlerinden olduğundan bu sürece katkıda bulunan nedenlerin dikkatle saptanması ve tedavi edilmesi oldukça önemlidir. Kronik inflamasyon, oksidatif stres ve gelişmiş glikasyon son ürünlerine (AGE-RAGE) bağlı endotel disfonksiyonu tanımlanan risk faktörlerindendir. Periton diyalizi hastalarında proteinlerin ve lipidlerin glikasyonu ile oluşan gelişmiş glikasyon son ürünlerinde n olan S100A12; Makrofaj, lenfosit ve endotel hücrelerinin yüzeyinden aşırı eksprese edilerek AGE-RAGE aracılı proinflamatuvar sitokin yanıtı ile ateroskleroza neden olabilmektedir. Kardiyovasküler hastalıkların bir göstergesi olarak kabul edilen artmış karotis intima media kalınlığı ile yüksek S100A12 düzeyi yetişkin periton diyalizi hastalarında gösterilmiştir. Bu çalışma ile S100A12 düzeylerinin inflamasyon biyobelirteçleri ile karotis intima media kalınlığı (KİMK) üzerine etkisini araştırmayı ve ateroskleroz ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmada en az 3 aydır SDBY nedeniyle periton diyalizi yapan 36 çocuk hasta ve karşılaştırmalı analiz için kontrol grubu olarak benzer bir protokol uygulanan

aynı yaş grubundaki, çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniğine başvuran bilinen ciddi veya kronik bir hastalığı bulunmayan 38 sağlıklı çocukta laboratuvar parametreleri, karotis intima media kalınlığı (KİMK) ve S100A12 düzeyini değerlendirdik. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) ve SDBY tanısı ile ilgili bilgiler (KBY etyoloji, rezidü renal fonksiyon (RRF) varlığı, periton diyalizi modalitesi ve süresi), kan basıncı evreleri ve antihipertansif tedavileri, almakta oldukları destek tedavileri (fosfor bağlayıcı tedavi, anemi tedavisi), KİMK kalınlığı, S100A12 düzeyi ve eş zamanlı bakılan üre, kreatinin, albümin, fosfor, kalsiyum, alkalen fosfataz (ALP), total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, parathormon (PTH), ferritin, C-reaktif protein (CRP), lökosit sayısı, hemoglobin düzeyi, absolü nötrofil sayısı (ANS), absolü lenfosit sayısı (ALS), trombosit sayısı bilgileri kullanıldı. Tüm katılımcıların bilateral karotis arter intima media kalınlığı (KİMK) eğitimli tek bir pediatrik kardiyolog tarafından MHz 11L-D vasküler prob ile Vivid E9 XD Clear 4D (GE Electronic, ABD) ekokardiyografi cihazı ile gerçek zamanlı ultrasonografi ile ölçüldü. S100A12'nin (pg/mL) konsantrasyonları plazmaları ayrılıp (-70°C'de) dondurulan numunelerden üreticinin talimatlarına göre piyasada bulunan ELISA Kiti ile ölçüldü. (Human S100A12 (Protein S100-A12)- ELISA Kiti. Wuhan Fine Biotech Co., Ltd.) İstatistiksel analizler IBM SPSS (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı) versiyon 26.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR: Çalışma grupları; kronik periton diyalizi olan 36 hastadan (20 kız, 16 erkek) ve kontrol grubu olarak 22 kız ve 16 erkek çocuk olmak üzere toplam 38 sağlıklı çocuktan oluşmaktaydı. Kronik PD olan hasta grubunun yaş ortalaması (ay cinsinden) 133.61 ± 46.33 iken kontrol grubunun yaş ortalaması (ay cinsinden) 127.76 ± 43.92 olarak bulundu. Kontrol grubu ile hasta grubu arasında yaş (ay) ve cinsiyet bakımından anlamlı farklılık saptanmazken (sırasıyla $p = 0.579$ ve $p = 0.839$), hasta grubunda patolojik kilo sds, boy sds ve VKİ sds düzeylerine sahip olma durumları, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olarak saptandı

(sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$). Kontrol grubunda yer alanların %92.1'inde tansiyon evreleri normal iken, hasta grubunda evre 1 hipertansiyona sahip olanların oranı %30.6, evre 2 hipertansiyona sahip olanların oranı ise %19.4 olarak tespit edildi ($p<0.001$). Çalışmamızdaki hastaların PD şekli %80.6'sında aletli periton diyalizi (APD), %19.4'ünde sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) şeklinde iken; PD süresi ortalama 32.2 (3-130.1) ay idi. Hastaların %22.2'sinin diyaliz süresi 0-12 ay, %30.5'inin süresi 12-36 ay, %47.2'sinin süresi ise 12-36 ay ve üzeri idi. Hastaların %33.3'ünde etyoloji glomerüler hastalıklar iken, %22.2'sinde ürolojik anomali, %13.9'unda kistik böbrek hastalığı ve %11.1'inde herediter hastalıklar idi. Hastaların %47.2'si sadece eritropoetin tedavisi, %11.1'i sadece oral demir tedavisi, %37.9'u oral demir ile birlikte eritropoetin kombine tedavisi alırken, %2.8'i demir tedavisi almıyordu. Antihipertansif ilaç tedavisi alma durumlarına bakıldığında; %22.2'si tek ilaç, %41.7'si iki ilaç, %27.8'inin ise üç ve üzeri ilaç aldığı belirlendi. Sadece kalsiyum karbonat veya kalsiyum asetat tedavisi alanların oranı %72.2 iken, fosfor bağlayıcı ilaç (OFB) ile birlikte sevelamer alanların oranı ise %19.4 idi.

Hasta ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalarda; LDL kolesterol, üre ve kreatinin, ferritin, PTH, ALP değerlerinin hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek düzeylerde olduğu saptandı (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.043$). Aynı şekilde sağ KİMK, sol KİMK ve S100A12 değerlerinin hasta grubunda [sırasıyla 0.58 ± 0.09 , $.57\pm0.07$, 564.09 ± 164.91], kontrol grubuna göre [sırasıyla 0.49 ± 0.05 , 0.48 ± 0.04 , 483.90 ± 134.18] anlamlı derecede yüksek düzeylerde olduğu saptandı (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.024$). Hemoglobin, trombosit sayısı, albümin ve kalsiyum fosfor çarpanı değerlerinin hasta grubunda [sırasıyla 8.91 ± 1.53 , 281.05 ± 98.95 , 32.5 (4.2-40), 43.28 ± 13.09], kontrol grubuna göre [sırasıyla 12.93 ± 0.77 , 323.55 ± 66.33 , 43 (39-49), 45.42 ± 8.09] anlamlı derecede düşük düzeylerde olduğu saptandı (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.398$). Çalışmamızda hasta grubunda KİMK ve S100A12 parametreleri kan basıncı evreleri ile

karşılaştırıldığında KİMK evre 1 ve evre 2 hipertansiyona sahip hastalarda normotansiflere göre anlamlı şekilde yüksek görüldü ($p= 0.013$, $p=0.021$). Periton diyalizi süresi ile laboratuvar parametreleri, KİMK ve S100A12 düzeyi karşılaştırıldığında, sağ KİMK değerleri 36 aydan fazla periton diyalizi uygulananlarda 12-36 ay ve 0-12 ay uygulananlardan ($p=0.001$ ve $p=0.043$), KİMK ortalama değerleri ise 36 aydan fazla periton diyalizi uygulananlarda 0-12 ay uygulananlardan anlamlı olarak yüksek saptandı($p=0.002$). S100A12 düzeylerinin PD süresi ve kan basıncı evreleri ile ilişkisinin olmadığı saptandı (sırasıyla $p=0.998$, $p= 0.73$). Ayrıca sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması değerleri ile parathormon düzeyleri arasında pozitif yönde, orta derecede kuvvetli ve anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı (sırasıyla $r=0.483$, $p=0.003$, $r=0.425$, $p=0.013$ ve $r=0.546$, $p=0.001$).

SONUÇ: Son dönem böbrek yetmezliği olan periton diyalizi yapılan çocuk hastalarda kardiyovasküler risk faktörleri açısından hasta grubunda sağ KİMK, sol KİMK ve serum S100A12 seviyeleri yüksek bulundu. Evre 1 ve evre 2 hipertansiyonu olan diyaliz hastalarında kan basıncı normal olan diyaliz hastalarına göre sol KİMK artmış olarak saptandı. Diyalizde izlem süresi uzamış ve parathormon düzeyi yüksek olan hasta grubunda KİMK ortalama değerlerinin artmış olduğu saptandı. Bu bulgularla PD hastalarında kardiyovasküler sistem risk faktörleri açısından hastaların yakın takip edilmesi gerekmektedir. Etkin diyaliz, parathormon yüksekliğinin sıkı kontrolü ve tedavisi, etkin hipertansiyon tedavisi ile KVS hastalıklarına bağlı ortaya çıkabilecek morbidite ve mortalitenin önlenmesinde etkili olabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı, Kronik böbrek yetmezliği, Periton diyalizi, S100A12 düzeyi, Karotis intima media kalınlığı (KİMK)

2. SUMMARY

THE RELATIONSHIP OF PLASMA S100A12 LEVELS AND CAROTIS INTIMA MEDIA THICKNESS AND ATHOSCLEROSIS IN PEDIATRIC PATIENTS WHO HAVE PERITONEAL DIALYSIS DUE TO CHRONIC RENAL FAILURE

Dr. Ramazan GÜRBÜZ

Specialization Thesis, Department of Child Health and Diseases

Thesis Advisor: Dr. Teaching. Member Mehtap AKBALIK KARA

March 2023,144 pages

AIM: End Stage Renal Failure (ESRD) is one of the serious causes of morbidity and mortality in pediatric patients, in which only 10-15% of normal kidney functions can be achieved with renal replacement therapies such as peritoneal dialysis (PD) and hemodialysis (HD). Since atherosclerotic cardiovascular diseases are among the leading causes of mortality and morbidity in these patients, it is very important to identify carefully and treat the causes that can be contribute to this process. Chronic inflammation, oxidative stress and endothelial dysfunction due to advanced glycation end products (AGE-RAGE) are among the identified risk factors. S100A12, which is one of the advanced glycation end products formed by the glycation of proteins and lipids in peritoneal dialysis patients; macrophage, it can be overexpressed on the surface of lymphocytes and endothelial cells and cause atherosclerosis with AGE-RAGE mediated proinflammatory cytokine response. Increased carotid intima media thickness and high S100A12 level, which is considered as an indicator of cardiovascular diseases, have been demonstrated in adult peritoneal dialysis patients. In this study, we aimed to investigate the

effect of S100A12 levels on inflammation biomarkers and carotid intima media thickness (CIMT) and to evaluate its relationship with atherosclerosis.

MATERIALS AND METHODS: In the study, 36 pediatric patients who had undergone peritoneal dialysis for at least 3 months for ESRD and a similar protocol as a control group for comparative analysis were performed in the same age group, admitted to the pediatric outpatient clinic. Thirty-eight healthy children with no known serious or chronic disease were evaluated with laboratory parameters, carotid intima media thickness (CIMT) and S100A12 level. Information about the patients' age, gender, height, weight, body mass index, BMI and ESRD diagnosis (CRF etiology, presence of residual renal function (RRF), peritoneal dialysis modality and duration), blood pressure stages and antihypertensive treatments, supportive treatments (phosphorus binding therapy, anemia therapy), CIMT thickness, S100A12 level with simultaneous urea, creatinine, albumin, phosphorus, calcium, alkaline phosphatase (ALP), total cholesterol, triglyceride, LDL, HDL, parathormone (PTH), ferritin, C-reactive protein (CRP), leukocyte count, hemoglobin level, absolute neutrophil count (ANS), absolute lymphocyte count (ALS), platelet count) information were used. Bilateral carotid artery intima-media thickness (CIMT) was performed by a single trained pediatric cardiologist to all participants with a live E9 XD with 11 MHz 11L-D vascular probe with a Clear 4D (GE Electronic, USA) echocardiography device measured by real-time ultrasonography. Concentrations of S100A12 (pg/mL) were measured from samples that were plasma separated and frozen (at -70°C) with the commercially available ELISA Kit according to the manufacturer's instructions. (Human S100A12(Protein S100-A12)- ELISA Kit. Wuhan Fine Biotech Co., Ltd.) Statistical analyses were performed with IBM SPSS (Statistics Package Program for Social Sciences) version 26.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Statistical significance level was accepted as $p < 0.05$.

RESULTS: Patient and control groups; It consisted of 36 patients (20 girls, 16 boys) with chronic peritoneal dialysis and 38 healthy children, 22 girls and 16 boys, as the control group.

While the mean age (as months) of the patient group with chronic PD was 133.61 ± 46.33 , the mean age (as months) of the control group was 127.76 ± 43.92 . While there was no significant difference between the control group and the patient group in terms of age (months) and gender ($p=0.579$ and $p=0.839$, respectively), the pathological weight sds, height sds and BMI sds levels in the patient group were significantly higher than the control group. ($p<0.001$, $p<0.001$ and $p<0.001$, respectively). While 92.1% in the control group had normal blood pressure stages, the rate of stage 1 hypertension in the patient group was 30.6% and the rate of stage 2 hypertension was 19.4% ($p<0.001$). While the PD type of the patients in our study was automated peritoneal dialysis (APD) in 80.6% and continuous ambulatory peritoneal dialysis (SAPD) in 19.4%. The mean duration of PD was 32.2 (3-130.1) months. The duration of dialysis was 0-12 months in 22.2% of the patients, 12-36 months in 30.5%, and 12-36 months in 47.2% of them. The etiology was glomerular diseases in 33.3% of the patients, urological anomaly in 22.2%, cystic kidney disease in 13.9% and hereditary diseases in 11.1%. While 47.2% of the patients received erythropoietin treatment, 11.1% received oral iron treatment, 37.9% received erythropoietin combined with oral iron treatment, 2.8% did not receive any iron replacement treatment. Considering the antihypertensive drug treatment; 22.2% of patients were under single drug, 41.7% of the patients were under two drugs, 27.8% of the patients were under three or more drugs. The rate of patients who received only calcium carbonate or calcium acetate (OFB) treatment was 72.2%, the rate of patients who received sevelamer with a phosphorus-binding drug was 19.4%.

In the comparisons between the patient and control groups; LDL cholesterol, urea and creatinine, ferritin, PTH, ALP values were found to be significantly higher in the patient group than the control group ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.043$), respectively. Likewise, right CIMT, left CIMT and S100A12 values in the patient group [respectively 0.58 ± 0.09 , $.57 \pm 0.07$, 564.09 ± 164.91], compared to the control group

[respectively 0.49 ± 0.05 , 0.48 ± 0.04 , 483.90 ± 134.18] were found to be at significantly higher levels ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.024$, respectively). Hemoglobin, platelet count, albumin level and calcium phosphorus multiplier levels in the patient group [respectively 8.91 ± 1.53 , 281.05 ± 98.95 , 32.5 (4.2-40), 43.28 ± 13.09], compared to the control group [respectively 12.93 ± 0.77 , 323.55 ± 66.33 , 43 (39-49), 45.42 ± 8.09] were found to be at significantly lower ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, respectively, $p = 0.398$). In our study, when CIMT and S100A12 parameters were compared with blood pressure stages in the patient group, patients with stage 1 and stage 2 hypertension had higher CIMT than normotensive patients ($p = 0.013$, $p = 0.021$). When the duration of peritoneal dialysis and laboratory parameters were compared with CIMT and S100A12 levels, right CIMT values were found higher who underwent peritoneal dialysis for more than 36 months compared with patients who underwent peritoneal dialysis for 12-36 months and 0-12 months ($p = 0.001$ and $p = 0.043$), and mean values of CIMT were found to be significantly higher when compared patients with the duration for more than 36 months of PD with patients who have PD for 0-12 months. ($p = 0.002$). Statistically S100A12 levels were not associated with PD duration and blood pressure stages (respectively $p = 0.998$, $p = 0.73$). In addition, a positive, moderately strong and significant correlation was found between right CIMT, left CIMT, mean CIMT values and parathormone levels ($r = 0.483$, $p = 0.003$, $r = 0.425$, $p = 0.013$ and $r = 0.546$, $p = 0.001$, respectively).

CONCLUSION: In terms of cardiovascular risk factors, right CIMT, left CIMT and serum S100A12 levels were found to be high in pediatric patients with end-stage renal disease who underwent peritoneal dialysis. Left CIMT was found to be increased in PD patients with stage 1 and stage 2 hypertension compared with patients normal blood pressure. It was determined that the mean CIMT values were increased with the prolonged follow-up period in dialysis and with high level of parathormone. With these findings, patients with PD should be followed closely in terms of cardiovascular system risk factors. We believe that effective dialysis,

appropriate control and treatment of parathormone levels, effective hypertension treatment can be effective in preventing morbidity and mortality that may occur due to CVS diseases.

Keywords: Childhood, Chronic kidney failure, Peritoneal dialysis, S100A12 level, Carotid intima media thickness (CIMT)



3. GİRİŞ VE AMAÇ

Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY), çocukluk yaş grubunda ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan böbrek yetmezliğinin ileri evresidir (1, 2). Bu hastalarda periton diyalizi (PD) veya hemodiyaliz (HD) gibi böbrek yerine koyma tedavileri ile böbrek işlevlerinin sadece %10- 15'i gerçekleştirilebilmektedir(2). Bu nedenle morbiditeye sebep olan diğer nedenlerin dikkatle saptanması ve tedavi edilmesi oldukça önemlidir.

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, SDBY nedeniyle diyaliz yapılan hastalarda önde gelen mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Aterosklerotik sürece geleneksel risk faktörlerinin yanında kronik inflamasyon, oksidatif stres ve gelişmiş glikasyon son ürünlerine bağlı (AGE-RAGE) endotel disfonksiyonu (3-5) gibi son yıllarda tanımlanan risk faktörleri de katkıda bulunur(6). Periton diyalizi hastalarında glikoz bazlı PD sıvılarının ısıyla sterilizasyonu sonucu proteinlerin ve lipidlerin glikasyonu ile daha fazla oluşan gelişmiş glikasyon son ürünleri (AGE) birikir(7-10).Gliko-oksidasyon son ürünlerinin endojen bir reseptör ligandı olan ve EN-RAGE olarak bilinen S100A12, makrofaj, lenfosit ve endotel hücrelerinin yüzeyinden aşırı eksprese edilerek proinflamatuvar sitokinlerin salınımını indükler(10, 11) ve böylece AGE-RAGE aracılı inflamatuvar yanıtla ateroskleroza yol açabilir (12-14).

Periton diyalizi yapan erişkin hastalarda literatürde artmış karotis intima media kalınlığı ile ateroskleroz ve yüksek S100A12 düzeyinin ilişkili olduğu gösterilmiştir(15, 16). Ayrıca kronik hemodiyaliz (HD) hastalarında hem S100A12'nin plazma düzeyleri sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında yüksek saptanmış, hem de KVVH'ya bağlı mortaliteyle de ilişkili görülmüştür(17, 18).

Periton diyalizi yapan çok sayıda çocuk hasta takip eden merkezlerden biri olmamız nedeniyle bu çalışma ile S100A12 düzeylerinin inflamasyon biyobelirteçleri ile karotis intima

media kalınlığı (KİMK) üzerine etkisini ve ateroskleroz ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.Çalışmada, 36 çocuk PD hastası ve karşılaştırmalı analiz için kontrol grubu olarak benzer bir protokol uygulanan 38 sağlıklı çocukta inflamasyon ve vasküler hastalık gibi komorbiditeler ile ilişkili olarak S100A12'yi ve karotis intima media kalınlığını değerlendirdik.

4. GENEL BİLGİLER

4.1.Kronik böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler hastalık

Periton diyalizi ve hemodiyaliz ile böbrek yerine koyma tedavilerine rağmen kardiyomiyopati,aritmî ve kardiyak arrest SDBY'li hastalarda en sık ve en önemli morbidite ve mortalite nedenlerindendir(19). En sık olarak konjestif kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı olmak üzere yetişkin kronik böbrek hastalığı (KBH) olgularında kardiyovasküler hastalıklardan ölüm riski, genel nüfus popülasyonuna göre 10-20 kat yüksek tespit edilmiştir (20). Bu artmış riskin, SDBY'deki "hızlanmış ateroskleroza" bağlı olabileceği öne sürülmüştür (21).

Bunun yanında böbrek yetmezliği olanlarda KVH nedenli ölüm riskini arttıran biyobelirteçler arasında vasküler kalsifikasyonlar, anemi, sol ventrikül hipertrofisi ve hiperfosfatemi gibi faktörler de bulunmaktadır. Ayrıca SDBY'li hastalarında KVH'a bağlı ölümlerin çoğu diyalizin ilk birkaç yılında olmaktadır. Bu da primer olarak diyalizin kendisinden kaynaklı hızlanmış aterosklerozun sorumlu olabileceğini de düşündürmektedir (2).

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri tablo 1'de gösterilmiştir (22, 23).

Tablo 1. Kronik böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler hastalık riskini arttıran faktörler

Geleneksel Risk Faktörleri	KBH ilişkili Risk Faktörleri
İrk	Düşük GFH
Yaş	Hiperparatiroidizm
Erkek cinsiyet	Anemi
Aile öyküsü	Yetersiz-uzamış diyaliz süresi
Düşük HDL düzeyi	Trombojenik faktörler
Yüksek LDL düzeyi	Hiperhomosisteinemi
Obezite	Endotel işlev bozukluğu
Diyabetes Mellitus	Artmış inflamasyon
Hiperinsülinemi	Albüminüri
Hiperkoagülabilite	Lipoprotein (a)
Hipertansiyon (HT)	Oksidatif stres
Sol ventrikül hipertrofisi	Malnütrisyon
Sigara içimi	Kalsiyum/fosfor metabolizması bozukluğu
Sedanter yaşam	Ekstraselüler sıvıda artış
	Nitrik oksit/endotelin dengesinde bozulma
GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, KBH: Kronik böbrek hastalığı, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği	

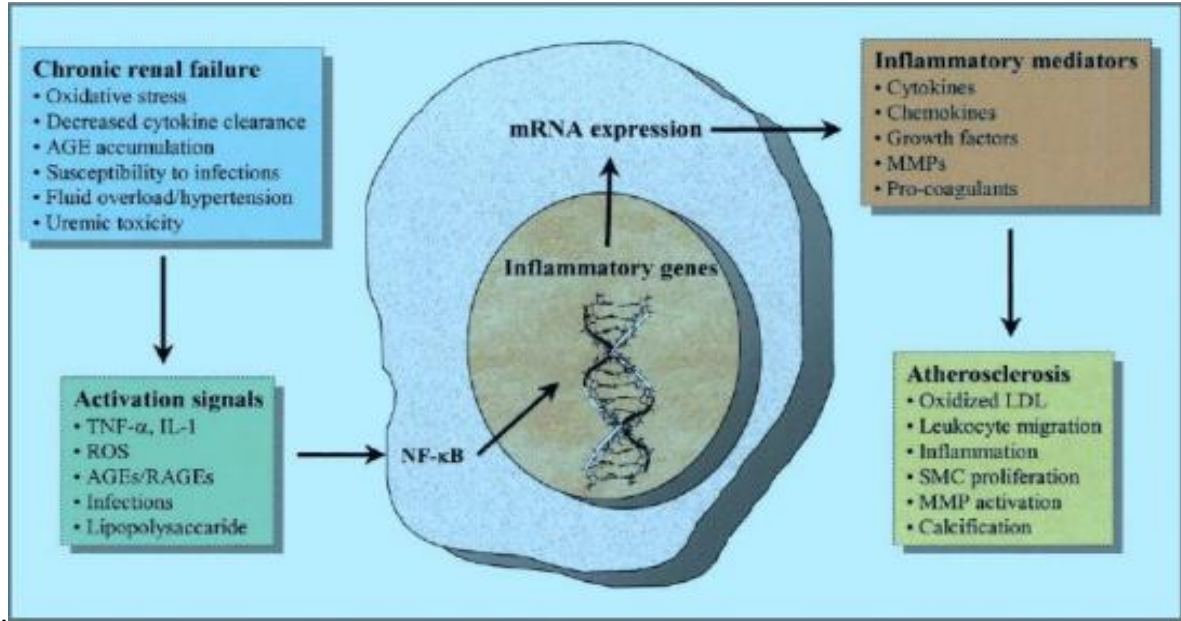
Çocukluk yaş grubu SDBY olan hastalarda, geleneksel risk faktörleri erişkinlere göre daha az görülmesine rağmen KVH riski bu grupta da yüksektir. Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda hipertansiyon, lipid metabolizma bozuklukları, anemi, hiperparatiroidi,

hiperhomosisteinemi, CRP yüksekliği ve albümin düşüklüğü KVS hastalıklarının patogeneğinde önemli rol alan risk faktörleridir.

Klasik risk faktörlerinin dışında; SDBY'li hastalarda endotel işlev bozukluğu ve buna bağı ateroskleroz gelişiminin, üremi ve diyalize bağı proinflatuvar sitokin ile diğier inflamatuvar faktörlerin yüksekliğine bağı olabileceğı ileri sürülmüştür. Wanner ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; 280 yetişkin HD hastasında 4 yıllık takip sonunda hastaların %44'ünün kaybedildiğı, bu kayıpların %60'nın da kardiyovasküler hastalık kaynaklı olduğı tespit edilmiştir. Ayrıca bu hastalarda, serum CRP düzeyleri ile ölüm oranı arasında pozitif korelasyon olduğı gösterilmiştir (24).

Tablo 2. Son dönem böbrek yetmezliğı olan çocuklarda kardiyovasküler sistem hastalıklarının risk faktörleri (25)

	KBH (prediyaliz)	Diyaliz	Transplantasyon
Hipertansiyon	%48	% 52-75	% 63-81
Dislipidemi	% 25-53	%33- 87	% 55-84
Anemi	%48	% 40-67	% 32-64
Hiperparatiroidi	% 32.6- 43.7	% 58	-
Hiperhomosisteinemi	-	% 87-92	%25-100
Yüksek CRP	-	%76	%16
Albümin düşüklüğü	-	% 40-60	-
CRP: C- Reaktif Protein, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı KBY: Kronik Böbrek Yetmezliğı			



Şekil 1: Kronik böbrek hastalığında inflamasyon yolu

Oksidatif strese artış, üremik toksinler, hipervolemi, inflamatuvar sitokinlerin klirensindeki azalmaya bağlı hiperaktif olan sitokinler (TNF- α , IL-1, IL-6, ROS, AGEs/RAGEs ve diğerleri) ve neden oldukları inflamasyon yolu ile aterosklerotik değişiklikler.

Tablo 3. Kronik böbrek hastalığında görülen kardiyovasküler hastalıkların özellikleri (26)

Arterler	Kalp
Endotel disfonksiyon	Sol ventriküler hipertrofi
Artmış karotis intima-media kalınlığı	Sol ventriküler dilatasyon
Plakların kireçlenmesi	Miyokardial fibrosis
Orta derecede kireçlenme	Koroner arter kireçlenmesi

	Valvular kireçlenme Taşımada anomaliler
--	--

Kardiyovasküler hastalıklarda altta yatan patolojik süreç çoğunlukla aterosklerozdur. Koroner arter hastalıklarının en sık sebebi olan aterosklerozda ilk gözlemlenen patolojik durum damar lümeninin içinde yağ toplanmaları ve endotelde fibröz plaklardır.

Damar duvarı üç tabakadan oluşur. İntima tabakası lümende en içte bulunan, tek tabakalı endotel hücreleri ile örtülmüş ve matriks açısından zengin bir yapıda olup aterosklerotik lezyonların geliştiği bölgedir. Tunika intimanın lümeninde hücre birikiminin şekline göre simetrik veya asimetrik olabilir. Düzensiz birikimlerde asimetrik, damarın devamlı gelişmesine bağlı lümen çapının değişmesi sonucu ise simetrik ateroskleroz gelişmektedir.

Tunika media, arter duvarının düz kas hücrelerinden oluşan elastik lifler, kollajen lifler ve glikozaminoglikan içeren damarın en geniş bölgesidir.

Tunika adventisya ise damarın dışını çevreleyen kollajen ve elastik lifler, sinir lifleri, fibroblastlar ile düz kas hücreleri içeren gevşek bağ dokusundan oluşmaktadır.

Ateroskleroz gelişiminde ilk basamak endotel hücre hasarıdır. Endotel hücrelerinin görevleri; damar permeabilitesini düzenleme, prostasiklin (PGI₂) ve heparan sülfat salgısı ile antitrombojenik etki sağlama, vazoaaktif maddelerin (endotelial relaksing faktör, endotelin),

büyüme faktörlerinin salınımı ve bağ dokusu yapımı gibi işlevleri vardır. Endotel güçlü antiagregan ve vazodilatör etkisi olan trombositlerin endotel yüzeyinde kümeleşmesini engelleyen nitrik oksiti (NO) salgılar. Ayrıca güçlü vazokonstriktör etkili endotelin ve anjiotensin II'nin de salgılandığı yerdir.

Yüzeyinde LDL, büyüme faktörleri ve farklı birçok moleküler yapıya ait reseptörler içeren endotel hücreleri aterosklerotik süreçte çok önemli olan LDL' nin bağlanıp iç tabakaya geçtiği kısımlardır. Endotel, makrofajların yüzeyindeki reseptörler aracılığıyla hücre içine alınıp aterosklerozun temeli olan köpük hücrelerinin oluştuğu yerdir (27). Aterosklerozis hücrel ve moleküler reaksiyonların oluşturduğu inflamatuvar bir sürecin sonunda oluşan komplike aterosklerotik plak ile oluşmaktadır.

Tablo 4. Diyaliz hastalarında artmış ateroskleroz gelişimi için risk faktörleri (28, 29)

Lipid metabolizma bozuklukları	Hiperhomosisteinemi
Total kolesterol düzeyinde artış	Hiperinsülinemi
LDL düzeyinde artış	Abdominal obezite
Apolipoprotein B düzeyinde artış	Kronik inflamasyon
HDL düzeyinde azalma	Artmış glikolizasyon son ürünleri(AGE-RAGEs)
Azalmış apolipoprotein A1 düzeyi	Oksidatif stres
Trigliserit düzeyinde artış	Sigara kullanımı
Lipoprotein(a) düzeyinde artış	Hipertansiyon
Okside LDL miktarında artış	Hareketsiz yaşam
HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein,	

4.2. Kronik böbrek yetmezliğinde inflamasyon ve risk faktörleri

İnflamasyon, dokunun travmatik etkene karşı hasarı azaltmak veya travmatik etkeni ortadan kaldırmak için gösterdiği bir tepkidir. İnflamasyon dokuya lokalize olabileceği gibi tüm organizmaya yayılabilen fizyolojik bir tepkidir. İnflamasyon uzayıp kronik reaksiyon durumuna gelince yıkıma bağlı doku kaybı, hiperkatabolizma, endotel hasarı ve buna bağlı ateroskleroza neden olmaktadır. Periton diyalizi ve hemodiyaliz yapılan hastaların çoğunda kronik inflamasyon mevcuttur (30).

Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle diyalize giren hastalarda çeşitli mekanizmalarla inflamatuvar süreçler tetiklenebilir (31). Bunlar;

- Üremiye eşlik eden semptomlar
- Artmış proinflamatuvar sitokin salınımı ve sitokinlerin klirensindeki azalma
- Oksidatif stres
- Karbonil stres (pentosidin ve AGE-sRAGE)
- Azalmış antioksidan seviyeleri (E vitamini, C vitamini, Karotenoid'ler, Selenyum, Glutatyon, vs)

Protein-enerji malnutrisyonu

- Renal tutulumlu inflamatuvar hastalıklar (SLE, AIDS, vs.)
- Uyumsuz diyaliz membranları ve setlerine maruz kalma
- Tam saflaştırılmamış diyaliz solüyonları-diyalizat kullanımı
- Kontamine maddelerin geri difüzyonu veya filtrasyonu

- Greft ve katater gibi yabancı maddeler
- İntravenöz kateterler
- Enfeksiyonlar (Peritonit atakları, kateter enfeksiyonları)
- Hipervolemi

Artmış proinflamatuvar sitokinlerin ateş, bulantı, kusma, koagülabilité, albümin sentez bozukluğu, endotel disfonksiyonu ve aterosklerotik plak gelişimi gibi birçok sistemik etkileri mevcuttur(31).

Karaciğerden sentezlenen C- reaktif protein inflamasyonun duyarlı bir biyobelirtecisi olup diyaliz hastalarında yükseldiğinde hem tüm nedenlere bağlı mortalitede hem de kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalitede artış olduğu gösterilmiştir(32).

Yapılan çalışmalar, inflamatuvar süreçlerin ateroskleroz oluşumuna ciddi katkı sağladığını göstermektedir(33-35). Kronik böbrek hastalarında diğer nedenlerin yanında ortaya çıkan oksidatif stres de proinflamatuvar sitokinlerin oluşmasına neden olur(36). Kronik böbrek hastalarında kronik inflamasyon, azalmış yaşam kalitesi, artmış hastane yatış süresi ile kardiyovasküler riskin temel nedenlerini oluşturmaktadır(31, 37).

4.3. S100 Proteinleri

4.3.1. Tarihçesi

Blake W. Moore tarafından 1965 yılında keşfedilen S100 proteinleri nötr pH'de doymuş amonyum sülfat içinde yüksek oranda çözündüklerinden dolayı bu şekilde adlandırılmışlardır(38). S100 proteinleri bir α , bir β veya iki β alt birimlerinden oluşan iki farklı

dimerik veya heteromerik tip oluştururlar. Daha sonra Isobe ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmalarda S100A ve S100B olarak dimer yapısında olduğu saptanmıştır (39).

S100 proteinlerine ilk dönemlerde çoğunlukla bulundukları lokalizasyonlarına veya molekül ağrılıklarına göre isimlendirme yapılırken, daha sonra yapılan genetik araştırmalar, S100 proteinlerinin genlerinden altısının kromozom 1q21'de olduğu gösterilmiştir (40). Bu keşiften sonra S100 proteinleri kromozom üzerindeki yapıya göre yeniden adlandırılmışlardır.

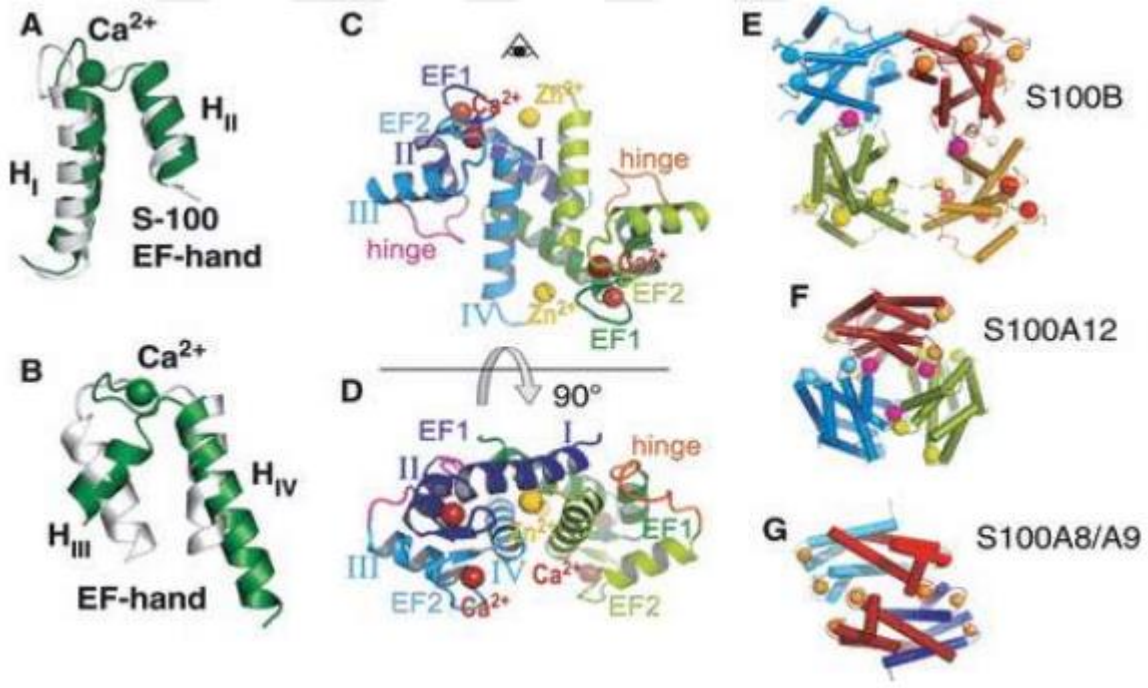
S100 proteinleri hücreyel proliferasyon, adhezyon, apoptoz, farklılaşma ve inflamasyon gibi metabolik yolaklarda yer alarak hücreyel metabolizmada kritik rol almaktadırlar (41).

4.3.2. Yapısı

S100 proteinleri temel olarak aynı yapısal özelliklere sahip olup, kalsiyum (Ca^{2+}) bağlayıcı protein grubundan küçük, asidik proteinlerdir. S100 proteinlerinin moleküler yapısı heliks-döngü-heliks (EF-hand/EF-el) şeklinedir(42)(şekil 2).

S100 proteinlerinin dimer yapısı aktiviteleri için önemli olup, dimer başına dört adet Ca^{2+} iyonunu bağlarlar. S100 proteinleri HI ve HIV heliksleri denen iki monomer tarafından oluşturulur (şekil 2C, D). Dimerler bir araya gelerek dört sarmallı yapıyı oluştururlar(şekil 2 E, F, G)(43).

S100 proteinlerinin çoğu çinko (Zn^{2+}) iyonuna da yüksek affinite ile bağlanarak fonksiyonlarını yerine getirmektedir. S100A7, S100A12 ve S100B'nin, her bir homodimerine iki Zn^{2+} iyonu bağlanmaktadır(44, 45).



Şekil 2. S100 proteinlerinin yapısı ve kalsiyuma bağlı çeşitli formasyonel değişiklikler (43)

S100 proteinleri çok sayıda benzer yapısal ve katlanma davranışı gösterdikleri halde, molekül yükleri ve şekilleri bakımından birçok farklılık gösterirler (46). S100 proteinlerinin hedef proteinlerinde çok çeşitlilik olmasının nedeni; herbir S100 proteininin farklı yapıda menteşe bölgesi ile C-terminal uzantısı içermesi ve spesifik bağlanma bölgeleri içermeleriyle açıklanmaktadır(46, 47).

4.3.3. Ekspresyonu ve regülasyonu

Şu ana kadar sadece omurgalılarda tespit edilen S100 proteinlerinin(46) insanlarda çeşitlerine göre hem kromozomlarda(48, 49) hem de mikroRNA (miRNA) üzerinde kodlandığı gösterilmiştir(50).

S100 proteinleri çok çeşitli dokularda geniş çapta eksprese edilmekle birlikte ekspresyon seviyeleri hücreye dokuya ve hatta hücrenin fazına göre çeşitlilik gösterebilmektedir. S100A9 daha çok bağışıklık hücrelerinde bulunurken, S100A3 daha çok saç hücrelerinde eksprese edilmekte, S100A2 ekspresyonu hücre döngüsünün G0 fazında neredeyse yokken epitel hücrelerinde G1 ve S fazında ekspresyonu artmaktadır(51-53).

4.3.4. S100 protein çeşitleri ve fonksiyonları

İnsanlarda yaklaşık 25 çeşidi tanımlanan S100 proteinlerinin Ca^{2+} homeostazı, proliferasyon, adhezyon, farklılaşma, apoptoz, inflamasyon ve kemotaksis olmak üzere birçok fonksiyonu bulunmaktadır (41).

Tablo 5. S100 protein ailesi(54)

S100 Proteini	Etki
S100B	Akson büyümesi, nöronlarda apoptozis ve yaşam süresini uzatma Astrosit apoptozisi, proliferasyonunda stimülasyon ve NO sekresyonunun stimülasyonu Nöronlardan IL-6 sekresyonunun stimülasyonu Mikroglialardan NO sekresyonu
S100A1	Akson büyümesi stimülasyon Nöronlarda yaşam süresi uzatıcı etki

S100A2	Eozinofillerde kemotaktik etki
S100A4	Akson büyümesinde aktiflenme
S100A7	T lenfosit kemotaksisi
S100A8	Makrofaj inhibisyonu Lenfositlerde immunglobulin sentezinin inhibisyonu, Monositlerde CD11 ekspresyonunda artış Lökositlerde kemotaktik etki
S100A10	Ekstresek koagülasyon yolu inhibisyonu
S100A12	Endotel ve inflamatuvar hücrelerde proinflamatuvar etki
İL-6: İnterlökin-6, NO: Nitrik Oksit	

S100 proteinlerinin kalsiyum homeostazı, enzim aktivitesi, proteinlerin fosforilasyonu, hücre iskelet bileşenlerinin düzenlenmesi gibi birçok işlevi bulunmaktadır. S100 proteinleri Ca^{2+} transport ATPaz (PMCA1b) ile Ca^{2+} 'nin hücre membranından taşınmasını sağlar,

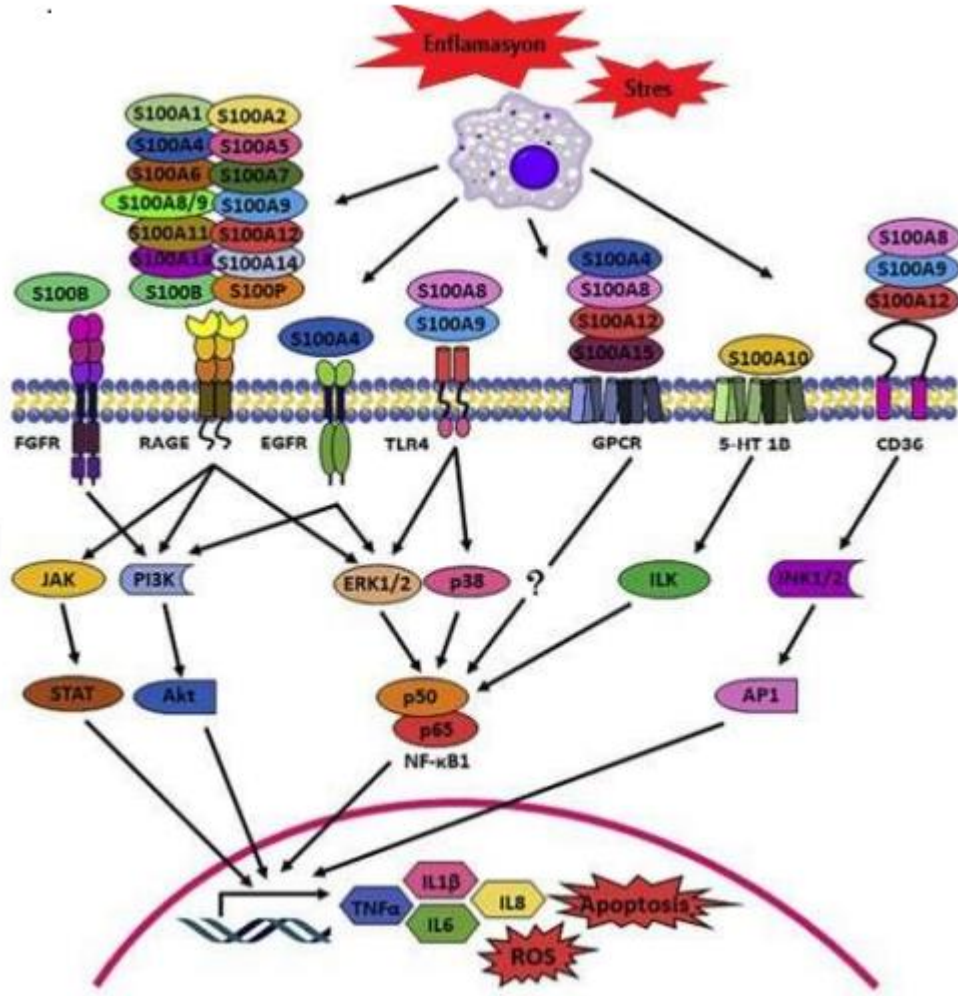
böylece hücre ölümünü engeller. Çünkü uzun süreli hücre içi hiperkalsemi hücre ölümüne neden olmaktadır(41, 55).

Ayrıca S100 ailesinden S100A8, S100A9 ve S100A12 proteinleri hasar ilişkili moleküler yapıların (DAMP) özelliklerini sergileyerek inflamasyon ve bağışıklık sistemi ile işlevleri bulunmaktadır. DAMP'ler; herhangi bir nedenle hasar görmüş hücreler tarafından salınarak inflamatuvar yanıtı tetikleyen sinyaller olup (56),romatoid artrit (RA), aterosklerotik hastalıklar ve osteoartrit (OA) gibi inflamatuvar birçok hastalığın fizyopatolojisinde rol oynarlar. Hücre hasarı ve bağışıklık hücrelerinin herhangi bir nedenle aktivasyonundan sonra, S100 proteinleri, çeşitli inflamatuvar süreçlerde anahtar rol oynamaktadır(57).

Hücre dışı S100 proteinleri reseptörlerine bağlanarak hem immun hücreler gibi hem de DAMP molekülleri gibi endotel hücre aktivasyonuna neden olabilmektedir.

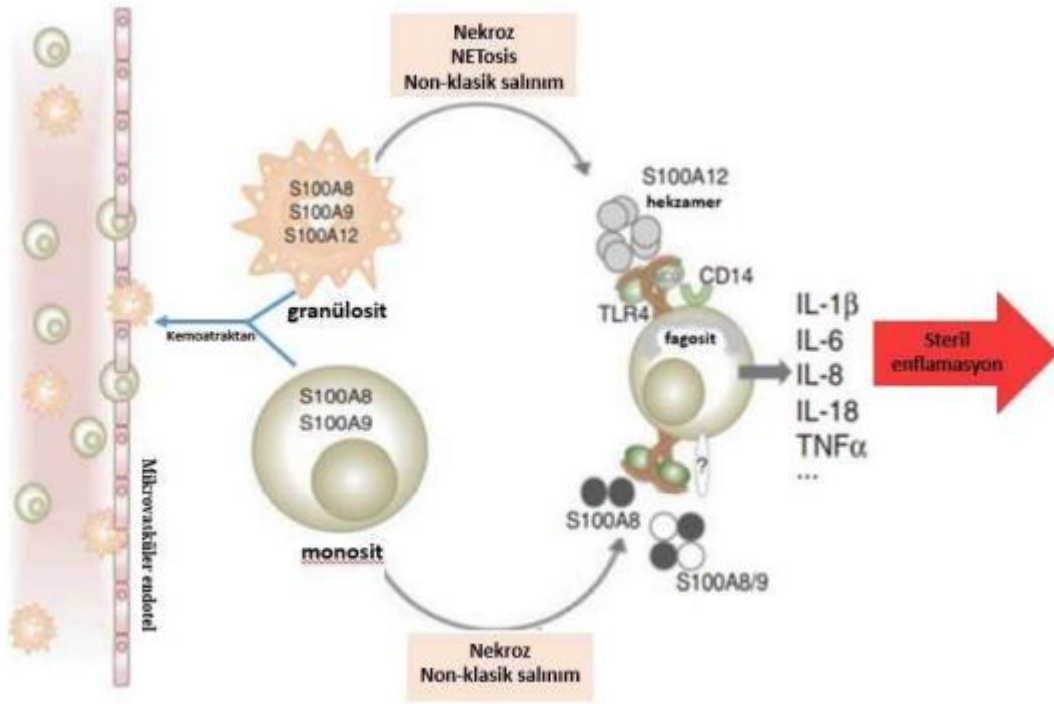
S100 proteinlerinin reseptörlerine bağlanması pro-inflamatuvar faktörlerin artmış ekspresyonu ile sonuçlanır(57, 58).

S100 proteinlerinin hücre dışı sinyal iletimi Şekil 3'te şematize edilmiştir.



Şekil 3. Ekstrasellüler S100 sinyal iletimi (59)

S100 proteinleri, inflamasyona ve strese yanıt olarak birçok hücreden salınarak $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 ve IL-8 gibi sitokinlerin salınımı, reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumu ve apoptotik diğer mekanizmaların inflamatuvar yollarını aktive eden sinyalleri oluştururlar (şekil 3).



Şekil 4. DAMP özellik gösteren kalgranülinler (60).

Nötrofil ve monositlerden salınan S100A12 ve S100A8/A9'nin TLR4 ile sinyali iletilmesi, dördü yapının yanında CD14'ün yüzey ekspresyonunu gerektirir. Kalgranülinler ile TLR4 bağımlı fagosit aktivasyonu, kemotaktik mediatörlerin ekspresyonunu tetikleyerek daha fazla hücre akışına ve inflamatuvar sitokin salınmasına neden olur (şekil 4).

4.3.5- S100A12 proteini

S100A12 proteini gelişmiş glikasyon son ürününe özgü reseptöre (AGER) bağlanarak proinflamatuvar sisteme önemli bir aracılık etmektedir(61). Glikasyon son ürününe özgü reseptör (AGER) proteini; değişken bir uç, bir adet V, iki adet C benzeri sabit alan içeren ekstrasellüler kısımdan, transmembran protein ve sitozolik bir alandan oluşur(61, 62).

S100A12 ile RAGE'nin bağlanması endotel hücreleri, makrofaj ve lenfositlerde pro-inflamatuvar bir kaskadı tetiklediği ve inflamatuvar yanıtı eksprese ettiği ileri sürülmüştür(61).

Çalışmalarda S100A12'nin TLR4 aracılığıyla TNF- α ve IL-8 sekresyonunu uyardığı(63), mast hücrelerini ve monositleri tetikleyerek hücrel kemotaksisi modüle edebildiği(64), VCAM-1 ve ICAM-1 gibi adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu da indükleyebildiği(65) ileri sürülmüştür. Birçok inflamatuvar süreçte rol aldığından dolayı S100A12 inflamatuvar hastalıklar için bir belirteç olarak kabul edilir(64, 66-68).

Serum S100A12 seviyeleri artrit ve Kawasaki gibi bazı inflamatuvar hastalığı olan kişilerde yüksek görülmüştür (69, 70). S100A12 düzeyi CRP, nötrofil sayısı, fibrinojen düzeyi ve sedimentasyon gibi inflamatuvar biyobelirteçlere kıyasla birçok otoinflamatuvar hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde daha duyarlı olarak saptanmıştır (71). Kistik fibroziste(67), romatoid artrit (72) ve inflamatuvar barsak hastalıkları(73) olmak üzere birçok inflamatuvar durumda S100A12 düzeyi yükselmektedir.

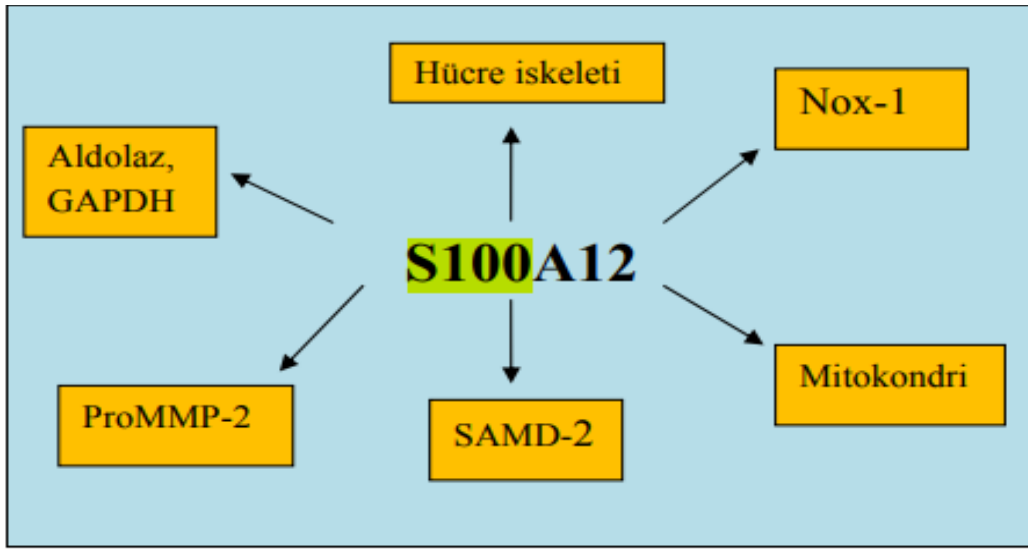
S100A12 gibi RAGE'ler proinflamatuvar etki oluştururken; soluble RAGE(sRAGE) AGE ve diğer RAGE-ligandlarını nötralize edip bu ligandların pro-inflamatuvar etkilerini azaltır(74).

Kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik inflamasyonun olduğu proinflamatuvar koşullarda antiinflamatuvar olan sRAGE'nin düşük, S100A12'ninse yüksek görülmesi artmış KVVH riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle yüksek endojen sRAGE'nin aterosklerotik KVVH' a karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir(75, 76).

4.3.5.1 S100A12'nin hücre içi fonksiyonları

S100A12 proteini daha çok özofagus epitelinde nötrofil, monosit ve makrofajlardan salgılanan kalsiyum bağlayıcı bir protein olup ileri glikasyon ürünleri için reseptör görevi görerek inflamasyonu stimüle eder(77).

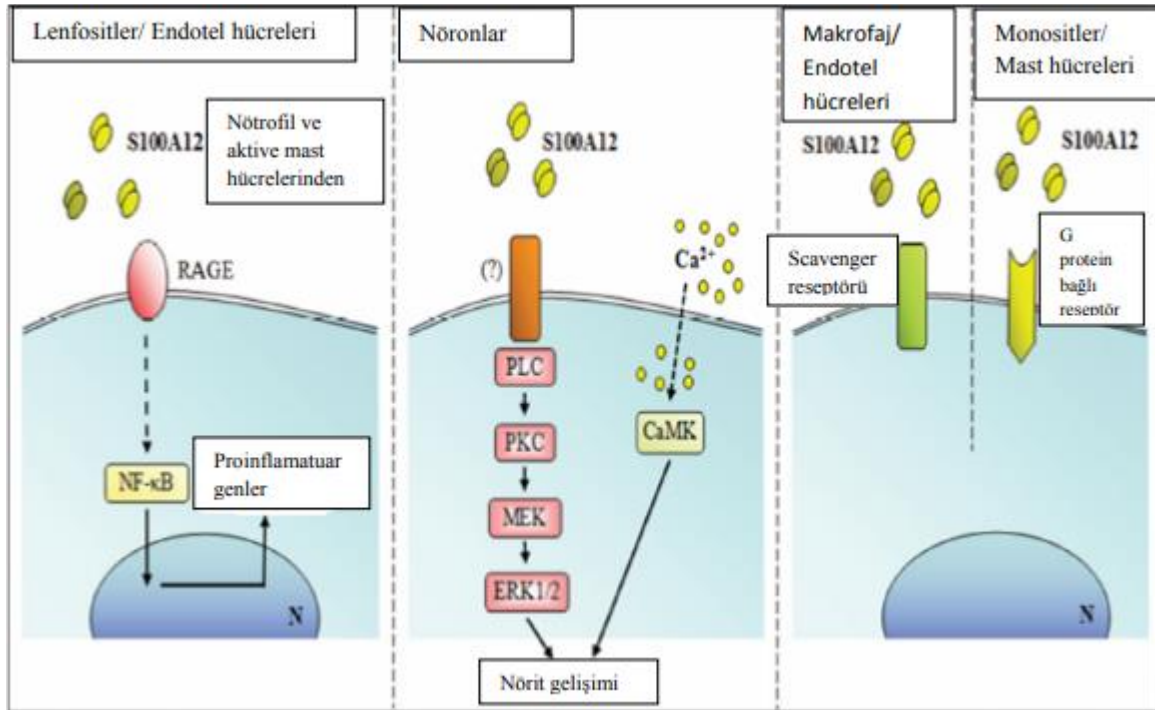
Epitel hücrelerinde ekspresyonu ve hücre büyümesini geciktirdiği veya durdurduğu söylenmiştir(78). S100A12 aort anevrizmasında olduğu gibi vasküler remodeling durumlarında aşırı ekspresyona yol açarak vasküler düz kaslarda disfonksiyona neden olabilmektedir(79).



Şekil 5. S100A12 proteininin hücre içi etkileri.

4.3.5.2 S100A12'nin hücre dışı fonksiyonları

S100A12'nin hücre dışı fonksiyonları TNF-alfa, IL-6 ve endotoksinler ile monosit/makrofajlardan ve düz kas hücrelerinden sağlanır(80). Düşük serum düzeylerinde G proteinleriyle, yüksek serum düzeylerinde ise RAGE aracılığıyla mast hücreleri ve monositlerde kemotaktik etki oluşturur(81).



Şekil 6. S100A12'nin çeşitli hücrelerdeki reseptörlerinin ve etkilerinin şematik gösterimi (82) den alınmıştır.

4.3.6 S100 Proteinlerinin klinikle ilişkisi ve biyobelirteç olarak kullanımları

S100 proteinlerinin artan plazma seviyeleri ve bunların sinyal iletim yolları aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere birçok inflamatuvar hastalığın göstergesi olarak kullanılabilmektedir(59).

S100 proteinlerinin birçok inflamatuvar hastalığın tanı ve tedavi etkinliğini değerlendirmede umut verici belirteçler olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (59, 60). Örneğin, S100A4'ün glioma kök hücreleri, lupus nefriti ve lupus eritematozusun başlangıcında(83), serum S100A6 düzeyinin mide kanserinde(84), S100A7'nin alzheimerda (BOS'ta) düzeyinin arttığı(85) , yine artmış S100A8/A9 düzeyleri obezitesi ve kardiyovasküler hastalığı olanlarda

(42, 86), gaita S100A8/A9 düzeyinin inflamatuvar bağırsak hastalığı ile irritable bağırsak sendromunu ayırmada kullanıldığı bildirilmiştir(87, 88).

S100 proteinlerinin belirteç olarak kullanılabilmeleri için hastalığın aktivitesini göstermesi ve tanısal doğruluğunun yüksek olması gerekmektedir. S100 proteinleri, inflamasyonun belirteçleri olup kardiyovasküler hastalıklar, romatizmal hastalıklar, vaskülitler, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve enfeksiyon hastalıklarında hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterdiklerinden ilgili hastalıklar hakkında bilgi verebilir (89-92).

4.4 Karotis intima media kalınlığı

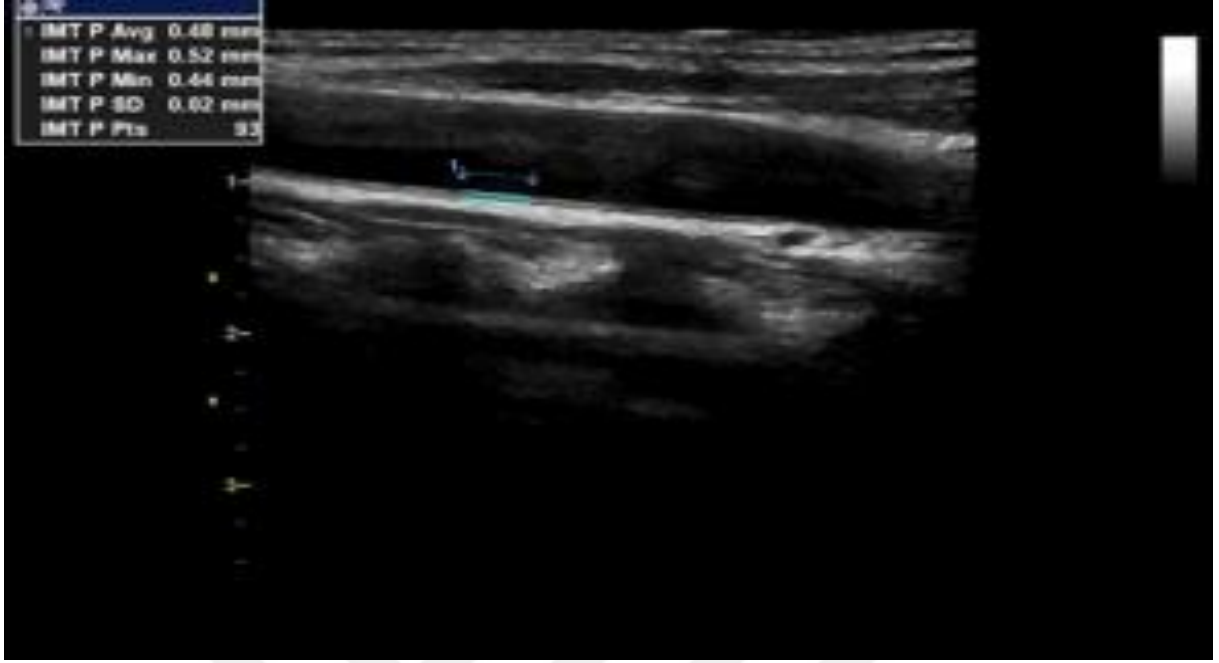
Ateroskleroz, hem koroner arterleri hem de orta ve büyük çaptaki arterleri tutan sistemik bir hastalıktır. Aterosklerozun ciddiyeti ile major risk faktörleri arasında pozitif korelasyon olmasına rağmen klinik ortaya çıktığında çoğunlukla tutulum ileri boyutlara ulaşmış olmakta, yani damar duvarındaki değişiklikler klinik ortaya çıkmadan oluşmaktadır. Aterosklerozun subklinik döneminde oluşan en önemli değişiklikler damar lümeninde görülen endotelial disfonksiyon ve intima mediadaki kalınlığın artmasıdır(93). İntimal kalınlaşmada sebep ateroskleroz iken, mediada sebep düz kas hipertrofisidir.

Karotis arterlerde oluşan aterosklerotik değişiklikler vücuttaki tüm damarlardaki ateroskleroza yansıtmakta olup, hem genel popülasyonda hem de SDBY'li hastalarda kardiyovasküler hastalık kaynaklı morbidite ve mortalitenin erken bulgusu olarak görülmektedir(94, 95). Bu nedenle, ultrasonografik inceleme ile karotis arter intima media kalınlığı (KİMK) ve arteriyel lümen çapının ölçülmesi aterosklerotik plak varlığını saptamada, kalsifikasyon derecesini değerlendirmede ve asemptomatik aterosklerotik olguların saptanmasında kullanılmaya başlanmıştır (96). Özellikle karotis intima media kalınlığı kardiyovasküler hastalık varlığının ve şiddetinin iyi bir göstergesidir(97).

Artmış karotis intima media kalınlığı (KİMK); yaş, DM, sigara, HT, hiperlipidemi gibi birçok risk faktörü ile ilişkilidir. Kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan erişkinlerde artmış intima media kalınlığı, kardiyak hastalık ile ilişkili bulunmuştur(98). Ayrıca KİMK değerleri ile KBY hastalarında ateroskleroz gelişiminde rol oynayan CRP, asimetric dimetil arjinin (ADMA) ve homosistein gibi diğer risk faktörleri arasında da ilişkili olduğu görülmüştür(94, 98).

Sağlıklı bireylerde KİMK'nin normal değerinin 0,4-1.0 mm olduğu ve yaşla birlikte her yıl bu değerde 0,01-0,02 mm artış olacağı kabul edilir(99). KİMK' nin yaşa göre ayarlanmış normal bir aralığı bulunmamasına rağmen çocuklarda 0,75 mm üzeri değerler veya KİMK' nin artış hızının yılda 0,03 mm fazla olması anormal kabul edilir(100).

Şekil 7.Karotis intima media kalınlığı ölçümü ve ultrasonografik görünüm



5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1.Çalışma popülasyonu

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Polikliniğinden takipli, SDBY nedeniyle PD yapılan 36 hasta ile aynı yaş grubundaki bilinen kronik bir hastalığı bulunmayan, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran 38 sağlıklı çocuk ile gerçekleştirildi. Kesitsel ve prospektif özellikte olan çalışma 2021-2022 tarihleri arasında yapıldı.

Hasta ve kontrol grubunda yer alan çocuklardan kan örnekleri alınmadan önce bilgilendirme formu ailelere okutularak onay alındı. Bu araştırma için Gaziantep Üniversitesi

Tıp Fakültesi'nden Etik Kurul onayı alındı (Tarih:01.02.2023, Karar No:2021/262). Çalışma, Gaziantep Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Proje (BAP) birimi tarafından TF. UT.22.25 proje numarası ile desteklendi.

Hasta dosyalarından; hastaların doğum tarihleri, cinsiyetleri ve SDBY tanısı ile ilgili bilgiler (etyoloji, periton diyalizi modalitesi ve süresi), destek tedavileri (fosfor bağlayıcı tedavi, antihipertansif tedavi, demir ve eritropoetin tedavileri) alındı. S100A12 ile eş zamanlı bakılan serum üre, kreatinin, albümin, fosfor, kalsiyum, alkalen fosfataz (ALP), total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, parathormon (PTH), ferritin, CRP, total lökosit sayısı, hemoglobin, nötrofil sayısı (ANS), lenfosit sayısı (ALS), trombosit sayısı) tetkikleri bilgisi kullanıldı.

Periton diyalizi yapılan hastaların dosyalarından rezidü renal fonksiyonlarının (RRF) bilgisi elde edildi. Buna göre 24 saatlik idrar miktarı 100 ml/m^2 'nin üstünde olanların RRF olduğu, 24 saatlik idrar miktarı 100 ml/m^2 'nin altında olanların ise RRF olmadığı şeklinde not edildi(101).

Çalışmaya alınan hastalara ve kontrol grubundaki sağlıklı çocuklara ayrıntılı fizik muayene yapıldıktan sonra boy, vücut ağırlığı ve kan basıncı ölçümleri deneyimli aynı kişi tarafından yapıldı. Boy; ayakkabısız ve ayakta dik pozisyonda duvara monte edilmiş cetvelle, kilo; ayakta dik pozisyonda iken sıfır ayarı sabit olan tek bir baskülle ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ) ölçülen ağırlığın kilogram cinsinden ölçülen boyun metre cinsinden karesine bölünerek (kg/m^2) hesaplandı. Boy ve vücut ağırlığı SDS'leri Türk çocuklarının persentil eğrilerine göre hesaplandı. Boy, kilo ve VKİ sds değerleri -2 ile +2 arası normal olarak değerlendirilip, bu değerlerin dışındaki değerler patolojik olarak kabul edildi.

Kan basıncı ölçümü 15 dakikalık bir dinlenme süresinden sonra, uygun büyüklükte bir manşon ile sol kolun 2/3'ünü kaplayan sfingomanometre ile Üç farklı ölçümün ortalaması alınarak yapıldı. Kan basıncı evreleri 2017 Amerikan Pediatri Akademisi'ne göre yapıldı(102).

13 yaşın altındaki bireylerde yaşa, cinsiyete ve boya özgü persentiline göre 95 persentilden yüksek olması hipertansiyon olarak kabul edilirken, 13 yaşından büyük çocuklarda 130/80 mmHg'nın üzerindeki kan basıncı hipertansiyon olarak tanımlandı. (102) (tablo 6).

Tablo 6. 2017 Amerikan Pediatri Akademisi'ne göre kan basıncı evrelemesi(102).

KB Sınıflaması Yaş Grubu	Normal KB	Yükselmiş KB	Evre 1 HT	Evre 2 HT
<13 yaş çocuklar için	<90. p	$\geq 90. p$ ile $< 95p$ arası ya da 120/80 mmHg ile $< 95p$ arası (hangisi daha düşük ise)	$\geq 95. p$ ile $< 95p+12$ mmHg arası Veya 130/80 ile 139/89 mmHg arası (hangisi daha düşük ise)	$\geq 95 p+12$ mmHg ya da $\geq 140/90$ mmHg
≥ 13 yaş çocuklar için	<120/80 mmHg	120/80 ile 129/80 mmHg arası	130/80 ile 139/89 mmHg arası	$\geq 140/90$ mmHg
KB: Kan basıncı, P: persentil				

5.2. Dışlama kriterleri

Aktif enfeksiyonu, diyabetes mellitusu, kronik inflamatuvar hastalığı, malignite öyküsü olan olgular ve periton diyalizi süresi 3 aydan az olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

5.3. Karotis intima media ölçümü

Tüm katılımcıların bilateral karotis arter intima- media- kalınlığını (KİMK) belirlemek için yüksek çözünürlüklü ultrasonografik B-mod görüntülemesi, Vivid E9 XD Clear 4D (GE Electronic, ABD) ekokardiyografi cihazı ile gerçek zamanlı ultrasonografi ile gerçekleştirildi. Bilateral karotis arter intima media kalınlığı (KİMK), supin pozisyonda hastaların boyunları hafif ekstansiyonda ve başı incelenen tarafın tersi yöne çevrili pozisyonda eğitimli tek bir pediatrik kardiyolog tarafından 11 MHz prob ile yapıldı. Parametreler bilateral ana karotis arterin bulbustan 1 cm önceki segmentinden uzunlamasına olarak elde edildi. Karotis arterlerin arka duvarlarından cihazın otomatik ölçüm programı kullanılarak KİMK değerleri ölçüldü. Ölçüm için sağ ve sol karotis arterin arka duvarı ayrı ayrı en az 3'er kez ölçülerek değer KİMK'nin ortalaması olarak ifade edildi. Karşılaştırmalar için sağ KİMK, sol KİMK ve sağ ile sol KİMK'nin ortalaması olarak değerlendirmeye alındı (Şekil 7).

5.4. Örneklerin alınması ve laboratuvar analizi

Gaziantep Üniversitesi BAP birimi tarafından desteklenen çalışmamızda katılımcıların rutin laboratuvar değerlendirmesinin yanı sıra plazma S100A12 seviyeleri ölçülmüştür.

Hasta ve kontrol grubunun kan örnekleri periferik bir damardan alındı. Rutin laboratuvar teknikleriyle plazma biyokimyasal parametreleri hastanemiz laboratuvarında ölçüldü. S100 A12 için numunelerin plazmaları ayrılarak -70°C’de dondurularak saklandı. S100A12'nin (pg/mL) plazma konsantrasyonları, üreticinin talimatlarına göre piyasada bulunan ELISA Kiti ile ölçüldü. (Human S100A12(Protein S100-A12)- ELISA Kiti. Wuhan Fine Biotech Co.,Ltd.).

Tüm katılımcıların çalışmaya dahil edildikleri sıradaki laboratuvar değerleri, demografik parametreleri, eşik eden hastalıkları ve kullandıkları tedaviler başvuru anında kaydedildi. Antropometrik ölçümler ve tansiyon değerleri aynı kişi tarafından ölçülerek kaydedildi. Boy; ayakkabısız ve ayakta dik pozisyonda duvara monte edilmiş cetvelle, kilo; ayakta dik pozisyonda sıfır ayarı sabit tek bir baskülle, tansiyon; tek bir ölçüm cihazı kullanılarak sol kolun 2/3'ünü kaplayacak büyüklükteki manşon ile 20 dakikalık dinlenmenin ardından 2 kez ölçülerek ortalamaları alındı.

5.5. İstatistiksel analiz

Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve/veya median (min-max), kategorik veriler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal sınır analizleri Kolmogorov-Smirnov Uyum İyiliği Testi ile yapıldı. Normal dağılıma gösteren verilerin analizinde iki grup ise Student's T- Testi, 3 grup ve

üzeri ise Tek Yönlü Varyans Analizi (Post hoc: Bonferroni), normal dağılıma uymayan verilerin analizlerinde ise iki grup ise Mann-Whitney U Testi, 3 grup ve üzeri ise Kruskal- Wallis Testi (Post hoc: Mann-Whitney U Testi) kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırmasında ise Ki-kare Testi (gerektiğinde Fisher'in Kesin Testi) kullanılmıştır. Ölçekler arası doğrusal ilişki Pearson Korelasyon Analizi kullanılarak yapılmıştır. Hipertansiyonu olan çocuklarda S100A12 için kesim (cut-off) değeri ROC eğrisi analizi (Receiver Operating Characteristics) ile incelenmiştir. Anlamlı sınır değerlerinde bu sınırların sensitivite-spesifisite, pozitif -negatif prediktif değerleri hesaplanmış, tip 1 hata düzeyi %5'in altında ise testin tanısal değeri anlamlı olarak yorumlanmıştır. Analizler için IBM SPSS (Sosyal Bilimler İstatistik Paket Programı) versiyon 26.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) ile yapılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'na başvuran kronik PD ile izlenen 36 hasta ile 38 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edildi.

Çalışma grupları; kronik periton diyalizi olan 36 hastadan (20 kız,16 erkek) ve kontrol grubu olarak 22 kız ve 16 erkek çocuk olmak üzere toplam 38 sağlıklı çocuktan oluşmaktaydı. Kronik PD olan hasta grubunda yaş ortalaması (ay cinsinden) 133.61 ± 46.33 iken kontrol grubunun yaş ortalaması (ay cinsinden) 127.76 ± 43.92 olarak saptandı (Tablo7).

Kontrol ve hasta grubu arasında yaş (ay) ve cinsiyet bakımından anlamlı farklılık saptanmazken (sırasıyla $p=0.579$ ve $p=0.839$), hasta grubunda patolojik kilo sds, boy sds ve VKİ sds düzeylerine sahip olma durumu anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). Kontrol grubunda yer alanların %92.1'inde tansiyon evreleri normal iken, hasta grubunda evre 1 hipertansiyona sahip olanların oranı %30.6, evre 2 hipertansiyona sahip olanların oranı ise %19.4 olarak tespit edildi ($p<0.001$) (Tablo 7).

Tablo 7. Gruplara ait bazı sosyo-demografik ve klinik özellikler

	Hasta grubu (n=36)	Kontrol grubu (n=38)	p
Yaş (ay) (Ort±Ss)	133.61 ± 46.33	127.76 ± 43.92	0.579*

Cinsiyet (n,%)			0.839**
Kız	20 (55.6)	22 (57.9)	
Erkek	16 (44.4)	16 (42.1)	
Kilo SDS (n,%)			<0.001**
< -3.0	14 (38.9)	0 (0.0)	
[(-3.0) - (-2.01)]	10 (27.8)	1 (2.6)	
[(-2.0) - (+2.0)]	12 (33.3)	34 (89.5)	
> +2.0	0 (0.0)	3 (7.9)	
Boy SDS (n,%)			<0.001**
< -3.0	17 (47.2)	0 (0.0)	
[(-3.0) - (-2.01)]	11 (30.6)	1 (2.6)	
[(-2.0) - (+2.0)]	8 (22.2)	36 (94.7)	
> +2.0	0 (0.0)	1 (2.6)	
VKİ SDS (n,%)			<0.001**
< -3.0	5 (13.9)	0 (0.0)	
[(-3.0) - (-2.01)]	6 (16.7)	0 (0.0)	
[(-2.0) - (+2.0)]	25 (69.4)	35 (92.1)	
> +2.0	0 (0.0)	3 (7.9)	

Tansiyon evreleri (n,%)			<0.001**
Normal	13 (36.1)	35 (92.1)	
Yükselmiş kan basıncı	5 (13.9)	3 (7.9)	
Evre 1 HT	11 (30.6)	0 (0.0)	
Evre 2 HT	7 (19.4)	0 (0.0)	
* Student's T Testi			
** Ki-kare Testi			
HT: Hipertansiyon , SDS: Standart Sapma, VKİ: Vücut Kitle İndeksi			

Hastaların PD süresi 32.2 (3-130.1) ay iken, %80.6'sında PD şekli aletli periton diyalizi (APD), SDBY etyolojisi %33.3'ünde glomerüler hastalıklar iken, %22.2'sinde ürolojik anomali, %13.9'unda kistik böbrek hastalığı ve %11.1'inde herediter hastalıklar idi. Hastaların %47.2'si intravenöz demir tedavisi, %11.1'i oral demir tedavisi, %37.9'u oral ve intravenöz demir tedavisini birlikte alırken, %2.8'i demir tedavisi almıyordu. Antihipertansif ilaç tedavisi alma durumlarına bakıldığında; %22.2'si tek ilaç, %41.7'si iki ilaç, %27.8'i hastanın ise üç ve üzeri ilaç aldığı belirlendi. Sadece oral fosfor bağlayıcı (OFB) ilaç tedavisi alanların oranı %72.2 iken, OFB ile birlikte sevelamer alanların oranı ise %19.4 idi (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta grubuna ait bazı klinik özellikler

Hasta grubu

(n=36)	
PD süresi (ay) [median (min.-maks.)]	32.2 (3-130.1)
PD şekli (n,%)	
APD	29 (80.6)
SAPD	7 (19.4)
Etyoloji (n,%)	
Ürolojik Anomali	8 (22.2)
Glomerüler Hastalık	12 (33.3)
Kistik Böbrek Hastalığı	5 (13.9)
Hereditör Hastalık	4 (11.1)
Nedeni Bilinmeyen	7 (19.4)
Oral demir tedavisi (n,%)	
Hayır	17 (47.2)
Evet	19 (52.8)
Eritropoetin tedavisi (n,%)	
Hayır	5 (13.9)
Evet	31 (86.1)
Anemi tedavisi alma şekli (n,%)	

Tedavi almıyor	1 (2.8)
Sadece oral demir tedavi	4 (11.1)
Sadece eritropoetin tedavisi	17 (47.2)
Oral demir ile birlikte eritropoetin tedavisi	14 (38.9)
Hipertansiyon tedavisi (n,%)	
Tedavi almıyor	3 (8.3)
Tek ilaç	8 (22.2)
İki ilaç	15 (41.7)
Üç ve üzeri ilaç ile kombine tedavi	10 (27.8)
Fosfor bağlayıcı ilaç tedavisi(n,%)	
Tedavi almıyor	3 (8.3)
Sadece kalsiyum karbonat veya kalsiyum asetat alıyor	26 (72.2)
OFB ilaç ile birlikte sevelamer alıyor	7 (19.4)
Glomerüler hastalık: Fokal segmental glomerüloskleroz, hızlı ilerleyen glomerülonefrit, nefrotik sendrom, konjenital nefrotik sendrom, hemolitik üremik sendrom	

Herediter hastalık: Sistinozis, primer hiperoksalüri

Kistik böbrek hastalığı: Nefronofitizis, polikistik böbrek hastalığı, Bardet Biedl sendromu

Ürolojik Anomali: Vezikoüreteral reflü, nörojen mesane, posterior üretral valv, spina bifida, hipo-displazik böbrekler

APD: Aletli Periton Diyalizi, İV: İntravenöz , OFB: Oral fosfor bağlayıcı, PD: Periton Diyalizi, SAPD: Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi,

Trigliserid değerleri hasta grubunda $[195.30 \pm 81.74]$, kontrol grubuna göre $[86.76 \pm 33.18]$ anlamlı şekilde **yüksek** saptandı ($p < 0.001$).

Total kolesterol değerleri hasta grubunda $[191.13 \pm 51.24]$, kontrol grubuna göre $[153.76 \pm 26.97]$ anlamlı şekilde **yüksek** saptandı ($p < 0.001$).

HDL kolesterol değerleri hasta grubunda $[43.13 \pm 10.41]$, kontrol grubuna göre $[51.81 \pm 9.19]$ anlamlı şekilde **düşük** saptandı ($p < 0.001$).

LDL kolesterol değerleri hasta grubunda $[122.75 \pm 38.33]$, kontrol grubuna göre $[92.78 \pm 21.15]$ anlamlı şekilde **yüksek** saptandı ($p < 0.001$).

Hemoglobin değerleri hasta grubunda $[8.91 \pm 1.53]$, kontrol grubuna göre $[12.93 \pm 0.77]$ anlamlı şekilde **düşük** saptandı ($p < 0.001$).

Trombosit sayısı değerleri hasta grubunda [281.05±98.95], kontrol grubuna göre [323.55±66.33] anlamlı şekilde **düşük** saptandı (p<0.001).

Üre ve Kreatinin değerleri hasta grubunda [sırasıyla 119.41±38.35 ve 7.45±2.84], kontrol grubuna göre [sırasıyla 24.31±7.78 ve 0.48±0.13] anlamlı şekilde **yüksek** saptandı (p<0.001 ve p<0.001).

Ferritin değerleri hasta grubunda [231 (50-1360)], kontrol grubuna göre [17.35 (5.3-75)] anlamlı şekilde **yüksek** saptandı (p<0.001).

PTH değerleri hasta grubunda [589.5 (28-3206)], kontrol grubuna göre [43.3 (19-107)] anlamlı şekilde **yüksek** saptandı (p<0.001).

Albümin değerleri hasta grubunda [32.5 (4.2-40)], kontrol grubuna göre [43 (39-49)] anlamlı şekilde **düşük** saptandı (p<0.001).

ALP değerleri hasta grubunda [237 (58-905)], kontrol grubuna göre [221.5 (40-394)] anlamlı şekilde **yüksek** saptandı (p=0.043)

Kalsiyum fosfor çarpımı değerleri ise hasta grubunda [43.28±13.09], kontrol grubuna göre [45.42±8.09] daha **düşük** olsa da, aradaki farkın anlamlı olmadığı görüldü (p=0.398) (Tablo 9).

Tablo 9. Grupların bazı laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Hasta grubu (n=36)	Kontrol grubu (n=38)	p
Trigliserid(mg/dL) (Ort±Ss)	195.30±81.74	86.76±33.18	<0.001*

Total kolesterol(mg/dL) (Ort±Ss)	191.13±51.24	153.76±26.97	<0.001*
HDL (mg/dL) (Ort±Ss)	43.13±10.41	51.81±9.19	<0.001*
LDL(mg/dL) (Ort±Ss)	122.75±38.33	92.78±21.15	<0.001*
Ferritin(ug/L)[median (min-maks)]	231 (50-1360)	17.35 (5.3-75)	<0.001**
PTH(ng/L) [median (min-maks)]	589.5 (28-3206)	43.3 (19-107)	<0.001**
Beyaz küre sayısı (10 /µL) [median (min-maks)]	7.56 (2.8-12.3)	7.54 (3.5-17.3)	0.272**
Nötrofil sayısı (10 /µL) [median (min-maks)]	3.60 (1.15-6.7)	3.62 (0.98-12.5)	0.325**
Lenfosit sayısı (10/µL) (Ort±Ss)	2.42±0.97	2.80±0.78	0.067*
Hemoglobin(g/dL) (Ort±Ss)	8.91±1.53	12.93±0.77	<0.001*
Trombosit sayısı (10/µL) (Ort±Ss)	281.05±98.95	323.55±66.33	0.032*
CRP(mg/L) [median (min-maks)]	1.60 (0.2-4.9)	1.25 (0.1-5)	0.328**

Üre(mg/dL) (Ort±Ss)	119.41±38.35	24.31±7.78	<0.001*
Kreatinin(mg/dL) (Ort±Ss)	7.45±2.84	0.48±0.13	<0.001*
Albümin(g/L) [median (min-maks)]	32.5 (4.2-40)	43 (39-49)	<0.001**
ALP (U/L) [median (min-maks)]	237 (58-905)	221.5 (40-394)	0.043**
Kalsiyum(mg/dL) (Ort±Ss)	9.07±0.91	10.01±0.29	<0.001*
Fosfor(mg/dL) (Ort±Ss)	4.73±1.30	4.53±0.76	0.416*
CaXP (Ort±Ss)	43.28±13.09	45.42±8.09	0.398*
* Student's T- Testi ** Mann -Whitney U Testi ALP: Alkalen Fosfataz, CaXP: Kalsiyum fösfor çarpanı , CRP: C_Reaktif Protein, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, PTH: Parathormon			

Sağ KİMK değerleri hasta grubunda [0.58±0.09], kontrol grubuna göre [0.49±0.05] anlamlı şekilde **yüksek** saptandı (p<0.001).

Sol KİMK değerleri hasta grubunda [0.57±0.07], kontrol grubuna göre [0.48±0.04] anlamlı şekilde **yüksek** saptandı (p<0.001).

KİMK ortalaması değerleri hasta grubunda $[0.57 \pm 0.06]$, kontrol grubuna göre $[0.48 \pm 0.04]$ anlamlı şekilde **yüksek** saptandı ($p < 0.001$).

S100A12 değerleri hasta grubunda $[564.09 \pm 164.91]$, kontrol grubuna göre $[483.90 \pm 134.18]$ anlamlı şekilde **yüksek** saptandı ($p = 0.024$) (Tablo 10).

Tablo 10. Grupların sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametreleri açısından karşılaştırılması

	Hasta grubu (n=36)	Hasta grubu (n=36)	P
Sağ KİMK (mm) Ort $\pm$ Ss)	0.58 $\pm$ 0.09	0.58 $\pm$ 0.09	<0.001*
Sol KİMK (mm) (Ort $\pm$ Ss)	0.57 $\pm$ 0.07	0.57 $\pm$ 0.07	<0.001*
KİMK Ortalaması (mm)(Ort $\pm$ Ss)	0.57 $\pm$ 0.06	0.57 $\pm$ 0.06	<0.001*
S100A12(pg/mL) (Ort $\pm$ Ss)	564.09 $\pm$ 164.91	564.09 $\pm$ 164.91	0.024*
* Student's T Testi			
KİMK: Karotis İntima Media Kalınlığı, S100A12: Plazma S100A12 Protein Düzeyi			

**Hasta Grubunda Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerle Labotatuvar
Parametrelerinin Karşılaştırması**

Yaş

Hasta grubu yaşa göre 10 yaşından küçük ile 10 yaş ve üzeri olmak üzere gruplara ayrılarak laboratuvar parametreleri açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark görülmedi($p>0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta grubunun yaşa göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	< 10 yaş (n=14)	≥ 10 yaş (n=22)	<i>p</i>
Trigliserid(mg/dL) (Ort±Ss)	192.00±85.74	197.40±81.08	0.850*
Total kolesterol(mg/dL) (Ort±Ss)	191.21±60.50	191.09±45.93	0.995*
HDL (mg/dL) (Ort±Ss)	42.42±13.58	43.59±8.12	0.750*
LDL(mg/dL) (Ort±Ss)	121.85±46.29	123.31±33.49	0.913*
Ferritin(ug/L) [median (min- maks)]	254 (50-443)	220.5 (92-1360)	0.962**

PTH(ng/L) [median (min-maks)]	272.5 (82-3206)	754 (28-2069)	0.066**
Beyaz küre sayısı (10 /µL) (Ort±Ss)	7.45±2.25	6.63±2.20	0.287*
Nötrofil sayısı(10/µL) (Ort±Ss)	3.92±1.51	3.46±1.44	0.369*
Lenfosit sayısı(10/µL) (Ort±Ss)	2.73±1.11	2.22±0.84	0.128*
Hemoglobin(g/dL) (Ort±Ss)	9.00±1.63	8.85±1.50	0.783*
Trombosit sayısı (10/µL) (Ort±Ss)	294.28±99.36	272.63±100.08	0.530*
CRP(mg/L) (Ort±Ss)	1.39±1.40	2.20±1.42	0.105*
Üre(mg/dL) (Ort±Ss)	123.57±41.21	116.77±37.15	0.611*
Kreatinin(mg/dL) (Ort±Ss)	6.62±2.32	7.98±3.06	0.167*
Albümin(g/L) (Ort±Ss)	30.50±4.92	31.82±7.38	0.558*
ALP (U/L) [median (min-maks)]	173.5 (58-905)	296.5 (79-710)	0.203**
Kalsiyum(mg/dL) (Ort±Ss)	10.01±0.29	9.07±0.91	0.968*
Fosfor(mg/dL) (Ort±Ss)	4.53±0.76	4.73±1.30	0.337*

CaXP (Ort±Ss)	41.10±14.63	44.67±12.15	0.433*
* Student's T -Testi ** Mann- Whitney U Testi			
ALP: Alkalen Fosfataz, CaXP: Kalsiyum fosfor çarpanı , CRP: C_Reaktif Protein, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, PTH: Parathormon			

Hasta grubunda sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametreleri yaşa göre karşılaştırıldığında; ortalama değerlerin 10 yaş ve üzeri grupta daha **yüksek** düzeylerde saptansa da, aralarındaki fark anlamlı saptanmadı(p>0.05) (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametrelerinin yaş ile karşılaştırılması

	< 10 yaş (n=14)	≥ 10 yaş (n=22)	<i>p</i>
Sağ KİMK (mm) (Ort±Ss)	0.56±0.09	0.60±0.09	0.180*
Sol KİMK (mm) (Ort±Ss)	0.57±0.06	0.58±0.08	0.771*

KİMK (mm)(Ort±Ss)	Ortalaması 0.56±0.07	0.58±0.06	0.410*
S100A12(pg/mL) (Ort±Ss)	560.25±151.14	566.53±176.54	0.913*
* Student's T Testi			
KİMK: Karotis İntima Media Kalınlığı, S100A12: Plazma S100A12 Protein Düzeyi			

Cinsiyet

Hasta grubunun cinsiyete göre laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında; Trigliserid değerleri erkeklerde [234.12±90.60] kızlara göre [164.25±59.53], HDL kolesterol değerleri ise kızlarda [46.40±9.02] erkeklere göre [39.06±10.85] anlamlı olarak **yüksek** görüldü (p=0.009 ve p=0.034) (Tablo 13).

Tablo 13. Hasta grubunun laboratuvar parametrelerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

	Kız (n=20)	Erkek (n=16)	p
Trigliserid(mg/dL) (Ort±Ss)	164.25±59.53	234.12±90.60	0.009*
Total kolesterol(mg/dL) (Ort±Ss)	197.85±43.54	182.75±59.91	0.387*
HDL (mg/dL) (Ort±Ss)	46.40±9.02	39.06±10.85	0.034*

LDL(mg/dL) (Ort±Ss)	125.95±32.25	118.75±45.61	0.583*
Ferritin(ug/L) [median (min-maks)]	214 (71-797.3)	274 (50-1360)	0.352**
PTH(ng/L) [median (min-maks)]	647 (28-3206)	319.5 (50-1336)	0.262**
Beyaz küre sayısı(10/µL) (Ort±Ss)	6.99±2.21	6.90±2.32	0.903*
Nötrofil sayısı (10/µL) sayısı(Ort±Ss)	3.80±1.69	3.44±1.14	0.474*
Lenfosit sayısı(10/µL) (Ort±Ss)	2.36±0.83	2.50±1.15	0.686*
Hemoglobin(g/dL) (Ort±Ss)	8.79±1.48	9.07±1.64	0.588*
Trombosit sayısı (10/µL) (Ort±Ss)	291.30±112.36	268.25±80.88	0.495*
CRP(mg/L) (Ort±Ss)	1.87±1.34	1.89±1.62	0.975*
Üre(mg/dL) (Ort±Ss)	121.05±44.87	117.37±29.54	0.780*
Kreatinin(mg/dL) (Ort±Ss)	7.82±2.56	6.99±3.18	0.387*
Albümin(g/L) (Ort±Ss)	29.66±7.65	33.37±4.01	0.088*

ALP (U/L) [median (min-maks)]	304.5 (79-710)	192 (58-905)	0.249**
Kalsiyum(mg/dL) (Ort±Ss)	8.84±0.81	9.36±0.97	0.089*
Fosfor(mg/dL) (Ort±Ss)	4.75±1.37	4.71±1.24	0.944*
CaXP (Ort±Ss)	42.29±12.84	44.52±13.70	0.618*
* Student's T -Testi ** Mann- Whitney U Testi			
ALP: Alkalen Fosfataz, CaXP: Kalsiyum fosfor çarpanı , CRP: C_Reaktif Protein, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, PTH: Parathormon			

Hasta grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametreleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında; sol KİMK ve S100A12 ortalamalarının erkeklerde daha **yüksek**, sağ KİMK ve KİMK ortalamalarının ise kızlarda daha **yüksek** olduğu saptandı fakat gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Hasta grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametrelerinin cinsiyet ile karşılaştırılması

	Kız	Erkek	p

	(n=20)	(n=16)	
Sağ KİMK (mm) (Ort±Ss)	0.60±0.10	0.56±0.05	0.120*
Sol KİMK(mm) (Ort±Ss)	0.56±0.08	0.59±0.06	0.232*
KİMK Ortalaması (mm)(Ort±Ss)	0.58±0.07	0.57±0.05	0.919*
S100A12(pg/mL) (Ort±Ss)	548.58±122.92	583.47±208.79	0.536*
* Student's T Testi			
KİMK: Karotis İntima Media Kalınlığı, S100A12: Plazma S100A12 Protein Düzeyi			

Kan basıncı

Evre 2 hipertansiyonu olan hastalarda ferritin düzeyleri sağlıklı çocuklara göre ve evre 1 hipertansiyona sahip olan hastalara göre anlamlı şekilde düşük düzeylerde iken (sırasıyla $p=0.012$ ve $p=0.011$), evre 1 hipertansiyonu olan hastalarda ise ferritin düzeylerinin, tansiyon düzeyleri normal olan çocuklara göre ($p<0.001$), yükselmiş kan basıncına sahip çocuklara göre ($p=0.004$) ve evre 2 hipertansiyona sahip olan hastalara göre anlamlı şekilde yüksek düzeylerde olduğu bulundu($p=0.012$) (Tablo 15).

Tablo 15. Hasta grubunun laboratuvar parametrelerinin kan basıncı evreleri ile karşılaştırılması

	Normal (n=13)	Yükselmiş KB (n=5)	Evre 1HT (n=11)	Evre 2 HT (n=7)	p
Trigliserid(mg/ dL) (Ort±Ss)	188.92±99. 64	211.80±51. 93	216.72±82. 05	161.71±60 .25	0.356*
Total kolesterol(mg/ dL) (Ort±Ss)	186.23±46. 21	172.40±40. 70	185.90±65. 47	221.85±36 .04	0.383*
HDL (mg/dL) (Ort±Ss)	43.00±10.2 0	39.80±5.97	39.00±11.7 9	52.28±5.4 6	0.232*
LDL(mg/dL) (Ort±Ss)	119.23±34. 73	102.40±22. 10	125.90±51. 02	138.85±28 .32	0.057*

Ferritin(ug/L) [median (min- maks)]	276 (71- 797.3)	182 (50- 294)	346 (165- 1360)	156 (92- 348)	0.029**
PTH (ng/L) [median (min- maks)]	665 (28- 2069)	377 (101- 716)	415 (82- 1336)	792 (125- 3206)	0.384**
Beyaz küre sayısı (10/µL) (Ort±Ss)	7.02±2.19	7.76±2.27	6.41±2.52	7.08±2.04	0.325*
Nötrofil sayısı (10/µL) (Ort±Ss)	4.00±1.66	4.15±1.49	2.95±1.07	3.71±1.47	0.309*
Lenfosit sayısı (10 /µL) (Ort±Ss)	2.15±0.58	2.41±0.82	2.70±1.28	2.49±1.16	0.295*
Hemoglobin(g/ dL) (Ort±Ss)	9.30±1.91	9.16±0.70	8.73±1.48	8.30±1.27	0.816*
Trombosit sayısı (10/µL) (Ort±Ss)	280.84±106 .09	296.60±89. 21	258.00±99. 73	306.57±10 3.88	0.474*

CRP(mg/L) (Ort±Ss)	1.85±1.28	1.35±1.88	2.10±1.71	1.97±1.20	0.413*
Üre(mg/dL) (Ort±Ss)	106.69±27. 97	117.20±25. 03	124.81±41. 71	136.14±54 .41	0.823*
Kreatinin(mg/dL) (Ort±Ss)	7.38±2.91	7.38±1.79	6.38±2.48	9.34±3.38	0.234*
Albümin(g/L) (Ort±Ss)	30.40±9.14	34.80±2.77	31.27±5.06	30.57±4.3 1	0.592*
ALP (U/L) [median (min- maks)]	200 (58- 710)	299 (153- 905)	184 (101- 434)	386 (79- 585)	0.669**
Kalsiyum(mg/dL) (Ort±Ss)	8.97±1.03	9.78±0.35	9.08±0.99	8.75±0.67	0.950*
Fosfor(mg/dL) (Ort±Ss)	5.06±1.36	4.90±1.44	4.66±1.29	4.12±1.12	0.593*
CaXP (Ort±Ss)	45.39±9.81	47.81±11.8 8	42.46±12.8 4	36.52±10. 98	0.151*
* Tek Yönlü Varyans Analizi (Post hoc:Bonferroni) ** Kruskal Wallis Testi (Post hoc:Mann Whitney U Testi)					

ALP: Alkalen Fosfataz, CaXP: Kalsiyum fosfor çarpımı , CRP: C_Reaktif Protein,
HDL: Yüksek YoğunlukluLipoprotein, HT: Hipertansiyon,
KB: Kan Basıncı, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, PTH: Parathormon

Hasta grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametreleri kan basıncı ile karşılaştırıldığında; sol KİMK ortalamalarının, evre 1 HT'a sahip olan hastalarda (0.60 ± 0.07) ve evre2 HT'a sahip olan hastalarda (0.57 ± 0.05), kan basıncı normal olan çocuklara göre (0.49 ± 0.06) anlamlı şekilde daha **yüksek** düzeylerde olduğu belirlendi (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p = 0.029$). Bununla birlikte yine benzer şekilde KİMK ortalamalarının da, evre1 HT'a sahip olan hastalarda (0.57 ± 0.06) ve evre2 HT'a sahip olan hastalarda (0.58 ± 0.07), tansiyonu normal olan çocuklara göre (0.50 ± 0.06) anlamlı şekilde daha **yüksek** düzeylerde olduğu belirlendi (sırasıyla $p = 0.013$ ve $p = 0.021$) (Tablo 16).

Tablo 16. Hasta grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametrelerinin kan basıncı evreleri ile karşılaştırılması

	Normal (n=13)	Yükselmiş KB (n=5)	Evre 1 HT (n=11)	Evre 2 HT (n=7)	p
Sağ KİMK (mm) (Ort±Ss)	0.52 ± 0.09	0.55 ± 0.07	0.55 ± 0.06	0.59 ± 0.09	0.171*
Sol KİMK (mm) (Ort±Ss)	0.49 ± 0.06	0.56 ± 0.08	0.60 ± 0.07	0.57 ± 0.05	<0.001 *

KİMK Ortalaması (mm)(Ort±Ss)	0.50±0.06	0.55±0.07	0.57±0.06	0.58±0.07	0.001*
S100A12(pg/mL) (Ort±Ss)	521.29±147 .87	528.51±217 .48	528.65±180 .55	518.61±92. 42	0.998*
* Tek Yönlü Varyans Analizi (Post hoc:Bonferroni)					
KİMK: Karotis_İntima Media Kalınlığı, HT: Hipertansiyon, KB: Kan Basıncı, S100A12: Plazma S100A12 Protein Düzeyi					

Vücut ağırlığı

Hasta grubunun laboratuvar parametrelerinin vücut ağırlığı standart sapma değerleri ile karşılaştırma yapıldığında anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p>0.05$) (Tablo 17).

Tablo 17. Hasta grubunun laboratuvar parametrelerinin vücut ağırlığı kategorileri ile karşılaştırılması

	< -3.0 (n=14)	[(-3) - (-2.01)] (n=10)	[(-2) - (+2)] (n=12)	P
Trigliserid(mg/dL) (Ort±Ss)	202.92±98. 68	178.10±40.24	200.75±89.73	0.745*

Total kolesterol(mg/dL) (Ort±Ss)	188.57±56. 85	171.20±54.37	210.75±36.41	0.194*
HDL (mg/dL) (Ort±Ss)	44.71±10.1 6	38.30±9.03	45.33±11.24	0.226*
LDL(mg/dL) (Ort±Ss)	121.78±41. 71	108.30±38.01	135.91±32.51	0.247*
Ferritin(ug/L) [median (min-maks)]	293.5 (92-1360)	229 (151-348)	206 (50-797.3)	0.597**
PTH(ng/L) [median (min-maks)]	833 (28-1500)	223 (72-1941)	662 (115-3206)	0.197**
Beyaz küre sayısı (10/μL) (Ort±Ss)	6.78±2.37	6.56±2.43	7.48±1.95	0.602*
Nötrofil sayısı(10/μL) (Ort±Ss)	3.65±1.55	3.34±1.71	3.88±1.20	0.705*
Lenfosit sayısı(10/μL) (Ort±Ss)	2.28±0.96	2.29±0.85	2.70±1.10	0.494*

Hemoglobin(g/dL) (Ort±Ss)	9.12±1.80	8.44±1.43	9.07±1.30	0.527*
Trombosit sayısı (10/μL) (Ort±Ss)	289.85±116.57	248.90±87.44	297.58±86.64	0.485*
CRP(mg/L) (Ort±Ss)	1.82±1.26	2.30±1.79	1.60±1.40	0.534*
Üre(mg/dL) (Ort±Ss)	125.28±39.62	113.00±28.94	117.91±45.33	0.742*
Kreatinin(mg/dL) (Ort±Ss)	7.72±3.74	7.17±2.34	7.38±2.13	0.895*
Albümin(g/L) (Ort±Ss)	31.22±8.46	30.90±5.98	31.75±4.45	0.955*
ALP (U/L) [median (min-maks)]	229 (102-560)	268 (101-905)	282 (58-710)	0.950**
Kalsiyum(mg/dL) (Ort±Ss)	9.20±0.74	8.91±0.85	9.07±1.17	0.750*
Fosfor(mg/dL) (Ort±Ss)	4.76±1.06	4.45±1.78	4.94±1.13	0.686*
CaXP (Ort±Ss)	43.71±10.43	40.53±17.58	45.07±12.37	0.723*

* Tek Yönlü Varyans Analizi (Post hoc:Bonferroni)

** Kruskal Wallis Testi (Post hoc:Mann Whitney U Testi)

ALP: Alkalen Fosfataz, CaXP: Kalsiyum fosfor çarpanı , CRP: C_Reaktif Protein,
HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, PTH:
Parathormon

Hasta grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametrelerinin kilo sds kategorileri ile karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı saptandı (sırasıyla $p=0.723$, ve $p=0.147$, $p=0.818$, $p=0.532$ ve $p=0.370$) (Tablo 18).

Tablo 18. Hasta grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametrelerinin vücut ağırlığı ile karşılaştırılması

	< -3.0 (n=14)	[(-3) - (-2.01)] (n=10)	[(-2) - (+2)] (n=12)	P
Sağ KİMK (mm) (Ort±Ss)	0.62±0.09	0.54±0.06	0.58±0.10	0.147*
Sol KİMK (mm) (Ort±Ss)	0.57±0.09	0.57±0.06	0.59±0.06	0.818*
KİMK Ortalaması (mm)(Ort±Ss)	0.58±0.07	0.55±0.05	0.58±0.07	0.532*

S100A12(pg/mL) (Ort±Ss)	515.21±175.39	588.02±182.74	601.16±133 .38	0.370*
* Tek Yönlü Varyans Analizi (Post hoc:Bonferroni)				
KİMK: Karotis_İntima Media Kalınlığı, S100A12: Plazma S100A12 Protein Düzeyi				

Boy

Hasta grubunda boy sds kategorisi < -3.0 olanlarda lenfosit değerlerinin [(-3) - (-2.01)] grubuna göre anlamlı şekilde düşük düzeylerde olduğu (p=0.015), albümin düzeylerinin ise tam tersi [(-3) - (-2.01)] grubunda < -3.0 olanlara göre anlamlı şekilde düşük düzeylerde olduğu saptandı (p=0.048). Diğer laboratuvar parametreleri boy sds kategorileri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 19).

Tablo 19. Hasta grubunun laboratuvar parametrelerinin boy kategorileri ile karşılaştırılması

	< -3.0 (n=17)	[(-3) - (-2.01)] (n=11)	[(-2) - (+2)] (n=8)	P
Trigliserid(mg/dL) (Ort±Ss)	200.88±89. 71	176.72±62.03	209.00±93.19	0.660*

Total kolesterol(mg/dL) (Ort±Ss)	191.47±56. 38	199.63±43.15	178.75±53.97	0.692*
HDL (mg/dL) (Ort±Ss)	44.17±9.42	45.72±12.37	37.37±8.31	0.195*
LDL(mg/dL) (Ort±Ss)	123.64±41.27 ±	124.36±35.37	118.62±40.52	0.944*
Ferritin(ug/L) [median (min- maks)]	293.5 (92- 1360)	229 (151-348)	206 (50-797.3)	0.597**
PTH(ng/L) [median (min-maks)]	833 (28- 1500)	223 (72-1941)	662 (115-3206)	0.197**
Beyaz küresayısı (10/μL) (Ort±Ss)	6.24±2.28	8.27±2.28	6.64±1.18	0.053*
Nötrofil sayısı(10/μL) (Ort±Ss)	3.35±1.59	4.19±1.53	3.51±0.94	0.332*
Lenfosit sayısı(10/μL) (Ort±Ss)	2.03±0.88	3.07±1.02	2.37±0.66	0.018*

Hemoglobin(g/dL) (Ort±Ss)	8.37±1.53	9.10±1.46	9.82±1.28	0.075*
Trombosit sayısı (10/μL) (Ort±Ss)	276.58±113.38	282.27±69.30	288.87±112.22	0.960*
CRP(mg/L) (Ort±Ss)	2.47±1.53	1.14±1.05	1.66±1.37	0.050*
Üre(mg/dL) (Ort±Ss)	121.82±39.61	125.81±44.09	105.50±26.27	0.503*
Kreatinin(mg/dL) (Ort±Ss)	7.59±3.44	7.07±1.71	7.70±2.97	0.869*
Albümin(g/L) (Ort±Ss)	32.76±4.77	27.38±9.11	33.62±2.13	0.048*
ALP (U/L) [median (min-maks)]	229 (102-560)	268 (101-905)	282 (58-710)	0.950**
Kalsiyum(mg/dL) (Ort±Ss)	9.15±0.89	8.90±0.85	9.16±1.12	0.753*
Fosfor(mg/dL) (Ort±Ss)	4.61±1.48	4.71±1.23	5.02±1.05	0.769*
CaXP (Ort±Ss)	42.78±15.16	41.92±10.95	46.20±12.10	0.774*

* Tek Yönlü Varyans Analizi (Post hoc:Bonferroni)

** Kruskal Wallis Testi (Post hoc:Mann Whitney U Testi)

ALP: Alkalen Fosfataz, CaXP: Kalsiyum fosfor çarpanı , CRP: C_Reaktif Protein,
HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, PTH:
Parathormon

Hasta grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametreleri boy sds kategorileri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.723$, ve $p=0.147$, $p=0.818$, $p=0.532$ ve $p=0.370$) (Tablo 20).

Tablo 20. Hasta grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametrelerinin boy kategorileri ile karşılaştırılması

	< -3.0 (n=17)	[(-3) - (-2.01)] (n=11)	[(-2) - (+2)] (n=8)	<i>p</i>
Sağ KİMK (mm) (Ort±Ss)	0.59±0.06	0.60±0.13	0.56±0.07	0.627*
Sol KİMK (mm) (Ort±Ss)	0.58±0.09	0.58±0.05	0.57±0.06	0.959*
KİMKOrtalaması (mm)(Ort±Ss)	0.58±0.07	0.57±0.07	0.56±0.06	0.812*
S100A12(pg/mL) (Ort±Ss)	591.39±161 .55	510.81±168.42	579.34±171.05	0.444*

* Tek Yönlü Varyans Analizi (Post hoc:Bonferroni)

KİMK: Karotis_İntima Media Kalınlığı, S100A12: Plazma S100A12 Protein Düzeyi

Vücut kitle indeksi

Hasta grubunun laboratuvar parametreleri vücut kitle indeksi (VKİ) sds kategorileri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 21).

Tablo 21. Hasta grubunun bazı laboratuvar parametrelerinin vücut kitle indeksi kategorileri ile karşılaştırılması

	< -3.0 (n=5)	[(-3) - (-2.01)] (n=6)	[(-2) - (+2)] (n=25)	P
Trigliserid(mg/dL) (Ort±Ss)	211.00±94.23	162.66±73.67	200.00±82.42	0.556*
Total kolesterol(mg/dL) (Ort±Ss)	186.80±88.47	176.33±44.34	195.56±45.12	0.709*
HDL (mg/dL) (Ort±Ss)	35.80±11.41	47.50±5.75	43.56±10.64	0.169*
LDL(mg/dL) (Ort±Ss)	125.60±65.32	112.50±31.42	124.64±34.56	0.782*

Ferritin(ug/L) [median (min-maks)]	346 (202-418)	201.5 (100-592)	220 (50-1360)	0.639**
PTH(ng/L) [median (min-maks)]	97 (28-1261)	833 (106-1191)	618 (72-3206)	0.217**
Beyaz küre sayısı (10/μL) (Ort±Ss)	6.57±1.32	7.60±3.18	6.87±2.17	0.725*
Nötrofil sayısı (10/μL) (Ort±Ss)	3.13±0.58	4.45±2.12	3.55±1.38	0.291*
Lenfosit sayısı (10/μL) (Ort±Ss)	2.71±0.72	2.19±0.84	2.42±1.06	0.691*
Hemoglobin(g/dL) (Ort±Ss)	9.54±1.63	9.50±1.75	8.65±1.45	0.306*
Trombosit sayısı (10/μL) (Ort±Ss)	260.20±82.22	310.83±105.49	278.08±102.53	0.687*
CRP(mg/L) (Ort±Ss)	1.56±1.18	1.97±0.97	1.93±1.62	0.870*
Üre(mg/dL) (Ort±Ss)	96.20±32.31	125.33±8.66	122.64±42.70	0.351*

Kreatinin(mg/dL) (Ort±Ss)	5.25±3.52	7.95±2.14	7.77±2.75	0.175*
Albümin(g/L) (Ort±Ss)	32.60±2.19	29.20±12.59	31.56±5.11	0.661*
ALP (U/L) [median (min-maks)]	184 (102-434)	304.5 (200-560)	232 (58-905)	0.351**
Kalsiyum(mg/dL) (Ort±Ss)	9.38±0.81	9.36±0.51	8.94±1.00	0.453*
Fosfor(mg/dL) (Ort±Ss)	4.60±1.42	5.06±0.80	4.68±1.39	0.795*
CaXP (Ort±Ss)	43.28±15.00	47.31±7.09	42.31±14.03	0.715*
* Tek Yönlü Varyans Analizi (Post hoc:Bonferroni) ** Kruskal Wallis Testi (Post hoc:Mann Whitney U Testi)				
ALP: Alkalen Fosfataz, CaXP: Kalsiyum fosfor çarpanı , CRP: C_Reaktif Protein, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, PTH: Parathormon VKİ: Vücut Kitle İndeksi				

Hasta grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametreleri VKİ sds kategorileri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.715$, ve $p=0.081$, $p=0.585$, $p=0.945$ ve $p=0.088$) (Tablo 22).

Tablo 22. Hasta grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametrelerinin vücut kitle indeksi kategorileri ile karşılaştırılması

	< -3.0 (n=5)	[(-3) - (-2.01)] (n=6)	[(-2) - (+2)] (n=25)	<i>p</i>
Sağ KİMK (mm) (Ort±Ss)	0.56±0.09	0.66±0.11	0.57±0.08	0.081*
Sol KİMK (mm) (Ort±Ss)	0.58±0.07	0.54±0.10	0.58±0.06	0.585*
KİMK Ortalaması (mm)(Ort±Ss)	0.57±0.07	0.58±0.08	0.57±0.06	0.945*
S100A12(pg/mL) (Ort±Ss)	415.23±234.41	573.89±141.40	591.51±144.61	0.088*

* Tek Yönlü Varyans Analizi (Post hoc:Bonferroni)

KİMK: Karotis İntima Media Kalınlığı, VKİ: Vücut Kitle İndeksi,

S100A12: Plazma S100A12 Protein Düzeyi

Etyoloji

Ürolojik anomaliye sahip olan hastalarda kistik böbrek hastalığı olanlara ve nedeni bilinmeyen hastalara göre ferritin düzeyleri anlamlı şekilde düşük düzeylerde saptandı (sırasıyla $p=0.006$ ve $p=0.004$). Diğer laboratuvar parametreleri etyoloji ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 23).

Tablo 23. Hasta grubunun laboratuvar parametrelerinin etyoloji ile karşılaştırılması

	Ürolojik Anomali (n=8)	Glomerüler Hastalık (n=12)	Kistik Böbrek Hastalığı (n=5)	Hereditör Hastalık (n=4)	Nedeni Bilinme yen (n=7)	p
Trigliserid(mg/ dL) (Ort±Ss)	153.87±4 5.08	192.50±58. 40	209.60±1 40.94	229.25±47 .50	217.85±1 10.21	0.507 *
Total kolesterol(mg/ dL) (Ort±Ss)	201.12±4 0.61	195.25±47. 86	171.40±6 7.63	185.75±76 .13	189.85±5 2.26	0.896 *
HDL (mg/dL) (Ort±Ss)	50.12±10 .35	42.08±6.80	35.80±10 .66	37.50±10. 21	45.42±12 .44	0.093 *
LDL(mg/dL) (Ort±Ss)	125.75±3 0.50	126.00±36. 08	110.80±4 6.80	121.25±57 .57	123.14±4 2.75	0.965 *

Ferritin(ug/L) [median (min- maks)]	149 (92- 276)	212 (50- 432)	346 (207- 592)	247.5 (182-436)	418 (189- 1360)	0.014 **
PTH(ng/L) [median (min- maks)]	914.5 (72- 1500)	552.5 (97- 1261)	695 (106- 1941)	229.5 (28- 629)	221 (50- 3206)	0.392 **
Beyaz küre sayısı (10/µL) (Ort±Ss)	6.32±2.1 9	7.92±2.44	6.66±2.0 1	5.84±2.43	6.85±1.8 6	0.421 *
Nötrofil sayısı (10/µL) (Ort±Ss)	3.13±1.3 6	4.25±1.53	3.89±1.6 3	2.72±1.47	3.52±1.2 2	0.318 *
Lenfosit sayısı (10/µL) (Ort±Ss)	2.44±1.1 2	2.47±1.25	2.05±0.4 5	2.53±0.88	2.52±0.7 3	0.938 *
Hemoglobin(g/ dL) (Ort±Ss)	8.00±1.3 4	9.23±1.36	8.86±1.6 1	8.42±1.82	9.74±1.6 0	0.217 *
Trombosit sayısı (10 /µL) (Ort±Ss)	277.37±1 12.83	331.41±96. 17	221.40±7 6.37	247.50±10 5.76	260.71±8 0.89	0.225 *

CRP(mg/L) (Ort±Ss)	2.52±1.6 7	1.74±1.43	2.06±0.9 6	2.53±2.05	0.90±0.7 6	0.227 *
Üre(mg/dL) (Ort±Ss)	126.37±5 1.05	114.50±26. 00	125.20±2 .38	144.00±53 .59	101.71±4 4.14	0.466 *
Kreatinin(mg/dL) (Ort±Ss)	8.27±3.6 7	7.30±2.06	8.32±3.8 8	6.14±1.23	6.92±3.1 2	0.713 *
Albümin(g/L) (Ort±Ss)	30.62±6. 25	30.76±9.12	34.00±4. 18	28.50±6.3 5	32.71±1. 11	0.739 *
ALP (U/L) [median (min- maks)]	459.5 (129-585)	268 (101-507)	200 (79-525)	232.5 (132-429)	176 (58-905)	0.786 ***
Kalsiyum(mg/dL) (Ort±Ss)	8.88±0.6 9	9.10±1.06	8.80±0.2 4	8.92±0.93	9.54±1.1 8	0.629 *
Fosfor(mg/dL) (Ort±Ss)	4.72±1.4 1	4.84±1.31	5.06±1.1 8	5.50±1.39	3.90±1.0 6	0.334 *
CaXP (Ort±Ss)	42.71±14 .19	45.03±15.3 7	44.43±10 .05	48.20±8.4 1	37.30±12 .77	0.705 *
* Tek Yönlü Varyans Analizi (Post hoc:Bonferroni) ** Kruskal Wallis Testi (Post hoc:Mann Whitney U Testi)						

ALP: Alkalen Fosfataz, CaXP: Kalsiyum fosfor çarpanı , CRP: C_Reaktif Protein,
HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, PTH:
Parathormon

Hasta grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametreleri etyoloji ile karşılaştırıldığında; sol KİMK ortalamalarının, kistik böbrek hastalığına sahip olan hastalarda (0.50 ± 0.10) nedeni bilinmeyen hastalara göre (0.65 ± 0.05) anlamlı şekilde **düşük** düzeylerde olduğu belirlendi ($p=0.010$) (Tablo 24).

Tablo 24. Hasta grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametrelerinin etyoloji ile karşılaştırılması

	Ürolojik Anomali (n=8)	Glomerüler Hastalık (n=12)	Kistik Böbrek Hastalığı (n=5)	Hereditör Hastalık (n=4)	Nedeni Bilinme yen (n=7)	p
Sağ KİMK (mm) (Ort±Ss)	0.60 ± 0.1 1	0.57 ± 0.11	0.57 ± 0.06	0.56 ± 0.06	0.60 ± 0.0 7	0.903 *
Sol KİMK (mm) (Ort±Ss)	0.56 ± 0.0 5	0.57 ± 0.06	0.50 ± 0.10	0.57 ± 0.06	0.65 ± 0.0 5	0.010 *

KİMK	0.58±0.0	0.56±0.05	0.54±0.07	0.57±0.06	0.63±0.0	0.196
Ortalaması (mm)(Ort±Ss)	7				5	*
S100A12(pg/m L) (Ort±Ss)	573.11±1	542.59±206	462.55±12	521.12±17	687.71±8	0.173
	24.37	.16	6.15	5.44	9.35	*
* Tek Yönlü Varyans Analizi (Post hoc:Bonferroni)						
KİMK: Karotis İntima Media Kalınlığı, S100A12: Plazma S100A12 Protein Düzeyi						

Anemi Tedavisi

Sadece oral demir tedavisi alan hastalarda total kolesterol düzeyleri ile LDL kolesterol ve kreatinin düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek düzeylerde olduğu saptandı (sırasıyla p=0.038, p=0.045 ve p=0.006). Diğer laboratuvar parametreleri ile anemi tedavisi alma durumu karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı belirlendi (p>0.05) (Tablo 25).

Tablo 25. Hasta grubunun laboratuvar parametrelerinin anemi tedavisi alma durumu ile karşılaştırılması

	TEDAVİ ALMIYOR (n=1)	SADECE ORAL DEMİR (n=4)	SADECE ERİTROPO ETİN (n=17)	ERİTROPO ETİN İLE ORAL DEMİR (n=14)	p
Trigliserid(mg/ dL) (Ort±Ss)	286.00	235.00±13 8.23	174.29±75.92	203.00±68.76	0.342*
Total kolesterol(mg/ dL) (Ort±Ss)	295.00	213.50±42 .46	198.52±38.02	168.35±57.09	0.038*
HDL (mg/dL) (Ort±Ss)	47.00	46.25±10. 62	45.47±11.31	39.14±8.92	0.344*
LDL(mg/dL) (Ort±Ss)	203.00	139.00±30 .25	127.17±28.94	107.00±42.95	0.045*
Ferritin(ug/L) [median (min- maks)]	418 (418- 418)	174.5 (100-422)	241 (50- 1360)	237.5 (151- 436)	0.631* *
PTH(ng/L) [median (min- maks)]	50 (50-50)	1009 (695- 1191)	337 (28- 3206)	581 (82- 1941)	0.349* *

Beyaz küre sayısı (10/μL) (Ort$\pm$Ss)	5.20	5.09 $\pm$ 1.58	7.54 $\pm$ 1.99	6.90 $\pm$ 2.48	0.207*
Nötrofil sayısı (10/μL) (Ort$\pm$Ss)	2.50	2.80 $\pm$ 0.96	3.96 $\pm$ 1.42	3.57 $\pm$ 1.62	0.444*
Lenfosit sayısı (10/μL) (Ort$\pm$Ss)	1.95	1.56 $\pm$ 0.52	2.71 $\pm$ 1.06	2.35 $\pm$ 0.86	0.179*
Hemoglobin(g/dL) (Ort$\pm$Ss)	10.00	8.02 $\pm$ 1.26	8.81 $\pm$ 1.29	9.21 $\pm$ 1.87	0.505*
Trombosit sayısı (10/μL) (Ort$\pm$Ss)	319.00	274.50 $\pm$ 95.38	284.11 $\pm$ 114.77	276.50 $\pm$ 88.84	0.978*
CRP(mg/L) (Ort$\pm$Ss)	1.40	2.52 $\pm$ 0.71	1.68 $\pm$ 1.45	1.98 $\pm$ 1.66	0.749*
Üre(mg/dL) (Ort$\pm$Ss)	45.00	128.75 $\pm$ 7.63	112.70 $\pm$ 42.59	130.21 $\pm$ 32.80	0.127*
Kreatinin(mg/dL) (Ort$\pm$Ss)	0.95	10.65$\pm$1.59	6.84 $\pm$ 2.59	7.75 $\pm$ 2.43	0.006*

Albümin(g/L) (Ort±Ss)	33.00	35.25±3.5 9	31.35±4.21	30.01±9.05	0.571*
ALP (U/L) [median (min- maks)]	102 (102- 102)	213 (79- 560)	200 (101- 710)	301 (58-905)	0.748* *
Kalsiyum(mg/d L) (Ort±Ss)	9.70	8.85±0.34	8.85±0.96	9.36±0.94	0.398*
Fosfor(mg/dL) (Ort±Ss)	3.00	5.35±0.53	4.25±1.26	5.26±1.25	0.056*
CaXP (Ort±Ss)	29.10	47.39±5.5 3	38.20±12.77	49.28±12.66	0.062*
* Tek Yönlü Varyans Analizi (Post hoc:Bonferroni)					
** Kruskal Wallis Testi (Post hoc:Mann Whitney U Testi)					
ALP: Alkalen Fosfataz, CaXP: Kalsiyum fosfor çarpımı , CRP: C_Reaktif Protein, HDL: Yüksek YoğunlukluLipoprotein, İV: İntravenöz, LDL: Düşük YoğunlukluLipoprotein, PTH: Parathormon					

Hasta grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametreleri ile hastaların anemi tedavisi alma durumu karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p=0.484, p=0.683, p=0.466 ve p=0.345) (Tablo 26).

Tablo 26. Hasta grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametreleri ile hastaların anemi tedavisi alma durumlarının karşılaştırılması

	TEDAVİ ALMIYOR R (n=1)	SADECE ORAL (n=4)	SADECE ERİTRO POETİN (n=17)	ERİTROPO ETİN İLE ORAL DEMİR (n=14)	p
Sağ KİMK (mm) (Ort±Ss)	0.67	0.61±0.08	0.56±0.09	0.60±0.09	0.484*
Sol KİMK (mm) (Ort±Ss)	0.65	0.58±0.05	0.56±0.09	0.58±0.06	0.683*
KİMK Ortalaması (mm)(Ort±Ss)	0.66	0.60±0.06	0.56±0.07	0.58±0.05	0.466*
S100A12(pg/mL) (Ort±Ss)	770.65	481.73±81 .06	543.74±15 9.66	597.57±182.2 3	0.345*
* Tek Yönlü Varyans Analizi (Post hoc:Bonferroni)					
KİMK: Karotis_İntima Media Kalınlığı, İV: İntravenöz, S100A12: Plazma S100A12 Protein Düzeyi					

Hipertansiyon Tedavisi

Albümin düzeylerinin iki antihipertansif ilaç alan hastalarda (27.68 ± 8.18), tek antihipertansif ilaç alanlara göre (35.37 ± 2.66) anlamlı şekilde **düşük** olduğu ($p=0.032$), bununla birlikte kalsiyum ve kalsiyum fosfor çarpımı düzeylerinin üç ve üzeri ilaç kombinasyonu ile tedavi alan hastalarda (sırasıyla 9.66 ± 0.75 ve 52.16 ± 11.49) iki antihipertansif ilaç alanlara göre (sırasıyla 8.58 ± 0.97 ve 36.69 ± 12.77) anlamlı şekilde **yüksek** olduğu (sırasıyla $p=0.016$ ve $p=0.020$) saptandı. Diğer laboratuvar parametreleri ile hipertansiyon tedavisi alma durumu karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 27).

Tablo 27. Hasta grubunun laboratuvar parametrelerinin hipertansiyon ilaç tedavisi alma durumu ile karşılaştırılması

	TEDAVİ ALMIYOR (n=3)	TEK İLAÇ (n=8)	İKİ İLAÇ (n=15)	ÜÇ VE ÜZERİ İLAÇ İLE KOMBİNASY ON TEDAVİ (n=10)	p
Trigliserid(mg/ dL) (Ort±Ss)	140.33 ± 38.13	227.25 ± 94.94	184.46 ± 82.39	202.50 ± 76.97	0.419 *
Total kolesterol(mg/ dL) (Ort±Ss)	168.00 ± 93.64	210.00 ± 44.58	202.20 ± 39.24	166.40 ± 54.23	0.194 *

HDL (mg/dL) (Ort±Ss)	37.66±16.6 2	45.50±9.16	45.06±7.7 5	40.00±13.01	0.463 *
LDL(mg/dL) (Ort±Ss)	107.00±65. 13	132.87±34. 77	132.00±30 .71	105.50±41.43	0.272 *
Ferritin(ug/L) [median (min- maks)]	241 (100- 346)	234 (50- 1360)	276 (92- 797.30)	214 (71-358)	0.762 **
PTH(ng/L) [median (min- maks)]	415 (58- 1001)	1104 (50- 1941)	561 (72- 3206)	501 (82-1261)	0.484 **
Beyaz küre sayısı (10/μL) (Ort±Ss)	6.17±1.47	5.93±1.79	7.35±2.73	7.39±1.77	0.421 *
Nötrofil sayısı (10/μL) (Ort±Ss)	3.06±0.71	3.12±0.89	3.67±1.85	4.18±1.27	0.425 *
Lenfosit sayısı (10/μL) (Ort±Ss)	2.47±0.73	2.13±0.85	2.74±1.14	2.16±0.80	0.398 *
Hemoglobin(g/ dL) (Ort±Ss)	10.23±1.12	8.81±1.35	8.58±1.42	9.10±1.88	0.395 *

Trombosit sayısı (10/μL) (Ort$\pm$Ss)	249.33 $\pm$ 97.50	250.00 $\pm$ 104.46	289.80 $\pm$ 95.91	302.30 $\pm$ 106.54	0.661 *
CRP(mg/L) (Ort$\pm$Ss)	0.90 $\pm$ 0.51	2.07 $\pm$ 1.32	1.69 $\pm$ 1.46	2.31 $\pm$ 1.69	0.468 *
Üre(mg/dL) (Ort$\pm$Ss)	114.66 $\pm$ 17.92	108.25 $\pm$ 38.23	129.86 $\pm$ 48.88	114.10 $\pm$ 21.49	0.585 *
Kreatinin(mg/dL) (Ort$\pm$Ss)	5.60 $\pm$ 3.17	7.16 $\pm$ 3.80	7.61 $\pm$ 2.81	8.00 $\pm$ 2.02	0.640 *
Albümin(g/L) (Ort$\pm$Ss)	32.66 $\pm$ 3.51	35.37$\pm$2.66	27.68$\pm$8.18	33.10 $\pm$ 3.28	0.026 *
ALP (U/L) [median (min-maks)]	184 (132-560)	188 (101-525)	303 (107-710)	268 (58-905)	0.443 **
Kalsiyum(mg/dL) (Ort$\pm$Ss)	8.73 $\pm$ 0.37	9.41 $\pm$ 0.57	8.58$\pm$0.97	9.66$\pm$0.75	0.013 *
Fosfor(mg/dL) (Ort$\pm$Ss)	5.03 $\pm$ 1.42	4.75 $\pm$ 1.26	4.24 $\pm$ 1.38	5.38 $\pm$ 1.00	0.188 *
CaXP (Ort$\pm$Ss)	43.77 $\pm$ 11.80	44.35 $\pm$ 10.66	36.69$\pm$12.77	52.16$\pm$11.49	0.029 *

* Tek Yönlü Varyans Analizi (Post hoc:Bonferroni)

** Kruskal Wallis Testi (Post hoc:Mann Whitney U Testi)

ALP: Alkalen Fosfataz, CaXP: Kalsiyum fosfor çarpanı , CRP: C_Reaktif Protein,
HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, PTH:
Parathormon

Hasta grubunun sağ KİMK, Sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametreleri hastaların hipertansiyon tedavisi alma durumu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.723$, $p=0.807$, $p=0.613$ ve $p=0.113$) (Tablo 28).

Tablo 28. Hasta grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametrelerinin hipertansiyon tedavisi alma durumu ile karşılaştırılması

	TEDAVİ ALMIYOR (n=3)	TEK İLAÇ (n=8)	İKİ İLAÇ (n=15)	ÜÇ VE ÜZERİ İLAÇ İLE KOMBİNE TEDAVİ (n=10)	p
Sağ KİMK (mm) (Ort±Ss)	0.54±0.05	0.61±0.07	0.59±0.10	0.57±0.10	0.723 *

Sol KİMK (mm) (Ort±Ss)	0.54±0.08	0.59±0.07	0.57±0.09	0.57±0.05	0.807 *
KİMK Ortalaması (mm)(Ort±Ss)	0.54±0.06	0.60±0.06	0.57±0.06	0.57±0.07	0.613 *
S100A12(pg/m L) (Ort±Ss)	366.22±190 .36	538.99±169 .63	577.85±10 6.24	622.87±200.00	0.113 *
* Tek Yönlü Varyans Analizi (Post hoc:Bonferroni)					
KİMK: Karotis İntima Media Kalınlığı, S100A12: Plazma S100A12 Protein Düzeyi					

Fosfor bağlayıcı ilaç tedavisi

HDL kolesterol düzeylerinin sadece OFB ilaç tedavisi alan hastalarda (40.65 ± 7.75), tedavi almayanlara göre (56.00 ± 4.35) anlamlı şekilde **düşük** olduğu ($p=0.039$), bununla birlikte lenfosit düzeylerinin tüm fosfor bağlayıcı ilaç tedavisi alan hastalarda (2.64 ± 0.98), tedavi almayanlara göre (1.35 ± 0.46) anlamlı şekilde **yüksek** olduğu ($p=0.047$) saptandı. Diğer laboratuvar parametreleri ile fosfor bağlayıcı ilaç tedavisi alma durumu karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 29).

Tablo 29. Hasta grubunun laboratuvar parametrelerinin fosfor bağlayıcı ilaç alma durumu ile karşılaştırılması

	TEDAVİ ALMIYOR (n=3)	SADECE KALSIYUM KARBONAT VEYA KALSIYUM ASETAT ALIYOR (n=26)	OFB İLE SEVELAMER ALIYOR (n=7)	p
Trigliserid(mg/ dL) (Ort±Ss)	166.66±46.00	206.84±83.60	164.71±84.08	0.405*
Total kolesterol(mg/ dL) (Ort±Ss)	199.33±50.06	199.96±50.59	154.85±43.69	0.112*
HDL (mg/dL) (Ort±Ss)	56.00±4.35	40.65±7.75	46.85±15.80	0.026*
LDL(mg/dL) (Ort±Ss)	125.00±32.07	131.07±37.93	90.85±27.30	0.043*
Ferritin(ug/L) [median (min- maks)]	348 (142-1360)	230.5 (50-797.3)	221 (182-289)	0.758**
PTH(ng/L) [median (min- maks)]	1191 (561-1336)	376 (28-2069)	716 (82-3206)	0.186**

Beyaz küre sayısı (10/μL) (Ort$\pm$Ss)	5.53 $\pm$ 3.16	7.10 $\pm$ 2.23	6.99 $\pm$ 1.92	0.526*
Nötrofil sayısı (10/μL) (Ort$\pm$Ss)	3.62 $\pm$ 2.39	3.59 $\pm$ 1.46	3.85 $\pm$ 1.28	0.918*
Lenfosit sayısı (10/μL) (Ort$\pm$Ss)	1.35$\pm$0.46	2.64$\pm$0.98	2.06 $\pm$ 0.74	0.047*
Hemoglobin(g/dL) (Ort$\pm$Ss)	9.26 $\pm$ 1.81	9.05 $\pm$ 1.51	8.24 $\pm$ 1.57	0.436*
Trombosit sayısı (10/μL) (Ort$\pm$Ss)	189.00 $\pm$ 103.31	299.42 $\pm$ 97.25	252.28 $\pm$ 86.56	0.129*
CRP(mg/L) (Ort$\pm$Ss)	1.73 $\pm$ 1.25	1.79 $\pm$ 1.39	2.30 $\pm$ 1.85	0.714*
Üre(mg/dL) (Ort$\pm$Ss)	120.66 $\pm$ 31.77	117.07 $\pm$ 43.10	127.57 $\pm$ 20.02	0.821*
Kreatinin(mg/dL) (Ort$\pm$Ss)	7.60 $\pm$ 3.55	7.40 $\pm$ 3.04	7.60 $\pm$ 2.06	0.984*

Albümin(g/L) (Ort±Ss)	32.33±0.57	30.46±7.21	34.00±4.12	0.437*
ALP (U/L) [median (min- maks)]	226 (176- 507)	200 (58-905)	386 (162-525)	0.146**
Kalsiyum(mg/d L) (Ort±Ss)	8.93±1.28	8.98±0.97	9.47±0.44	0.459*
Fosfor(mg/dL) (Ort±Ss)	3.53±1.72	4.71±1.18	5.34±1.35	0.128*
CaXP (Ort±Ss)	32.40±17.6 1	42.65±12.42	50.28±11.59	0.126*
* Tek Yönlü Varyans Analizi (Post hoc:Bonferroni)				
** Kruskal Wallis Testi (Post hoc:Mann Whitney U Testi)				
ALP: Alkalen Fosfataz, CaXP: Kalsiyum fosfor çarpanı , CRP: C_Reaktif Protein, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, PTH: Parathormon				

Hasta grubunun sadece OFB tedavisi alanlarda sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametrelerinin, genel olarak tedavi almayan ve OFB ile

sevelamer tedavisi alanlara göre düşük düzeylerde olduğu, ancak aradaki farkın anlamlı olmadığı saptandı (sırasıyla $p=0.197$, $p=0.156$, $p=0.061$ ve $p=0.302$) (Tablo 30).

Tablo 30. Hasta grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametrelerinin fosfor bağlayıcı ilaç tedavisi alma durumu ile karşılaştırılması

	TEDAVİ ALMIYOR (n=3)	SADECE KALSIYUM KARBONAT VEYA KALSIYUM ASETAT ALİYOR (n=26)	OFB İLE SEVELAMER ALİYOR (n=7)	p
Sağ KİMK (mm) (Ort±Ss)	0.62±0.10	0.56±0.08	0.63±0.10	0.197*
Sol KİMK (mm) (Ort±Ss)	0.65±0.08	0.56±0.07	0.59±0.05	0.156*
KİMK Ortalaması (mm)(Ort±Ss)	0.64±0.07	0.56±0.06	0.61±0.07	0.061*
S100A12(pg/m L) (Ort±Ss)	543.11±163 .72	541.48±161.40	651.69±164.79	0.302*
* Tek Yönlü Varyans Analizi (Post hoc:Bonferroni)				
KİMK: Karotis_İntima Media Kalınlığı, S100A12: Plazma S100A12 Protein Düzeyi				

Periton Diyaliz Şekli

Hasta grubunun laboratuvar parametreleri ile PD şekli karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmedi($p>0.05$) (Tablo 31).

Tablo 31. Hasta grubunun laboratuvar parametrelerinin periton diyaliz şekli ile karşılaştırılması

	APD (n=29)	SAPD (n=7)	P
Trigliserid(mg/dL) (Ort±Ss)	187.51±71.25	227.57±117.39	0.250*
Total kolesterol(mg/dL) (Ort±Ss)	195.55±55.45	172.85±21.99	0.300*
HDL (mg/dL) (Ort±Ss)	43.10±9.63	43.28±14.10	0.968*
LDL(mg/dL) (Ort±Ss)	126.58±41.48	106.85±13.25	0.227*
Ferritin(ug/L) [median (min-maks)]	241 (50-797.3)	205 (183-1360)	0.704**
PTH(ng/L) [median (min-maks)]	618 (28-2069)	377 (72-3206)	0.984**
Beyaz küre sayısı (10/μL) (Ort±Ss)	7.09±2.33	6.36±1.77	0.440*
Nötrofil sayısı (10/μL) (Ort±Ss)	3.74±1.55	3.21±1.00	0.398*
Lenfosit sayısı (10/μL) (Ort±Ss)	2.45±1.03	2.31±0.74	0.749*
Hemoglobin(g/dL) (Ort±Ss)	8.98±1.36	8.64±2.22	0.607*
Trombosit sayısı (10/μL) (Ort±Ss)	292.41±97.76	234.00±96.52	0.164*
CRP(mg/L) (Ort±Ss)	1.88±1.44	1.90±1.62	0.971*

Üre(mg/dL) (Ort±Ss)	116.27±41.74	132.42±14.28	0.324*
Kreatinin(mg/dL) (Ort±Ss)	7.34±2.85	7.92±2.96	0.632*
Albümin(g/L) (Ort±Ss)	30.93±6.65	32.85±5.98	0.491*
ALP (U/L) [median (min-maks)]	242 (79-905)	200 (58-386)	0.246**
Kalsiyum(mg/dL) (Ort±Ss)	8.98±0.83	9.45±1.20	0.228*
Fosfor(mg/dL) (Ort±Ss)	4.93±1.21	3.92±1.42	0.066*
CaXP (Ort±Ss)	44.55±12.19	38.01±16.29	0.241*
* Student's T -Testi			
** Mann -Whitney U Testi			
ALP: Alkalen Fosfataz, APD: Aletli Periton Diyalizi, CaXP: Kalsiyum fosfor çarpanı , CRP: C_Reaktif Protein, HDL: Yüksek YoğunlukluLipoprotein, LDL: Düşük YoğunlukluLipoprotein, PD: Periton Diyalizi, PTH: Parathormon, SAPD: Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi,			

Hasta grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametreleri ile PD şekli karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla $p>0.05$) (Tablo 32).

Tablo 32. Hasta grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametrelerinin periton diyaliz şekli ile karşılaştırılması

	APD (n=29)	SAPD (n=7)	P
Sağ KİMK (mm) (Ort±Ss)	0.58±0.09	0.57±0.08	0.795*
Sol KİMK (mm) (Ort±Ss)	0.57±0.07	0.60±0.09	0.413*

KİMK (mm)(Ort±Ss)	Ortalaması	0.57±0.06	0.58±0.08	0.671*
S100A12(pg/mL) (Ort±Ss)		557.79±161.48	590.19±189.64	0.647*
* Student's T Testi				
APD: Aletli Periton Diyalizi, KİMK: Karotis İntima Media Kalınlığı, PD: Periton Diyalizi, S100A12: Plazma S100A12 Protein Düzeyi , SAPD: Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi				

Periton Diyalizi Süresi

Hastaların %22.2'sinin diyaliz süresi 0-12 ay, %30.5'inin süresi 12-36 ay, %47.2' sinin süresi ise 36 ay üzeri şeklinde idi. Hasta grubunun HDL kolesterol değerlerinin 36 aydan fazla periton diyalizi uygulananlarda (47.76±11.13), 0-12 ay uygulananlara göre (36.50±5.20) anlamlı şekilde yüksek düzeylerde olduğu (p=0.029), bununla birlikte PTH ve ALP değerlerinin yine 12-36 ay [sırasıyla 561 (106-2069) ve 303 (153-710)] ve 36 aydan fazla periton diyalizi uygulananlarda [sırasıyla 828 (50-3206) ve 306 (79-905)], 0-12 ay PD uygulananlara göre [sırasıyla 218 (28-1017) ve 130.5 (58-294)] göre yüksek olduğu saptandı (p=0.043, p=0.003, p=0.023, p=0.011). Diğer laboratuvar parametreleri ile PD süresi arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı(p>0.05) (Tablo 33).

Tablo 33. Hasta grubunun laboratuvar parametrelerinin periton diyaliz süresi ile karşılaştırılması

	0-12 ay %22.2(n=8)	12-36 ay %30.5 (n=11)	>36 ay %47.2 (n=17)	P

Trigliserid(mg/dL) (Ort±Ss)	225.00±96.61	192.81±87.03	182.94±72.05	0.496*
Total kolesterol(mg/dL) (Ort±Ss)	190.00±37.10	195.81±59.41	188.64±53.96	0.938*
HDL (mg/dL) (Ort±Ss)	36.50±5.20	40.81±9.18	47.76±11.13	0.023*
LDL(mg/dL) (Ort±Ss)	126.50±29.97	127.00±42.06	118.23±40.92	0.809*
Ferritin(ug/L) [median (min-maks)]	223 (71-422)	346 (50-797.3)	221 (92-1360)	0.870**
PTH(ng/L) [median (min-maks)]	218 (28-1017)	561 (106-2069)	828 (50-3206)	0.034**
Beyaz küre sayısı (10/μL) (Ort±Ss)	7.36±2.49	6.97±2.01	6.74±2.34	0.822*
Nötrofil sayısı (10/μL) (Ort±Ss)	3.64±1.23	3.79±1.73	3.54±1.45	0.913*
Lenfosit sayısı (10/μL) (Ort±Ss)	2.77±1.33	2.46±0.60	2.23±0.98	0.446*
Hemoglobin(g/dL) (Ort±Ss)	8.97±1.98	9.27±0.81	8.65±1.69	0.597*
Trombosit sayısı (10 /μL) (Ort±Ss)	300.75±122.64	256.54±71.06	287.64±105.02	0.600*

CRP(mg/L) (Ort±Ss)	1.98±1.48	1.67±1.39	1.97±1.55	0.854*
Üre(mg/dL) (Ort±Ss)	112.50±25.61	112.18±44.78	127.35±39.37	0.515*
Kreatinin(mg/dL) (Ort±Ss)	7.12±3.16	6.33±1.83	8.33±3.07	0.181*
Albümin(g/L) (Ort±Ss)	31.25±6.43	32.45±4.20	30.60±7.85	0.772*
ALP (U/L) [median (min-maks)]	130.5 (58-294)	303 (153-710)	306 (79-905)	0.012**
Kalsiyum(mg/dL) (Ort±Ss)	8.81±1.30	9.03±1.00	9.22±0.63	0.574*
Fosfor(mg/dL) (Ort±Ss)	4.45±1.47	4.61±1.35	4.94±1.22	0.643*
CaXP (Ort±Ss)	40.27±16.64	41.90±12.73	45.59±11.87	0.598*
* Tek Yönlü Varyans Analizi (Post hoc:Bonferroni)				
** Kruskal Wallis Testi (Post hoc:Mann Whitney U Testi)				
ALP: Alkalen Fosfataz, APD: Aletli Periton Diyalizi, CaXP: Kalsiyum fosfor çarpımı , CRP: C_Reaktif Protein, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, PD: Periton Diyalizi, PTH: Parathormon SAPD: Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi,				

Hasta grubunun sağ KİMK değerlerinin 36 aydan fazla periton diyalizi uygulananlarda (0.64±0.09), 0-12 ay (0.50±0.03) ve 12-36 ay uygulananlara göre (0.56±0.05) anlamlı şekilde yüksek düzeylerde olduğu (sırasıyla p=0.001 ve p=0.043), bununla birlikte KİMK ortalaması değerlerinin, 36 aydan fazla periton diyalizi uygulananlarda (0.61±0.06), 0-12 ay uygulananlara göre (0.52±0.03) anlamlı şekilde yüksek düzeylerde olduğu tespit edildi

(p=0.002). Hasta grubunun S100A12 değerleri ile PD süresi arasında göre anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.734) (Tablo 34).

Tablo 34. Hasta grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametrelerinin periton diyaliz süresi ile karşılaştırılması

	0-12 ay %22.2(n=8)	12-36 ay %30.5 (n=11)	>36 ay %47.2 (n=17)	P
Sağ KİMK (mm) (Ort±Ss)	0.50±0.03	0.56±0.05	0.64±0.09	0.001*
Sol KİMK (mm) (Ort±Ss)	0.53±0.05	0.57±0.09	0.60±0.06	0.091*
KİMK Ortalaması (mm)(Ort±Ss)	0.52±0.03	0.56±0.06	0.61±0.06	0.002*
S100A12(pg/mL) (Ort±Ss)	535.21±216.87	549.96±143.14	586.82±158.13	0.734*
* Tek Yönlü Varyans analizi (Post hoc:Bonferroni)				
APD: Aletli Periton Diyalizi, KİMK: Karotis İntima Media Kalınlığı, PD: Periton Diyalizi, S100A12: Plazma S100A12 Protein Düzeyi,SAPD : Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi				

RRF (Rezidü Renal Fonksiyonu) Varlığına Göre Karşılaştırmalar

Hasta grubunun laboratuvar parametreleri ile RRF (rezidü renal fonksiyonu) arasında anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p>0.05) (Tablo 35).

Tablo 35. Hasta grubunun laboratuvar parametrelerinin rezidü renal fonksiyon durumu ile karşılaştırılması

	RRF yok (n=22)	RRF var (n=14)	P
Trigliserid(mg/dL) (Ort±Ss)	185.04±80.14	211.42±84.59	0.353*
Total kolesterol(mg/dL) (Ort±Ss)	193.13±56.90	188.00±42.67	0.774*
HDL (mg/dL) (Ort±Ss)	44.09±10.98	41.64±9.64	0.500*
LDL(mg/dL) (Ort±Ss)	122.45±41.29	123.21±34.66	0.955*
Ferritin(ug/L) [median (min-maks)]	214 (50-1360)	271.5 (71-797.3)	0.619**
PTH(ng/L) [median (min-maks)]	647 (28-1500)	552.5 (82-3206)	0.575**
Beyaz küre sayısı (10/μL) (Ort±Ss)	6.81±2.10	7.18±2.47	0.632*
Nötrofil sayısı (10/μL) (Ort±Ss)	3.60±1.48	3.70±1.48	0.859*
Lenfosit sayısı (10/μL) (Ort±Ss)	2.30±0.81	2.61±1.20	0.356*
Hemoglobin(g/dL) (Ort±Ss)	9.10±1.69	8.62±1.25	0.366*
Trombosit sayısı (10/μL) (Ort±Ss)	271.81±100.39	295.57±98.55	0.491*
CRP(mg/L) (Ort±Ss)	2.09±1.39	1.55±1.54	0.281*
Üre(mg/dL) (Ort±Ss)	125.45±42.23	109.92±30.32	0.242*
Kreatinin(mg/dL) (Ort±Ss)	7.69±3.27	7.08±2.05	0.541*

Albümin(g/L) (Ort±Ss)	30.73±7.81	32.21±3.68	0.514*
ALP (U/L) [median (min-maks)]	200 (58-585)	344.5 (107-905)	0.102**
Kalsiyum(mg/dL) (Ort±Ss)	9.13±0.80	8.98±1.09	0.638*
Fosfor(mg/dL) (Ort±Ss)	4.83±1.27	4.57±1.37	0.570*
CaXP (Ort±Ss)	44.32±12.28	41.64±14.58	0.557*
* Student's T Testi ** Mann Whitney U Testi			
ALP: Alkalen Fosfataz, CaXP: Kalsiyum fosfor çarpımı , CRP: C_Reaktif Protein, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, PTH: Parathormon, RRF: Rezidü Renal Fonksiyon			

Hasta grubunun sol KİMK değerleri (0.60±0.06) rezidü renal fonksiyonu olanlarda, rezidü renal fonksiyonu olmayanlara göre (0.55±0.08) anlamlı şekilde yüksek saptandı. Sağ KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 parametreleri ile RRF (rezidü renal fonksiyonu) arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.(p>0.05) (Tablo 36).

Tablo 36. Hasta grubunun sağ karotis intima media kalınlığı, sol karotis intima media kalınlığı ve karotis intima media kalınlığı ortalaması parametrelerinin rezidü renal fonksiyon ile karşılaştırılması

	RRF yok (n=22)	RRF var (n=14)	P
Sağ KİMK (mm)Ort±Ss)	0.59±0.10	0.58±0.07	0.726*
Sol KİMK (mm))(Ort±Ss)	0.55±0.08	0.60±0.06	0.049*
KİMK Ortalaması(mm) (Ort±Ss)	0.56±0.07	0.59±0.06	0.309*

S100A12(pg/mL) (Ort±Ss)	548.82±196.45	588.08±99.29	0.494*
* Student's T Testi			
KİMK: Karotis İntima Media Kalınlığı, RRF: Rezidü Renal Fonksiyon, S100A12: Plazma S100A12 Protein Düzeyi			

ROC(Receiver Operating Characteristic) Analizi

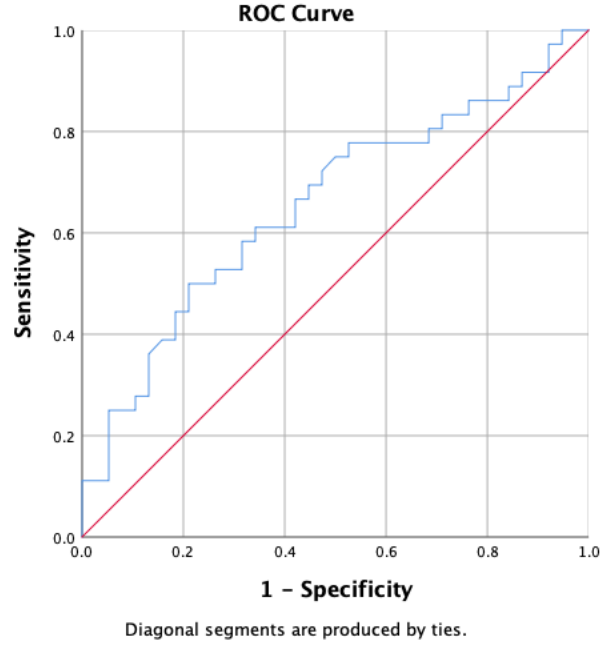
Hipertansiyonu olan çocuklarda S100A12 için kesim değeri (cut-off) ≥ 538.1 olarak saptandı ve sensitivite %61.1, spesifite %65.8, PPD %62.9, NPD %64.1, ROC eğrisi altındaki alan $\pm$ standart hata (AUC $\pm$ SE) = 0.656 $\pm$ 0.064 (p=0.021) olarak bulundu (Tablo 37).

Tablo 37. Hipertansiyonu olan çocuklarda S100A12 için cut-off değeri ve ROC analizi sonuçları

		<i>Diagnostik test</i>				<i>ROC Eğrisi</i>		<i>p</i>
	<i>Kesim değeri</i>	<i>Sensitivite</i>	<i>Spesifite</i>	<i>PPD</i>	<i>NPD</i>	<i>EAA</i>	<i>%95 GA</i>	
S100A12 (pg/mL)	≥ 538.1	61.1	65.8	62.9	64.1	0.656	0.531-0.782	0.021 **

* PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer, EAA: Eğri altındaki alan, GA: Güven aralığı.

** ROC Eğrisi Analizi



Şekil 8.Hipertansiyonu olan çocuklarda S100A12 için ROC eğrisi

S100A12 Cut-off Değerine Göre Karşılaştırmalar

Hasta grubunun laboratuvar parametreleri S100A12 cut-off değerine göre farklılık göstermedi. ($p>0.05$) (Tablo 38).

Tablo 38. Hasta grubunun laboratuvar parametrelerinin S100A12 cut-off değeri ile karşılaştırılması

	S100A12(pg/mL) < 538.1 (n=14)	S100A12(pg/mL) ≥ 538.1 (n=22)	P
Trigliserid(mg/dL) (Ort±Ss)	185.85±84.42	201.31±81.41	0.588*
Total kolesterol(mg/dL) (Ort±Ss)	194.21±50.78	189.18±52.62	0.779*
HDL (mg/dL) (Ort±Ss)	44.35±12.23	42.36±9.29	0.583*

LDL(mg/dL) (Ort±Ss)	120.50±34.54	124.18±41.29	0.783*
Ferritin(ug/L) [median (min-maks)]	230.5 (50-432)	237.5 (71-1360)	0.553**
PTH(ng/L) [median (min-maks)]	628 (28-1941)	497.5 (50-3206)	0.511**
Beyaz küre sayısı (10/μL) (Ort±Ss)	6.79±2.10	7.05±2.35	0.735*
Nötrofil sayısı (10/μL) (Ort±Ss)	3.69±1.46	3.61±1.50	0.877*
Lenfosit sayısı (10/μL) (Ort±Ss)	2.27±0.89	2.52±1.03	0.460*
Hemoglobin(g/dL) (Ort±Ss)	8.87±1.63	8.94±1.51	0.890*
Trombosit sayısı (10/μL) (Ort±Ss)	286.64±107.12	277.50±95.82	0.791*
CRP(mg/L) (Ort±Ss)	1.68±1.12	2.0±1.64	0.510*
Üre(mg/dL) (Ort±Ss)	124.14±38.72	116.40±38.71	0.561*
Kreatinin(mg/dL) (Ort±Ss)	8.53±3.32	6.77±2.32	0.069*
Albümin(g/L) (Ort±Ss)	31.22±8.35	31.36±5.20	0.953*
ALP (U/L) [median (min-maks)]	229 (79-525)	270.5 (58-905)	0.737**
Kalsiyum(mg/dL) (Ort±Ss)	8.83±0.66	9.23±1.03	0.211*
Fosfor(mg/dL) (Ort±Ss)	4.77±1.15	4.70±1.40	0.878*
CaXP (Ort±Ss)	42.47±11.09	43.80±14.44	0.772*

* Student's T Testi
** Mann Whitney U Testi
ALP: Alkalen Fosfataz, CaXP: Kalsiyum fosfor çarpımı , CRP: C_Reaktif Protein, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, PTH: Parathormon , S100A12: Plazma S100A12 Protein Düzeyi

Hasta grubunun sağ KİMK, sol KİMK ve KİMK ortalama parametreleri ile S100A12 cut-off değeri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. ($p>0.05$) (Tablo 39).

Tablo 39. Hasta grubunun sağ karotis intima media kalınlığı, sol karotis intima media kalınlığı ve karotis intima media kalınlığı ortalaması parametreleri ile S100A12 cut-off değeri karşılaştırılması

	S100A12 (pg/mL) < 538.1 (n=14)	S100A12(pg/mL) ≥ 538.1 (n=22)	P
Sağ KİMK (mm)Ort±Ss)	0.60±0.12	0.57±0.06	0.287*
Sol KİMK (mm)Ort±Ss)	0.56±0.04	0.58±0.09	0.364*
KİMK Ortalaması (mm)(Ort±Ss)	0.57±0.06	0.58±0.07	0.867*
* Student's T Testi			
KİMK: Karotis_İntima Media Kalınlığı, S100A12: Plazma S100A12 Protein Düzeyi			

KORELASYON

Hasta grubunun

Sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması değerleri ile HDL kolesterol arasında **aynı yönlü, orta derecede kuvvetli anlamlı bir korelasyon** tespit edildi ($r=0.556$, $p<0.001$, $r=0.409$, $p=0.013$ ve $r=0.590$, $p<0.001$).

Sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması değerleri ile PTH düzeyleri arasında **aynı yönlü orta derecede kuvvetli anlamlı bir korelasyon** tespit edildi ($r=0.483$, $p=0.003$, $r=0.425$, $p=0.013$ ve $r=0.546$, $p=0.001$).

Diğer laboratuvar parametreleri ile anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 40).

Tablo 40.Hasta grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 değerleri ile laboratuvar parametrelerinin korelasyonu

		Sağ KİMK	Sol KİMK	KİMK Ortalaması (mm)	S100A12 (pg/mL)
Trigliserid(mg/dL)	r	-.135	.174	-.006	.112
	p	.433	.310	.973	.515
	N	36	36	35	36
Total kolesterol(mg/dL)	r	.083	.245	.208	-.036
	p	.630	.149	.230	.834
	N	36	36	35	36
HDL kolesterol(mg/dL)	r	0.556*	0.409*	0.590*	.016
	p	<0.001	0.013	<0.001	.926
	N	36	36	35	36
LDL kolesterol(mg/dL)	r	-.025	.226	.134	.021
	p	.885	.185	.444	.904
	N	36	36	35	36
Ferritin(ug/L)	r	.151	.297	.242	.229
	p	.378	.079	.161	.179
	N	36	36	35	36
PTH(ng/L)	r	0.483*	0.425*	0.546*	.020
	p	0.003	0.010	0.001	.910
	N	36	36	35	36
Beyaz küre sayısı (10/ μ L) (Ort $\pm$ Ss)	r	-.007	-.281	-.288	.164
	p	.970	.097	.093	.340
	N	36	36	35	36
	r	.057	-.351*	-.282	.135

Nötrofil sayısı (10/μL) (Ort$\pm$Ss)	p	.740	.036	.100	.431
	N	36	36	35	36
Lenfosit sayısı(10/μL) (Ort$\pm$Ss)	r	-.098	-.070	-.132	-.012
	p	.568	.687	.449	.944
	N	36	36	35	36
Hemoglobin(g/dL)	r	-.009	.010	-.117	.110
	p	.958	.952	.503	.525
	N	36	36	35	36
Trombosit sayısı (10/μL)	r	.013	-.121	-.136	-.028
	p	.939	.481	.437	.871
	N	36	36	35	36
CRP(mg/L)	r	-.099	-.220	-.160	.327
	p	.564	.198	.358	.051
	N	36	36	35	36
Üre(mg/dL)	r	.083	-.036	.043	-.146
	p	.630	.835	.808	.396
	N	36	36	35	36
Kreatinin(m g/dL) (Ort$\pm$Ss)	r	.182	.096	.159	-.187
	p	.289	.577	.363	.276
	N	36	36	35	36
Albümin(g/L)	r	-.303	.190	.173	.036
	p	.072	.267	.320	.834
	N	36	36	35	36
ALP(U/L)	r	.223	.309	.326	.108
	p	.191	.067	.056	.529
	N	36	36	35	36
Kalsiyum(mg /dL)	r	.169	.197	.236	.136
	p	.325	.250	.172	.431
	N	36	36	35	36
Fosfor(mg/d L)	r	.105	.003	.079	-.029
	p	.541	.984	.651	.866
	N	36	36	35	36
CaXP	r	.131	.045	.124	.040
	p	.446	.794	.478	.817
	N	36	36	35	36
* Pearson Korelasyon testi					
ALP: Alkalen Fosfataz, CaXP: Kalsiyum fosfor çarpanı , CRP: C_Reaktif Protein,					

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein,
PTH: Parathormon, S100A12: Plazma S100A12 Protein Düzeyi

Kontrol grubunda

Kontrol grubunun sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 değerleri ile laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı($p>0.05$) (Tablo 41).

Tablo 41. Kontrol grubunda sağ KİMK, sol KİMK, KİMK ortalaması ve S100A12 değerleri ile bazı laboratuvar parametrelerinin korelasyonu

		Sağ KİMK	Sol KİMK	KİMK Ortalaması(mm)	S100A12 (pg/mL)
Trigliserid(mg/dL)	r	-.014	.067	.025	-.280
	p	.932	.689	.884	.089
	N	38	38	38	38
Total kolesterol(mg/dL)	r	.045	.222	.141	.034
	p	.789	.180	.399	.839
	N	38	38	38	38
HDL kolesterol(mg/dL)	r	.168	.190	.207	.214
	p	.313	.253	.213	.198
	N	38	38	38	38
LDL kolesterol(mg/dL)	r	.009	.190	.099	-.010
	p	.957	.254	.553	.954
	N	38	38	38	38
Ferritin(ug/L)	r	.069	.328*	.218	-.175
	p	.679	.045	.188	.294
	N	38	38	38	38
PTH(ng/L)	r	-.012	-.004	-.008	-.129
	p	.941	.980	.961	.439
	N	38	38	38	38
	r	.325*	-.001	.227	-.027
	p	.046	.993	.170	.871

Beyaz küre sayısı (10/μL) (Ort$\pm$Ss)	N	38	38	38	38
Nötrofil sayısı (10/μL) (Ort$\pm$Ss)	r	.321*	.049	.251	.014
	p	.049	.772	.128	.935
	N	38	38	38	38
Lenfosit sayısı(10/μL) (Ort$\pm$Ss)	r	.128	-.101	.032	-.138
	p	.444	.548	.847	.409
	N	38	38	38	38
Hemogloblin(g/dL)	r	.115	.109	.138	-.025
	p	.491	.516	.408	.880
	N	38	38	38	38
Trombosit sayısı (10 /μL)	r	.192	.090	.175	-.112
	p	.249	.590	.293	.502
	N	38	38	38	38
CRP(mg/L)	r	.069	.058	.082	-.079
	p	.680	.730	.624	.636
	N	38	38	38	38
Üre(mg/dL)	r	-.004	-.204	-.102	.208
	p	.982	.218	.542	.210
	N	38	38	38	38
Kreatinin(m g/dL)	r	-.064	-.183	-.134	.307
	p	.703	.273	.424	.061
	N	38	38	38	38
Albümin(g/L)	r	.243	-.037	.148	.093
	p	.141	.827	.376	.579
	N	38	38	38	38
ALP(U/L)	r	.125	.284	.231	-.172
	p	.455	.084	.162	.303
	N	38	38	38	38
Kalsiyum(mg /dL)	r	.073	.222	.169	-.216
	p	.665	.180	.312	.192
	N	38	38	38	38
Fosfor(mg/d L)	r	.060	.358*	.224	-.157
	p	.722	.027	.177	.345

	N	38	38	38	38
CaXP	r	.073	.383*	.246	-.188
	p	.664	.018	.136	.259
	N	38	38	38	38
* Pearson Korelasyon testi					
ALP: Alkalen Fosfataz, CaXP: Kalsiyum fosfor çarpanı ,KİMK: Karotis İntima Media Kalınlığı CRP: C_Reaktif Protein, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, PTH: Parathormon, S100A12: Plazma S100A12 Protein Düzeyi					

Hasta grubunun S100A12 değerleri ile sol KİMK, sağ KİMK ve KİMK ortalaması değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0.847, p=0.381 ve p=0.611) (Tablo 42).

Tablo 42. Hasta grubunun S100A12 değerlerinin sol KİMK, sağ KİMK ve KİMK ortalaması değerleri ile korelasyonu

		S100A12(pg/mL)	Sağ KİMK	Sol KİMK
Sağ KİMK (mm)	r	-0.033		
	p	0.847		
	N	36		
Sol KİMK (mm)	r	0.151	0.410*	
	p	0.381	0.013	
	N	36	36	
KİMK Ortalaması (mm)(Ort± Ss)	r	0.089	0.881*	0.872*
	p	0.611	<0.001	<0.001
	N	35	35	35
* Pearson Korelasyon testi				
KİMK: Karotis İntima Media Kalınlığı, S100A12: Plazma S100A12 Protein Düzeyi				

7. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı olan çocuk ve erişkinlerde kardiyovasküler hastalıklar morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden olup, bu hastalıklara bağlı mortalite riskinin sağlıklı çocuklardan 100 kat fazla olduğu gösterilmiştir(103) Hem erişkin hem de çocuk hastalarda KVS hastalıkları için erken göstergeler ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Kardiyovasküler hastalıkların çoğu ateroskleroz zemininde geliştiğinden(104) çocukluk döneminde başlayarak yavaş yavaş ilerleyen aterosklerozun risk faktörlerinin organ tutulumu olmadan, erkenden tanınması ve gerekli önlemlerin alınması komplikasyonların engellenmesi ve yaşam kalitesi ile süresinin artırılması bakımından oldukça önemlidir. Çalışmamızda bu bilgiler doğrultusunda kronik PD hastalarında ateroskleroz belirteçlerini ve bu belirteçlere etki eden faktörleri saptamayı amaçladık.

Yetişkin periton diyalizi (PD) ve hemodiyaliz (HD) hastalarında inflamasyon biyobelirteçleri ve yüksek S100A12 düzeyi ile artmış karotis intima media kalınlığının (KİMK) ateroskleroz ile ilişkili olduğu yönünde çalışmalar(17, 18) olmakla birlikte saptayabildiğimiz kadarıyla çalışmamız, çocukluk yaş grubu kronik PD hastalarında plazma S100A12 düzeyi ve KİMK ile ateroskleroz arasındaki ilişkileri değerlendiren ilk çalışmadır. Yetişkin kronik HD ve PD hastalarında, S100A12'nin plazma düzeyleri sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında hem yüksek olarak saptanmış hem de KVH'a bağlı mortalite ile de ilişkili olduğu görülmüştür(17).

Erişkinlerde böbrek yetersizliğinin ve diyaliz tedavisinin ateroskleroza etkileri ayrıntılı olarak incelenmiş, karotis arterlerindeki intima media kalınlığındaki artış aterosklerozun önemli bir göstergesi olarak görülmüştür(17, 75, 105, 106). Yine erişkin HD hastalarında ateroskleroz ilişkili KVH'a bağlı mortaliteyi değerlendirmek için S100A12 düzeyi ve aterosklerozun öngörücüsü olarak KİMK incelenmiş, S100A12 düzeyi ve yaşın KİMK'nın ana

belirleyicisi olduğu bulunmuştur(17, 18). Ancak, Briese ve ark. sağlıklı kontrol grubu ve SDBY gelişmiş 40 genç erişkinde yaptıkları çalışmada KİMK ölçümünü gruplarda benzer bulmuşlardır(107). Çalışmamızda sağ KİMK ve sol KİMK değerleri hastalarda sağlıklı kontrollerden anlamlı şekilde yüksek görüldü ($p<0.001$, $p<0.001$). Çalışmamızda da daha önce yapılan bazı çalışmaları destekler şekilde farklı damarlardaki İMK'nın farklı şekilde etkilendiği görülmüş, bu nedenle tüm arterlerin ateroskleroz risk faktörlerinden eşit şekilde ve eşit derecede etkilenmediği şeklinde yorumlanmıştır(108, 109).

Yüksek AGE seviyeleri SDBY'li hastalarda aterosklerotik hastalıklar için güçlü risk faktörlerinden biri olarak görülmüş ve mortalite ile ilişkilendirilmiş(110-112) olmakla birlikte, KBH'ı olan hastalarda yapılan bazı çalışmalarda AGE ile karotis aterosklerozu arasında bu ilişki saptanmamış(113) fakat AGE ile mortalite arasında bir ilişki bildirilmiştir(114). Saptanan bu farklı sonuçlar AGE'lerin klinik durumlara etkisinin karmaşık olduğunu göstermektedir. Çünkü bu bileşiklerin plazma konsantrasyonu ile ilişkili risk faktörleri(115, 116) ateroskleroz ve onun oluşturduğu klinik sonuçları etkilemektedir. Bir EN-RAGE molekülü olan S100A12 seviyesi ile inflamatuvar belirteçler ve HD hastalarındaki KVH prevalansı arasında güçlü bir ilişkili görülmüştür(15, 17, 117). Periton diyalizi hastalarında ve sağlıklı kontrol grubunda yapılan bir çalışmada, S100A12'nin hastalarda yüksek olduğu görülmüş ve artmış KİMK ile S100A12 düzeyi arasında ilişki olduğu saptanmıştır(16). Yine kronik böbrek hastalığı olanlarda yapılan başka bir çalışmada sRAGE ile KİMK arasında bir ilişki saptanırken(118), hemodiyaliz hastalarında S100A12 ile KİMK arasında ilişki olduğu gösterilmiştir(12). Yetişkin PD hastalarında da yapılan çalışmalarda bir EN-RAGE molekülü olan S100A12 düzeyindeki yükselme artmış KİMK ile ilişkilendirildiğinden(16), yüksek EN-RAGE seviyelerinin, hızlanmış ateroskleroz için önemli bir gösterge olabileceği ileri sürülmüştür(17).

Hem üremi hem de PD hastalarında kullanılan yüksek glikozlu PD sıvılarına maruz kalmanın, AGE oluşumunu ve birikmesini arttırarak, vasküler skleroz ile bağlantılı RAGE'nin ve S100A12'nin up-regülasyona neden olduğu bazı çalışmalarla gösterilmiştir(16, 18, 119-121).

Periton diyalizi yapan yetişkin hastalarda yapılan çalışmalarda sRAGE KVH ile negatif olarak ilişkiliyken(16, 122), S100A12 düzeyi (EN-RAGE) KVH olan PD hastalarında yüksek görülmekle birlikte, aralarında anlamlı bir ilişkinin gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur(15). Çalışmamız da bunu destekler şekilde hasta grubunda KİMK ve S100A12 düzeyi anlamlı düzeyde yüksek görülürken ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.024$), hasta ve kontrol grubunda laboratuvar parametreleri ve KİMK değerleri S100A12'nin düzeyi ve S100A12'nin cut-off değeri bakımından anlamlı bir fark göstermedi($p=0.287$, $p=0.364$, $p=0.867$ ve $p=0.847$, $p=0.381$, $p=0.611$).

Kronik periton diyalizi olan 36 hastadan (20 kız, 16 erkek) ve kontrol grubu olarak 22 kız ve 16 erkek çocuk olmak üzere toplam 38 sağlıklı çocuktan oluşmakta olan çalışmamızda gruplar arasında yaş (ay cinsinden) ve cinsiyet açısından farklılık görülmezken ($p=0.579$ ve $p=0.839$), hasta grubunda patolojik kilo sds, boy sds ve VKİ sds düzeylerine sahip olma oranları anlamlı şekilde yüksekti($p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$). Çocukluk yaş grubunda kronik hastalıkların özellikle de kronik böbrek yetersizliğinin ciddi büyüme gelişme geriliğine neden olduğu bilinmektedir(123, 124). Çalışmamızın bu sonucu literatürdeki yayınlar ile benzerdir.

Yaş, yaşam kalitesi ve mortalite riskini etkileyen önemli bir etkidir(125). Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda yaştaki bir yıllık artış mortalite riskini %5 arttırmaktadır(126). Hemodiyaliz yapılan yetişkin hastalarda yapılan çalışmalarda KVH nedeniyle ölüm diyalize girme süresi ve yaşı ilerlemesi ile artış göstermiş göstermiş olup en fazla 45 yaş ve üzeri grupta tespit edilmiştir(126).

Çalışmamızda hasta grubunda patolojik boy, kilo ve VKİ düzeylerine sahip olanların oranı anlamlı şekilde yüksek bulunurken, kilo sds, boy sds ve VKİ sds'lerine göre laboratuvar

parametreleri, KİMK ve S100A12 düzeyleri ile yapılan karşılaştırmalarda anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). Ayrıca hem cinsiyete göre hem de hastalardaki yaş gruplarına göre (10 yaşından küçük ve 10 yaşından büyük) KİMK ve S100A12 düzeylerinin (sırasıyla $p= 0.180$, $p= 0.771$, $p= 0.410$, $p= 0.913$, $p= 0.120$, $p= 0.232$, $p= 0.919$, $p=0.536$) anlamlı bir fark oluşturmadığı görüldü. Bu sonucun çalışmamızda diyaliz sürelerinin çok uzun olmaması ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Hastalarımızın kronik böbrek yetmezliği etyolojisi değerlendirildiğinde %33.3'ünde glomerüler hastalıklar, %22.2'sinde ürolojik anomaliler, %13.9'unda kistik böbrek hastalıkları ve %11.1'inde herediter hastalıklar olduğu görüldü. Hasta grubunda KİMK ve S100A12 düzeyi SDBY etyolojilerine göre karşılaştırıldığında; sol KİMK kistik böbrek hastalığına bağlı SDBY olanlarda nedeni bilinmeyenlere göre anlamlı şekilde düşük görülürken ($p=0.010$), S100A12 düzeylerinde SDBY etyolojisine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi($p= 0.173$). Sadece sol KİMK ile anlamlı fark tespit edilmesi ise kan damarlarının risk faktörlerine farklı cevap verdiğini desteklemiş olmakla beraber, etyolojik olarak kistik böbrek hastalığı nedenli SDBY'nde böyle bir farkın görülmesinin rastlantısal mı yoksa nedensel mi olduğunu açıklığa kavuşturmak için farklı çalışmalara ihtiyaç vardır. Literatürde 1990 ile 1996 yılları arasında kardiyovasküler hastalık nedeniyle ölen 311 SDBY 'li çocuk ve genç erişkin hastada yapılan bir çalışmada cinsiyet ve SDBY etyolojisine göre yapılan karşılaştırmalarda cinsiyet ve SDBY'nin etyolojisi kardiyovasküler mortalite ile ilişkilendirilmemiştir(20).

Anemi SDBY'li hastalarda kalp atım hızı, atım volümü artışı ve kalp debisinde artış ile sonuçlanan hemodinamik sorunlara neden olur(127) Bu nedenlerle aneminin KVH riski oluşturabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda hasta grubunun hemoglobin değerleri anlamlı düzeyde düşük saptanmakla birlikte ($p<0.001$), hemoglobin değerlerine göre KİMK'nda anlamlı farklılık olmadığı görüldü($p=0,958$, $p=0,952$, $p=0,503$). Ayrıca anemi tedavisi şekli (sadece oral demir, sadece eritropoetin veya oral demirle birlikte eritropoetin kombine tedavi)

ile KİMK ve S100A12 düzeyi ile yapılan karşılaştırmalarda fark saptanmadı($p=0.484$, $p=0.683$, $p=0.466$ ve $p=0.345$). Periton diyalizi yapan erişkin hastalarda KİMK ile aneminin ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar olmakla beraber(5) çocuklarda yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanmadı.

Ateroskleroz inflamatuvar bir etiyolojiye sahiptir. Aterosklerozlu hastalarda artmış CRP düzeyinin kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede kullanılabilecek bir biyobelirteç olduğu ayrıca damarlara doğrudan proaterojenik etkileriyle de aterosklerozun aktif bir aracısı olabileceği ileri sürülmüştür(128, 129). Plazma EN-RAGE ve inflamasyon belirteçlerinden CRP(16) ve beyaz küre sayısı(12) ile ilişkili olduğu literatürde gösterilmiş olup daha yüksek plazma EN-RAGE seviyelerinin güçlü inflamatuvar yanıt ve ciddi ateroskleroza bağlı yaygın vasküler hasar ile ilişkili olabileceği de ifade edilmiştir(12). Ayrıca ateroskleroz patogeneğinde RAGE sinyalinin önemli rolü olduğu(12, 130) plazma S100A12 düzeyinin hücre adhezyon moleküllerini uyardığı ve damar duvarlarına makrofaj infiltrasyonunu destekleyen ligand olarak RAGE 'yi aktive ettiği ileri sürülmüştür. Bu nedenle, artan S100A12 seviyelerinin inflamasyonu indüklemesi nedeniyle hızlanmış aterosklerozun bir göstergesi olabileceği düşünülmüştür(14, 17) Hemodiyaliz hastalarında S100A12 düzeyi ile karotis intima media kalınlığı(12) inflamatuvar mediatörlerin varlığı durumunda daha yüksek bulunmuş, KVH'ların daha kötü klinik belirtiler(17)ve daha yüksek oranda mortaliteye neden olduğu saptanmıştır(131). Periton diyalizi yapan SDBY'li yetişkin bireylerde yapılan bir çalışmada, hasta grubunda inflamatuvar göstergelerden CRP ve interlekin-6 seviyeleri yüksek saptanmış ve kardiyovasküler mortaliteyle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür(132, 133). Diğer taraftan periton diyalizi yapan SDBY'li hastalarda yapılan bazı çalışmalarda CRP gibi inflamatuvar parametrelerin KİMK ile ilişkili olduğu gösterilememiştir(134). Bizim verilerimizde de son çalışmadakine benzer şekilde inflamasyon parametrelerinden CRP ve beyaz küre sayısı ile S100A12 ve KİMK

arasında ilişkili saptanmadı ($p=0.564$, $p=0.198$, $p=0.358$, $p=0.51$ ve $p=0.097$, $p=0.097$, $p=0.093$, $p=0.340$).

Diyaliz yapan çocuk hastalarda aterosklerozun risk faktörleri ile ilgili çok az sayıda çalışma mevcuttur. Bunlardan birinde Litwin ve ark. diyaliz öncesi, diyaliz yapan ve böbrek transplantasyonu yapılmış çocuklarda vasküler yapı ve fonksiyonlarını incelemiş ve en belirgin değişikliklerin diyaliz yapan çocuklarda olduğunu görmüştür. Çalışmada, vasküler değişikliklerin diyaliz öncesi dönemde daha çok hipertansiyon ve lipid metabolizma bozuklukları gibi uzun zamandan beri bilinen risk faktörleri ile, diyaliz başlanmış ve/veya böbrek nakli yapılmış çocuklarda ise hiperfosfatemi, kalsiyum içeren ilaçların kullanım dozu ve hiperparatiroidi gibi risk faktörleri ile daha çok ilişkili olduğu görülmüştür(135). Yine SDBY olan çocuklarda yapılmış çalışmalarda KİMK düzeyi ile albümin düzeyi(134, 135), kalsiyum fosfor çarpanı(20, 134), PTH düzeyi(20, 136) ve kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı ilaç(107, 137) alımının önemli risk faktörleri olduğu saptanmıştır. Blok ve arkadaşlarının SDBY olan olgularda yaptığı bir çalışmada fosfor düzeylerinin kardiyovasküler sistem hastalıklarına bağlı mortaliteyle ilişkili olduğunu saptamıştır(138). Çocuk ve genç erişkin 34 hastada yapılan bir çalışmada hasta grubunda serum trigliserit, lipoprotein a, alkalen fosfataz (ALP), homosistein, fosfor ve kalsiyum fosfor çarpanı düzeyleri yüksek saptanırken, hemogloblin, serum total protein, albümin ve kalsiyum düzeyleri anlamlı derecede düşük saptanmış ve bu durumlar ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur(139). Yetişkinlerde hemodiyaliz yapılan 112 hastayı içeren bir çalışmada; yaş, hipertansiyon, dislipidemi, lipoprotein-a ve parathormonun KİMK ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olduğu saptanmıştır(136). Literatürde SDBY nedeniyle diyaliz yapılan hastalarda fosfor bağlayıcı ilaçların ve kalsitriolün kümülatif dozunun artmış KİMK ile ilişkili olduğu görülmüştür(140). Çocukluk çağında başlayan farklı evrelerde kronik böbrek hastalığı olan 10 ila 20 yaş arasındaki hastalarda yapılan çalışmada KİMK yüksek ölçülmüş, KİMK artışı ortalama serum kalsiyum fosfor çarpanı, kalsiyum bazlı fosfor bağlayıcıların ve kalsitriolün

kümülatif dozu ile ilişkili bulunmuştur(141). Hatta koroner arter kalsifikasyonunun OFB ilaçlar yerine sevelamer kullanımı ile büyük oranda azaltılabileceğine dair yayınlar mevcuttur(142). Parathormon düzeyinin yüksek olmasının ateroskleroz ve KİMK ile ilişkili olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiş olsa da(136), tek başına PTH yüksekliğinin aterosklerozun belirleyicisi olmadığını(143), aksine düşük PTH düzeyi ile aterosklerozun ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur(144).

Çalışmamızda hasta grubunda üre, kreatinin, PTH ve ALP değerleri anlamlı şekilde yüksek($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p=0.043$), albümin düzeyinin ise düşük olduğu saptandı($p<0.001$). Kalsiyum fosfor çarpanı hasta grubunda düşük görülmekle birlikte, aralarındaki farkın anlamlı olmadığı saptandı($p=0.398$). Çalışmamızda artmış KİMK ile PTH arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki saptanırken($p=0.003$), diğer laboratuvar parametreleri ile anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Ayrıca sadece kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı ilaç alanlar, herhangi bir fosfor bağlayıcı ilaç tedavisi almayan ve sevelamer ile kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı ilaç kombine tedavisi alanlarla KİMK ve S100A12 düzeyi arasında yapılan karşılaştırmalarda anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.197$, $p=0.156$, $p=0.061$, $p=0.302$)

Periton diyalizi hastalarında düşük albümin düzeylerinin inflamasyon ile ilişkili olduğuna ve aterosklerozun bu inflamatuvar sürece bağlı geliştiğini gösteren kanıtlar mevcuttur(145, 146). Hipoalbümineminin diyaliz hastalarında ateroskleroz için risk faktörü olabileceğini gösteren çalışmalar vardır(147). Periton diyalizi yapan 20 yetişkin hasta ve 20 sağlıklı bireyde yapılan çalışmada hastalarda KİMK artışı, düşük serum albümin düzeyi ile ilişkili bulunmuştur(148). Çalışmamızda elde edilen bulgularda albümin düzeyi hasta grubunda düşük saptanmakla birlikte, düşük albümin düzeyi ile KİMK arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.320$).

Aort ve karotis gibi büyük-orta çaplı arterleri daha çok etkileyen aterosklerozun başlangıç lezyonu olarak bilinen yağlı çizgilenmeler çocukluk döneminde de aortta gösterilmiştir(149, 150). Aterosklerotik hastalıkların klinik belirtileri genelde ileri yaşlarda ortaya çıkarken vasküler değişiklikler çocukluktan itibaren ortaya çıkmaktadır(151). Hiperkolesteroleminin özellikle LDL artışının arteriyel hipertansiyon, inflamasyon veya oksidatif stresle endotelial disfonksiyona katkıda bulunarak artmış ateroskleroz riski oluşturduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(152-154).

Rotterdamın 55 yaşın üzerindeki 8000 vakayı ortalama 2,5 yıl takip ederek yaptığı çalışmasında; ileri yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, yüksek VKİ, total kolesterol yüksekliği, diyabetes mellitus varlığı ve düşük HDL seviyeleri ile KİMK arasında ilişki olduğu saptanmıştır(155). Benzer şekilde SDYB'li çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada artmış KİMK ile LDL yüksekliği arasında ilişki saptanmıştır(107).

Diğer taraftan SDBY nedeniyle diyaliz yapılan 53 çocuk hasta ile sağlıklı kontrol grubunda yapılan, koroner arter kalsifikasyonu kaynaklı kardiyovasküler hastalık varlığı ile predispozan faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada yaş, VKİ, kan basıncı ve LDL kolesterol düzeyleri bakımından gruplar arasında fark saptanmamıştır(156). Bizim çalışmamızda hasta grubunda LDL düzeyleri daha yüksek, HDL düzeyleri ise daha düşük saptandı. Çalışmamızda LDL kolesterol ile KİMK ve S100A12 arasında anlamlı ilişki saptanmazken ($p=0.444$, $p=0.904$), yüksek HDL kolesterolü olan PD hastalarında KİMK riskini anlamlı şekilde yüksek ($p=0.013$) saptamamıza rağmen literatür bilgileri ile tam olarak açıklayamadık.

Kuzey Amerika Pediatrik Transplantasyon Çalışma Grubunun verilerine göre diyalize başlanan böbrek yetmezlikli hastalarda hipertansiyon sıklığı %76 olarak bildirilmiştir(103). Diyaliz hastalarında sadece sodyum kısıtlaması ve yeterli ultrafiltrasyon sağlanması ile hastaların normotansif hale getirilebileceğini gösteren çalışmalar olsa da (157, 158) günlük

pratikte kronik diyaliz tedavisi alan hastaların büyük kısmının antihipertansif ilaç kullanımına rağmen hipertansif kaldığı bilinmektedir(159, 160). Böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz başlanan 15 yaş altı hastalarda, diyalize başlanmasıyla kan basıncında ve antihipertansif tedavi ihtiyacında azalma görülmesine rağmen, %55 olgunun hipertansif kaldığı ve bu nedenle ilaç kullanmaya devam ettiği saptanmıştır(161). Ayrıca aterosklerozun önemli göstergesi olan KİMK ile ortalama kan basıncı değerlerinin SDBY olan çocuklarda ilişkili olduğu gösterilmiştir(107, 139). Son dönem böbrek yetmezliği olan 34 çocuk ve genç erişkin hastada yapılan çalışmada KİMK ile kan basıncı anlamlı şekilde ilişkili görülmüştür(139). Benzer şekilde Saygılı ve ark. SDBY olan 22 çocuk hastada yaptıkları çalışmada da yüksek kan basıncı ile artmış KİMK arasında anlamlı ilişki saptanmıştır(162). Bunlara rağmen artmış KİMK ile yüksek kan basıncının ilişkilendirilemediği çalışmalar da mevcuttur(134).

Çalışmamızda hasta grubunda KİMK ve S100A12 parametreleri kan basıncı evreleri ile karşılaştırıldığında, literatürdeki çalışmalara benzer şekilde KİMK evre 1 ve evre 2 hipertansiyona sahip hastalarda normotansiflere göre anlamlı şekilde yüksek görülürken ($p=0.013$, $p=0.021$), S100A12 ile bir ilişkisinin olmadığı saptandı($p=0.998$). Diğer laboratuvar parametreleri tansiyon evreleri ile karşılaştırıldığında; ferritin düzeyleri evre 2 hipertansif olan hastalarda anlamlı şekilde düşük($p=0.012$), evre 1 hipertansif hastalarda ise anlamlı şekilde yüksek($p=0.011$) bulunurken, diğer parametrelerde anlamlı fark saptanmadı. Antihipertansif ilaç tedavisi alan hastaların laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında; Albümin düzeylerinin iki antihipertansif ilaç alan hastalarda tek ilaç alanlara göre anlamlı şekilde düşük($p=0.032$) kalsiyum ve kalsiyum fosfor çarpanı düzeyleri üç ve üzeri ilaç kombinasyonu ile antihipertansif tedavi alan hastalarda; iki antihipertansif ilaç alanlardan anlamlı şekilde yüksek görüldü ($p=0.016$ ve $p=0.020$). Literatürde hipoalbuminemi ve ciddi hipertansiyon PD hastalarında etkin diyaliz yetersizliği göstergelerindendir. Bu nedenle saptadığımız sonuçlar literatür verileri ile benzer şekildedir (103).

Aterosklerozun güvenilir bir göstergesi olan KİMK düzeyi ile ilişkili risk faktörlerinin araştırıldığı SDBY hastalarında yapılan çalışmalarında diyaliz süresinin KİMK artışında önemli risk faktörü olduğu bildirilmiştir(20, 107). On iki çocuğun internal iliyak arterlerinden transplantasyon sırasında alınan numuneler histopatolojik olarak incelenmiş, dokuz arterde tunika intimada fibroelastik kalınlaşma, mikrokalsifikasyon ve/veya aterom plakları saptanmış ve damarlarda görülen patolojik değişikliklerin böbrek yetersizliği süresi ile doğru orantılı olduğu bildirilmiştir(163). Bu çalışma, çocukluk çağında SDBY hastalarında ateroskleroz ve vasküler kalsifikasyonun varlığını histopatolojik olarak gösterdiğinden ve bulguların böbrek yetmezlik süresi ile ilişkisi açısından oldukça önemlidir. Diğer taraftan Hollanda'da ortalama 4,5 yıl diyaliz tedavisi alan SDBY olan çocuk ve genç erişkinlerde yapılan çalışmada KİMK değerinde tedavi süresine göre anlamlı bir artış olmadığı görülmüştür(107, 164).

Çalışmamızda periton diyalizi süresi ile laboratuvar parametreleri, KİMK ve S100A12 düzeyi karşılaştırıldığında, sağ KİMK değerleri 36 aydan fazla periton diyalizi uygulananlarda 12-36 ay ve 0-12 ay uygulananlardan ($p=0.001$ ve $p=0.043$), KİMK ortalama değerleri ise 36 aydan fazla periton diyalizi uygulananlarda 0-12 ay uygulananlardan anlamlı olarak yüksek saptanırken ($p=0.002$), S100A12 düzeylerinde PD süresi bakımından farklılık olmadığı görüldü($p= 0.73$). Bu bulgular değerlendirildiğinde genel olarak PD süresi arttıkça KİMK 'nda anlamlı şekilde artış olduğu ve bu nedenle PD ile geçen süre uzadıkça KVH riskinin arttığı saptanmakta fakat tüm damarların aynı şekilde ve oranda etkilenmediği sonucuna varılabilmektedir. Ayrıca PD modaliteleri ile laboratuvar parametreleri, KİMK ve S100A12 ile yapılan karşılaştırmalarda anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p= 0.795$, $p= 0.413$, $p= 0.671$, $p= 0.647$). Bu karşılaştırmalar bildiğimiz kadarıyla çocukluk çağında daha önce başka bir çalışmada değerlendirilmediğinden önem ifade etmektedir.

Hastalar rezidüel renal fonksiyonlar (RRF) açısından değerlendirildiğinde; hasta grubunun laboratuvar parametreleri ile RRF varlığı bakımından yapılan karşılaştırmalarda anlamlı fark görülmezken ($p>0.05$), sol KİMK değerlerinin rezidü renal fonksiyonu olanlarda, rezidü renal fonksiyonu olmayanlardan yüksek olduğu saptandı ($p=0.049$) fakat S100A12 ile anlamlı ilişki saptanmadı. Literatürde S100A12 düzeylerindeki yükselmenin azalmış renal klirensle mi yoksa artmış inflamasyonla mı ilişkili olduğu netlik kazanmamakla birlikte; üremide aktive olan ve proinflamatuvar fonksiyonları olduğu bilinen lökositlerden veya artan S100A12 sentezinden kaynaklanabileceği bazı çalışmalarda ileri sürülmüştür(17, 165-167). Çalışmamızdakine benzer şekilde RRF olan ve olmayan yetişkin hastalarda S100A12 düzeyinin benzer olması(5) renal klirensle değil inflamatuvar sebeplerle ilişkili olabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak; periton diyalizi yapan SDBY olan çocuk hastalarda kardiyovasküler risk faktörleri açısından hasta grubunda sağ, sol KİMK artmış ve S100A12 kan seviyeleri yüksek bulundu. Hipertansiyonu olan tüm diyaliz hastalarında kan basıncı normal olan hastalara göre sol KİMK artmış olarak saptandı. Diyalizde izlem süresi uzamış ve parathormon düzeyi yüksek olan hasta grubunda KİMK ortalama değerlerinin artmış olduğu saptandı. Bu bulgularla PD hastalarında kardiyovasküler sistem risk faktörleri açısından hastaların yakın takip edilmesi gerekmektedir. Etkin diyaliz, parathormon yüksekliğinin sıkı kontrolü ve etkin hipertansiyon tedavisi ile KVS hastalıklarına bağlı morbidite ve mortalitenin önemli oranda önlenileceği kanaatindeyiz.

8. SONUÇLAR

Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş bakımından yapılan karşılaştırmalarda anlamlı bir fark saptanmadı.

Hasta grubunda patolojik boy sds, kilo sds ve VKİ sds düzeylerine sahip olma durumları, anlamlı olarak yüksek ölçüldü.

Hastalar kronik böbrek yetmezliği etyolojisine göre değerlendirildiğinde %33.3'ünde glomerüler hastalıklar, %22.2'sinde ürolojik anomaliler, %13.9'unda kistik böbrek hastalıkları ve %11.1'inde hereditör hastalıklar olduğu görüldü.

Hastaların %47.2'si eritropoetin, %11.1'i sadece oral demir, %37.9'u oral demir ve eritropoetin kombine tedavisi alırken bir hasta (%2.8) anemi tedavisi almıyordu.

Hastaların %22.2'si tek ilaç, %41.7'si iki ilaç, %27.8'i ise üç ve üzeri ilaç kombinasyonu ile antihipertansif tedavi alıyordu.

Sadece OFB ile fosfor bağlayıcı tedavi alanların oranı %72.2, OFB ile birlikte sevelamer alanların oranı ise %19.4, fosfor bağlayıcı tedavi almayanların oranı ise % 8.3 idi.

Hasta grubunda S100A12 düzeyi, sağ KİMK ve sol KİMK anlamlı düzeyde yüksek saptandı .

Hastalarda trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol, üre, kreatinin, ferritin, PTH ve ALP düzeyi kontrol grubuna göre yüksek iken, HDL kolesterol, hemoglobin, albümin ve kalsiyum fosfor çarpanı düşük saptandı.

Hasta grubunda laboratuvar parametreleri, sağ KİMK, sol KİMK ve S100A12 düzeyi hastaların yaşı, ağırlık ve VKİ ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı.

Hasta grubunun trigliserid değerlerinin erkeklerde, HDL kolesterol değerlerinin ise kızlarda anlamlı şekilde yüksek olduğu, sol KİMK ve S100A12 düzeyinin erkeklerde, sağ KİMK'nin ise kızlarda yüksek olmakla birlikte aralarındaki fark anlamlı değildi.

Evre 2 hipertansiyonu olan hastalarda ferritin düzeyleri sağlıklı çocuklara ve evre 1 hipertansiyonu olanlara göre anlamlı şekilde düşük iken, evre 1 hipertansiyonu olanlarda ise ferritin düzeyleri, tansiyonları normal olanlardan, yükselmiş kan basıncı olanlardan ve evre 2 hipertansiyonu olanlardan anlamlı biçimde yüksek saptandı.

Sol KİMK değeri evre 1 ve evre 2 hipertansiyona sahip olan hastalarda, kan basıncı normal olan çocuklara göre anlamlı şekilde yüksek saptandı.

Ürolojik anomaliye sahip olan hastalarda ferritin düzeyleri kistik böbrek hastalığı olanlara ve KBY nedeni bilinmeyen hastalara göre anlamlı şekilde düşük düzeylerde saptandı.

Sol KİMK değerleri, kistik böbrek hastalığına sahip olan hastalarda nedeni bilinmeyen hastalardan anlamlı düzeyde düşük saptandı.

Sadece oral demir ile anemi tedavisi alan hastalarda total kolesterol, LDL kolesterol ve kreatinin düzeyleri anlamlı şekilde yüksek saptanırken, KİMK ve S100A12 parametreleri ile anemi tedavisi alma durumu karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı.

Albümin düzeyleri iki antihipertansif ilaç alanlarda tek antihipertansif ilaç alanlara göre anlamlı şekilde düşük iken, kalsiyum ve kalsiyum fosfor çarpanı düzeyleri

üç ve üzeri ilaç kombinasyonu ile tedavi alan hastalarda iki antihipertansif ilaç alanlara göre anlamlı şekilde yüksek saptandı.

HDL kolesterol düzeyleri OFB ile fosfat bağlayıcı tedavisi alan hastalarda tedavi almayanlara göre anlamlı şekilde düşük iken, lenfosit düzeyleri fosfor bağlayıcı ilaç tedavisi alan tüm hastalarda tedavi almayanlara göre anlamlı şekilde yüksek saptandı.

Hasta grubunun sadece OFB ile fosfat bağlayıcı tedavi alanlarda KİMK ve S100A12 parametreleri, genel olarak tedavi almayan ve OFB ve sevelamer ile kombine tedavi alanlardan düşük olduğu ancak aradaki farkın anlamlı olmadığı görüldü.

Hasta grubunun PD şekli ile laboratuvar parametreleri, KİMK ve S100A12 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı.

Hastalarda HDL kolesterol değerlerinin 36 aydan fazla periton diyalizi uygulananlarda, 0-12 ay uygulananlardan anlamlı şekilde yüksek, PTH ve ALP değerlerinin 12-36 ay ve 36 aydan fazla periton diyalizi uygulananlarda, 0-12 ay PD uygulananlara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu, diğer laboratuvar parametrelerinin PD süresine göre anlamlı bir fark oluşturmadığı saptandı.

Hasta grubunun sağ KİMK ve KİMK ortalama değerleri 36 aydan fazla periton diyalizi yapanlarda 12-36 ay ve 0-12 ay uygulananlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanırken, S100A12 değerleri ile PD süresi arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.

Hasta grubunun laboratuvar parametreleri, KİMK ve S100A12 değerleri ile rezidü renal fonksiyonu (RRF) durumu karşılaştırıldığında Sol KİMK'nın RRF'u olanlarda anlamlı şekilde yüksek olduğu($p=0.049$), ancak diğer parametrelerde anlamlı bir fark olmadığı saptandı.

Hasta grubunun laboratuvar parametreleri ve KİMK değerleri ile S100A12'nin cut-off değerine göre yapılan karşılaştırmada yüksek ve düşük gruplar arasında fark saptanmadı.

KİMK değerleri ile HDL kolesterol arasında aynı yönlü, orta derecede kuvvetli anlamlı korelasyon görüldü.

KİMK değerleri ile PTH arasında aynı yönlü, orta derecede kuvvetli anlamlı korelasyon görüldü.

Hasta grubundaki diğer laboratuvar kan parametreleri ve kontrol grubunun parametreleri ile KİMK değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

9. KAYNAKLAR

Uncategorized References

1. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine, 19e: McGraw-hill New York, NY, USA;; 2015.
2. Christopher G. Clinical evaluation and manifestation of chronic renal failure. Comprehensive clinical nephrology Sec. 2000;14.
3. Park S-H, Stenvinkel P, Lindholm B. Cardiovascular biomarkers in chronic kidney disease. Journal of Renal Nutrition. 2012;22(1):120-7.
4. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? Clinical journal of the American Society of Nephrology. 2008;3(2):505-21.
5. Yayar O, Eser B, Buyukbakkal M, Erdogan B, Ercan Z, Merhametsiz O, et al. Do elevated plasma S100A12 levels predict atherosclerosis in peritoneal dialysis patients? Renal Failure. 2015;37(5):845-50.
6. Leurs P, Lindholm B. The AGE–RAGE pathway and its relation to cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. Archives of Medical Research. 2013;44(8):601-10.
7. Brownlee M, VLASSARA H, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. Annals of internal medicine. 1984;101(4):527-37.
8. Šebeková K, Podracká ě, Blažíček P, Syrová D, Heidland A, Schinzel R. Plasma levels of advanced glycation end products in children with renal disease. Pediatric Nephrology. 2001;16:1105-12.
9. Park S, Yoon S-J, Tae H-J, Shim CY. RAGE and cardiovascular disease. Frontiers in Bioscience - Landmark. 2011;16(2):486-97.
10. Zeier M, Schwenger V, Deppisch R, Haug U, Weigel K, Bahner U, et al. Glucose degradation products in PD fluids: do they disappear from the peritoneal cavity and enter the systemic circulation? Kidney international. 2003;63(1):298-305.
11. Kierdorf K, Fritz G. RAGE regulation and signaling in inflammation and beyond. Journal of leukocyte biology. 2013;94(1):55-68.
12. Mori Y, Kosaki A, Kishimoto N, Kimura T, Iida K, Fukui M, et al. Increased plasma S100A12 (EN-RAGE) levels in hemodialysis patients with atherosclerosis. American journal of nephrology. 2009;29(1):18-24.
13. Yang Z, Yan WX, Cai H, Tedla N, Armishaw C, Di Girolamo N, et al. S100A12 provokes mast cell activation: a potential amplification pathway in asthma and innate immunity. Journal of allergy and clinical immunology. 2007;119(1):106-14.
14. Mahajan N, Malik N, Bahl A, Dhawan V. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) and its inflammatory ligand EN-RAGE in non-diabetic subjects with pre-mature coronary artery disease. Atherosclerosis. 2009;207(2):597-602.
15. Kim HS, Chung W, Kim AJ, Ro H, Chang JH, Lee HH, et al. Circulating levels of soluble receptor for advanced glycation end product are inversely associated with vascular calcification in patients on haemodialysis independent of S 100 A 12 (EN-RAGE) levels. Nephrology. 2013;18(12):777-82.
16. Kim J-K, Park S, Lee MJ, Song YR, Han SH, Kim SG, et al. Plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and proinflammatory ligand for RAGE (EN -RAGE) are associated with carotid atherosclerosis in patients with peritoneal dialysis. Atherosclerosis. 2012;220(1):208-14.

17. Nakashima A, Carrero JJ, Qureshi AR, Miyamoto T, Anderstam B, Bárány P, et al. Effect of circulating soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and the proinflammatory RAGE ligand (EN-RAGE, S100A12) on mortality in hemodialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(12):2213-9.
18. Isoyama N, Leurs P, Qureshi AR, Bruchfeld A, Anderstam B, Heimbürger O, et al. Plasma S100A12 and soluble receptor of advanced glycation end product levels and mortality in chronic kidney disease Stage 5 patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015;30(1):84-91.
19. Chavers BM, Solid CA, Sinaiko A, Daniels FX, Chen S-C, Collins AJ, et al. Diagnosis of cardiac disease in pediatric end-stage renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(5):1640-5.
20. Parekh R, Carroll C, Wolfe R, Port F. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *The Journal of pediatrics*. 2002;141(2):191-7.
21. Pecoits-Filho R, Stenvinkel P, Wang AY-M, Heimbürger O, Lindholm B. Chronic inflammation in peritoneal dialysis: the search for the holy grail? *Peritoneal Dialysis International*. 2004;24(4):327-39.
22. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney International*. 2003;63:S105-S10.
23. Yao Q, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. Traditional and non-traditional risk factors as contributors to atherosclerotic cardiovascular disease in end-stage renal disease. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2004;38(5):405-16.
24. Zhang W, He J, Zhang F, Huang C, Wu Y, Han Y, et al. Prognostic role of C-reactive protein and interleukin-6 in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol*. 2013;26(2):243-53.
25. ELMACI AM. Çocukluk çağı kronik böbrek hastalığında kardiyovasküler risk faktörleri. *Dicle Tıp Dergisi*. 2013;40(1):169-76.
26. Bhatti NK, Karimi Galougahi K, Paz Y, Nazif T, Moses JW, Leon MB, et al. Diagnosis and management of cardiovascular disease in advanced and end-stage renal disease. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(8):e003648.
27. Kök H. *Klinik kardioloji*. 2nd ed: nobel tıp kitapevi; 2002. 201-14 p.
28. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1999;55(2):648-58.
29. Stenvinkel P. Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood Purif*. 2001;19(1):53-61.
30. Suffredini AF, Fantuzzi G, Badolato R, Oppenheim JJ, O'Grady NP. New insights into the biology of the acute phase response. *Journal of clinical immunology*. 1999;19(4):203-14.
31. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *American journal of kidney diseases*. 2003;42(5):864-81.
32. Stenvinkel P, Heimbürger O, Jøgestrand T. Elevated interleukin-6 predicts progressive carotid artery atherosclerosis in dialysis patients: association with Chlamydia pneumoniae seropositivity. *American journal of kidney diseases*. 2002;39(2):274-82.
33. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2000;15(7):953-60.
34. Stenvinkel P, Chung SH, Heimbürger O, Lindholm B. Malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2001;21 Suppl 3:S157-62.
35. de Mutsert R, Grootendorst DC, Axelsson J, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW, et al. Excess mortality due to interaction between protein-energy wasting, inflammation and cardiovascular disease in chronic dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008;23(9):2957-64.

36. Tatli MM, Vural H, Koc A, Kosecik M. Altered anti-oxidant status and increased lipid peroxidation in marasmic children. *Pediatrics International*. 2000;42(3):289-92.
37. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney international*. 2003;63(3):793-808.
38. Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochemical and biophysical research communications*. 1965;19(6):739-44.
39. ISOBE T, OKUYAMA T. The amino-acid sequence of the α subunit in bovine brain S-100a protein. *European Journal of Biochemistry*. 1981;116(1):79-86.
40. Engelkamp D, Schäfer B, Mattei MG, Erne P, Heizmann CW. Six S100 genes are clustered on human chromosome 1q21: identification of two genes coding for the two previously unreported calcium-binding proteins S100D and S100E. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1993;90(14):6547-51.
41. Donato R, R cannon B, Sorci G, Riuzzi F, Hsu K, J Weber D, et al. Functions of S100 proteins. *Current molecular medicine*. 2013;13(1):24-57.
42. Mortensen OH, Nielsen AR, Erikstrup C, Plomgaard P, Fischer CP, Krogh-Madsen R, et al. Calprotectin—a novel marker of obesity. *PloS one*. 2009;4(10):e7419.
43. Fritz G, Botelho HM, Morozova-Roche LA, Gomes CM. Natural and amyloid self-assembly of S100 proteins: structural basis of functional diversity. *The FEBS journal*. 2010;277(22):4578-90.
44. Moroz OV, Blagova EV, Wilkinson AJ, Wilson KS, Bronstein IB. The crystal structures of human S100A12 in apo form and in complex with zinc: new insights into S100A12 oligomerisation. *Journal of molecular biology*. 2009;391(3):536-51.
45. Charpentier TH, Wilder PT, Liriano MA, Varney KM, Pozharski E, MacKerell Jr AD, et al. Divalent metal ion complexes of S100B in the absence and presence of pentamidine. *Journal of molecular biology*. 2008;382(1):56-73.
46. Calderone V, Fragai M, Luchinat C. Reviewing the crystal structure of S100Z and other members of the S100 family: Implications in calcium-regulated quaternary structure. *Calcium-Binding Proteins of the EF-Hand Superfamily*: Springer; 2019. p. 487-99.
47. Gilston BA, Skaar EP, Chazin WJ. Binding of transition metals to S100 proteins. *Science China Life Sciences*. 2016;59(8):792-801.
48. Bhattacharya S, Bunick CG, Chazin WJ. Target selectivity in EF-hand calcium binding proteins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2004;1742(1-3):69-79.
49. Marenholz I, Heizmann CW, Fritz G. S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature). *Biochemical and biophysical research communications*. 2004;322(4):1111-22.
50. Kypriotou M, Huber M, Hohl D. The human epidermal differentiation complex: cornified envelope precursors, S100 proteins and the 'fused genes' family. *Experimental dermatology*. 2012;21(9):643-9.
51. Leśniak W. Epigenetic regulation of S100 protein expression. *Clinical epigenetics*. 2011;2(2):77-83.
52. Källberg E, Vogl T, Liberg D, Olsson A, Björk P, Wikström P, et al. S100A9 interaction with TLR4 promotes tumor growth. *PloS one*. 2012;7(3):e34207.
53. Ite K, Yonezawa K, Kitanishi K, Shimizu N, Unno M. Optimal mutant model of human S100A3 protein citrullinated at arg51 by peptidylarginine deiminase type III and its solution structural properties. *ACS omega*. 2020;5(8):4032-42.
54. Ayyıldız H. Major depresyon ve panik bozuklukta serum s100b seviyeleri. *Uzmanlık Tezi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul*. 2008.
55. Donato R, Sorci G, Giambanco I. S100A6 protein: functional roles. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2017;74(15):2749-60.

56. Timmermans K, Kox M, Scheffer GJ, Pickkers P. Danger in the intensive care unit: damps in critically ill patients. *Shock: Injury, Inflammation, and Sepsis: Laboratory and Clinical Approaches*. 2016;45(2):108-16.
57. Xia C, Braunstein Z, Toomey AC, Zhong J, Rao X. S100 proteins as an important regulator of macrophage inflammation. *Frontiers in immunology*. 2018;8:1908.
58. Carvalho A, Lu J, Francis JD, Moore RE, Haley KP, Doster RS, et al. S100A12 in digestive diseases and health: a scoping review. *Gastroenterology Research and Practice*. 2020;2020.
59. Gonzalez LL, Garrie K, Turner MD. Role of S100 proteins in health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2020;1867(6):118677.
60. Holzinger D, Kessel C, Foell D. S100 proteins in autoinflammation. *Textbook of Autoinflammation*: Springer; 2019. p. 149-63.
61. Hofmann MA, Drury S, Fu C, Qu W, Taguchi A, Lu Y, et al. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. *Cell*. 1999;97(7):889-901.
62. Neepner M, Schmidt AM, Brett J, Yan SD, Wang F, Pan YC, et al. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J Biol Chem*. 1992;267(21):14998-5004.
63. Foell D, Wittkowski H, Kessel C, Lüken A, Weinlage T, Varga G, et al. Proinflammatory S100A12 can activate human monocytes via Toll-like receptor 4. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(12):1324-34.
64. Yang Z, Yan WX, Cai H, Tedla N, Armishaw C, Di Girolamo N, et al. S100A12 provokes mast cell activation: a potential amplification pathway in asthma and innate immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(1):106-14.
65. Hofmann Bowman M, Wilk J, Heydemann A, Kim G, Rehman J, Lodato JA, et al. S100A12 mediates aortic wall remodeling and aortic aneurysm. *Circ Res*. 2010;106(1):145-54.
66. Foell D, Frosch M, Sorg C, Roth J. Phagocyte-specific calcium-binding S100 proteins as clinical laboratory markers of inflammation. *Clin Chim Acta*. 2004;344(1-2):37-51.
67. Foell D, Seeliger S, Vogl T, Koch HG, Maschek H, Harms E, et al. Expression of S100A12 (EN-RAGE) in cystic fibrosis. *Thorax*. 2003;58(7):613-7.
68. Yang Z, Tao T, Raftery MJ, Youssef P, Di Girolamo N, Geczy CL. Proinflammatory properties of the human S100 protein S100A12. *J Leukoc Biol*. 2001;69(6):986-94.
69. Perera C, McNeil HP, Geczy CL. S100 Calgranulins in inflammatory arthritis. *Immunol Cell Biol*. 2010;88(1):41-9.
70. Ye F, Foell D, Hirono KI, Vogl T, Rui C, Yu X, et al. Neutrophil-derived S100A12 is profoundly upregulated in the early stage of acute Kawasaki disease. *Am J Cardiol*. 2004;94(6):840-4.
71. Xia C, Braunstein Z, Toomey AC, Zhong J, Rao X. S100 Proteins As an Important Regulator of Macrophage Inflammation. *Front Immunol*. 2017;8:1908.
72. Foell D, Wittkowski H, Hammerschmidt I, Wulffraat N, Schmeling H, Frosch M, et al. Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations. *Arthritis Rheum*. 2004;50(4):1286-95.
73. Foell D, Kucharzik T, Kraft M, Vogl T, Sorg C, Domschke W, et al. Neutrophil derived human S100A12 (EN-RAGE) is strongly expressed during chronic active inflammatory bowel disease. *Gut*. 2003;52(6):847-53.
74. Bucciarelli LG, Wendt T, Qu W, Lu Y, Lalla E, Rong LL, et al. RAGE blockade stabilizes established atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-null mice. *Circulation*. 2002;106(22):2827-35.
75. Basta G, Sironi AM, Lazzerini G, Del Turco S, Buzzigoli E, Casolaro A, et al. Circulating soluble receptor for advanced glycation end products is inversely associated with glycemic control and S100A12 protein. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(11):4628-34.

76. Koyama H, Shoji T, Yokoyama H, Motoyama K, Mori K, Fukumoto S, et al. Plasma level of endogenous secretory RAGE is associated with components of the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(12):2587-93.
77. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2001;33(7):637-68.
78. HITOMI J, KIMURA T, KUSUMI E, NAKAGAWA S, KUWABARA S, HATAKEYAMA K, et al. Novel S100 proteins in human esophageal epithelial cells: CAAF1 expression is associated with cell growth arrest. *Archives of histology and cytology*. 1998;61(2):163-78.
79. Hofmann Bowman M, Wilk J, Heydemann A, Kim G, Rehman J, Lodato JA, et al. S100A12 mediates aortic wall remodeling and aortic aneurysm. *Circulation research*. 2010;106(1):145-54.
80. Yang Z, Tao T, Raftery MJ, Youssef P, Di Girolamo N, Geczy CL. Proinflammatory properties of the human S100 protein S100A12. *Journal of leukocyte biology*. 2001;69(6):986-94.
81. Yan WX, Armishaw C, Goyette J, Yang Z, Cai H, Alewood P, et al. Mast cell and monocyte recruitment by S100A12 and its hinge domain. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(19):13035-43.
82. Donato R, Cannon BR, Sorci G, Riuzzi F, Hsu K, Weber DJ, et al. Functions of S100 proteins. *Curr Mol Med*. 2013;13(1):24-57.
83. Turnier JL, Fall N, Thornton S, Witte D, Bennett MR, Appenzeller S, et al. Urine S100 proteins as potential biomarkers of lupus nephritis activity. *Arthritis research & therapy*. 2017;19(1):1-11.
84. Zhang J, Zhang K, Jiang X, Zhang J. S100A6 as a potential serum prognostic biomarker and therapeutic target in gastric cancer. *Digestive diseases and sciences*. 2014;59(9):2136-44.
85. Qin W, Ho L, Wang J, Peskind E, Pasinetti GM. S100A7, a novel Alzheimer's disease biomarker with non-amyloidogenic α -secretase activity acts via selective promotion of ADAM-10. *PLoS One*. 2009;4(1):e4183.
86. Ionita MG, Vink A, Dijke IE, Laman JD, Peeters W, van der Kraak PH, et al. High levels of myeloid-related protein 14 in human atherosclerotic plaques correlate with the characteristics of rupture-prone lesions. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2009;29(8):1220-7.
87. De Jong HK, Achouiti A, Koh GC, Parry CM, Baker S, Faiz MA, et al. Expression and function of S100A8/A9 (calprotectin) in human typhoid fever and the murine *Salmonella* model. *PLoS neglected tropical diseases*. 2015;9(4):e0003663.
88. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2006;12(6):524-34.
89. Foell D, Wittkowski H, Hammerschmidt I, Wulffraat N, Schmeling H, Froesch M, et al. Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2004;50(4):1286-95.
90. Holzinger D, Roth J. Alarming consequences—autoinflammatory disease spectrum due to mutations in proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 1. *Current opinion in rheumatology*. 2016;28(5):550-9.
91. Foell D, Roth J. Proinflammatory S100 proteins in arthritis and autoimmune disease. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(12):3762-71.
92. Foell D, Wittkowski H, Lüken A, Däbritz J, Viemann D, Heidemann J, et al. S100A12 Is Critically Involved in Early Inflammatory Events of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2009;136(5):A-254.
93. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *New England Journal of Medicine*. 1987;316(22):1371-5.
94. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, Mallamaci F, Tripepi G, Malatino LS, et al. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2002;13(2):490-6.

95. Nishizawa Y, Shoji T, Maekawa K, Nagasue K, Okuno S, Kim M, et al. Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases*. 2003;41(3):S76-S9.
96. Kuller L, Borhani N, Furberg C, Gardin J, Manolio T, O'Leary D, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol*. 1994;139(12):1164-79.
97. Geroulakos Ga, O'gorman D, Kalodiki E, Sheridan D, Nicolaidis A. The carotid intima-media thickness as a marker of the presence of severe symptomatic coronary artery disease. *European Heart Journal*. 1994;15(6):781-5.
98. O'leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson Jr SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(1):14-22.
99. Grobbee D, Bots M. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *Journal of internal medicine*. 1994;236(5):567-73.
100. Jacoby DS, Mohler ER, Rader DJ. Noninvasive atherosclerosis imaging for predicting cardiovascular events and assessing therapeutic interventions. *Current atherosclerosis reports*. 2004;6(1):20-6.
101. Shen Q, Fang X, Zhai Y, Rao J, Chen J, Miao Q, et al. Risk factors for loss of residual renal function in children with end-stage renal disease undergoing automatic peritoneal dialysis. *Peritoneal Dialysis International*. 2020;40(4):368-76.
102. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3).
103. Mitsnefes M, Stablein D. Hypertension in pediatric patients on long-term dialysis: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *American Journal of Kidney Diseases*. 2005;45(2):309-15.
104. Hennekens CH. Increasing burden of cardiovascular disease: current knowledge and future directions for research on risk factors. *Circulation*. 1998;97(11):1095-102.
105. Kaya E. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda hemodiyaliz kardiyak morfoloji ve fonksiyonlar ile nabız dalga hızı ve karotis intima media kalınlığına etkisi.
106. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993;362(6423):801-9.
107. Briese S, Wiesner S, Will JC, Lembcke A, Opgen-Rhein B, Nissel R, et al. Arterial and cardiac disease in young adults with childhood-onset end-stage renal disease—impact of calcium and vitamin D therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(7):1906-14.
108. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care*. 1999;22(1):99-111.
109. AKKURT V, DEVECİ MF, BAŞPINAR O, KESKİN M. Tip 1 Diyabetli Çocuklarda Kardiyak Fonksiyonlar ile Karotis İntima Media Kalınlığının Değerlendirilmesi. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*. 2022;6(3):260-6.
110. Zoccali C, Mallamaci F, Asahia K, Benedetto FA, Tripepi G, Tripepi R, et al. Pentosidine, carotid atherosclerosis and alterations in left ventricular geometry in hemodialysis patients. *Journal of Nephrology*. 2001;14(4):293-8.
111. London GM. The concept of ventricular/vascular coupling: functional and structural alterations of the heart and arterial vessels go in parallel. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*. 1998;13(2):250-3.

112. Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C. Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima media thickness in dialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2001;12(11):2458-64.
113. Stein G, Busch M, Müller A, Wendt T, Franke C, Niwa T, et al. Are advanced glycation end products cardiovascular risk factors in patients with CRF? *American journal of kidney diseases*. 2003;41(3):S52-S6.
114. Schwedler SB, Metzger T, Schinzel R, Wanner C. Advanced glycation end products and mortality in hemodialysis patients. *Kidney international*. 2002;62(1):301-10.
115. Suliman ME, Heimbürger O, Bárány P, Anderstam B, Pecoits-Filho R, Ayala ER, et al. Plasma pentosidine is associated with inflammation and malnutrition in end-stage renal disease patients starting on dialysis therapy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003;14(6):1614-22.
116. Stam F, Schalkwijk CG, van Guldener C, ter Wee PM, Stehouwer CD. Advanced glycation end-product peptides are associated with impaired renal function, but not with biochemical markers of endothelial dysfunction and inflammation, in non-diabetic individuals. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(3):677-82.
117. Shiotsu Y, Mori Y, Nishimura M, Sakoda C, Tokoro T, Hatta T, et al. Plasma S100A12 level is associated with cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;6(4):718-23.
118. Basta G, Leonardis D, Mallamaci F, Cutrupi S, Pizzini P, Gaetano L, et al. Circulating soluble receptor of advanced glycation end product inversely correlates with atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Kidney international*. 2010;77(3):225-31.
119. Uchiyama-Tanaka Y, Mori Y, Kosaki A, Kimura T, Moriishi M, Kawanishi H, et al. Plasma S100A12 concentrations in peritoneal dialysis patients and subclinical chronic inflammatory disease. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2008;12(1):28-32.
120. De Vriese AS, Tilton RG, Mortier S, Lameire NH. Myofibroblast transdifferentiation of mesothelial cells is mediated by RAGE and contributes to peritoneal fibrosis in uraemia. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(9):2549-55.
121. Müller-Krebs S, Kihm LP, Zeier B, Gross M-L, Wieslander A, Haug U, et al. Glucose degradation products result in cardiovascular toxicity in a rat model of renal failure. *Peritoneal Dialysis International*. 2010;30(1):35-40.
122. NasrAllah MM, El-Shehaby AR, Osman NA, Salem MM, Nassef A, El Din UAS. Endogenous soluble receptor of advanced glycation end-products (esRAGE) is negatively associated with vascular calcification in non-diabetic hemodialysis patients. *International urology and nephrology*. 2012;44:1193-9.
123. Akkuş A. Kronik böbrek yetmezliği tanılı çocuk hastalarda kalp fonksiyonlarının ve ritminin değerlendirilmesi. 2020.
124. Kavaz A. Kronik böbrek hastalığı, son dönem böbrek yetmezliği ve böbrek nakli olan çocukların uzun dönem komplikasyonlarının belirlenmesi (İleriye dönük izlemli çalışma). 2012.
125. Johnson JG, Gore SM, Firth J. The effect of age, diabetes, and other comorbidity on the survival of patients on dialysis: a systematic quantitative overview of the literature. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1999;14(9):2156-64.
126. Dialysis M. Transplant Registry, Eleventh Report 2003.
127. Semizel E, Ergün Ç. Kronik Böbrek Yetersizliği Olan Hastalarda Kardiyak Tutulum. *Güncel Pediatri*. 2004;2(1):32-8.
128. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *New England journal of medicine*. 1999;340(2):115-26.
129. Verma S. C-reactive protein promotes atherothrombosis. *Circulation*. 2006;113:2135-51.
130. Zakiyanov O, Kalousova M, Křihá V, Zima T, Tesař V. Serum S100A12 (EN-RAGE) levels in patients with decreased renal function and subclinical chronic inflammatory disease. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2011;34(6):457-64.

131. Isoyama N, Machowska A, Qureshi AR, Yamamoto T, Anderstam B, Heimbürger O, et al. Elevated circulating S100A12 associates with vascular disease and worse clinical outcome in peritoneal dialysis patients. *Peritoneal Dialysis International*. 2016;36(3):269-76.
132. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases*. 2000;35(3):469-76.
133. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney international*. 1999;55(2):648-58.
134. Oh D-J, Lee K-J. The relation between hypoalbuminemia and compliance and intima-media thickness of carotid artery in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Journal of Korean Medical Science*. 2005;20(1):70-4.
135. Litwin M, Wühl E, Jourdan C, Trelewicz J, Niemirska A, Fahr K, et al. Altered morphologic properties of large arteries in children with chronic renal failure and after renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16(5):1494-500.
136. Nakashima A, Yorioka N, Asakimori Y, Ito T, Masaki T, Shigemoto K, et al. Different risk factors for the maximum and the mean carotid intima-media thickness in hemodialysis patients. *Internal medicine*. 2003;42(11):1095-9.
137. Mitsnefes MM, Kimball TR, Kartal J, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, et al. Cardiac and vascular adaptation in pediatric patients with chronic kidney disease: role of calcium-phosphorus metabolism. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16(9):2796-803.
138. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *American Journal of Kidney Diseases*. 1998;31(4):607-17.
139. Poyrazoğlu HM, Düşünsel R, Yikilmaz A, Narin N, Anarat R, Gündüz Z, et al. Carotid artery thickness in children and young adults with end stage renal disease. *Pediatric Nephrology*. 2007;22:109-16.
140. Mitsnefes MM, Kimball TR, Kartal J, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, et al. Cardiac and vascular adaptation in pediatric patients with chronic kidney disease: role of calcium-phosphorus metabolism. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(9):2796-803.
141. Litwin M, Wühl E, Jourdan C, Trelewicz J, Niemirska A, Fahr K, 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):1494-500.
142. Chertow GM. Slowing the progression of vascular calcification in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(9 Suppl 4):S310-4.
143. Fallo F, Camporese G, Capitelli E, Andreozzi GM, Mantero F, Lumachi F. Ultrasound evaluation of carotid artery in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(5):2096-9.
144. Poyrazoğlu HM, Düşünsel R, Yikilmaz A, Narin N, Anarat R, Gündüz Z, et al. Carotid artery thickness in children and young adults with end stage renal disease. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(1):109-16.
145. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1998;98(9):839-44.
146. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342(12):836-43.
147. Beddhu S, Kaysen GA, Yan G, Sarnak M, Agodoa L, Ornt D, et al. Association of serum albumin and atherosclerosis in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(4):721-7.

148. Oh DJ, Lee KJ. The relation between hypoalbuminemia and compliance and intima-media thickness of carotid artery in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *J Korean Med Sci*. 2005;20(1):70-4.
149. Freeman D. Harrison's principles of internal medicine. JAMA-Journal of the American Medical Association-International Edition. 2001;286(8):971.
150. Crawford M, JP D. Crawford Kardiyoloji vol. 1, 1. baskı. Çeviri editörü Turkes U, İstanbul: And Yayıncılık. 2003.
151. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald's heart disease e-book: A textbook of cardiovascular medicine: Elsevier Health Sciences; 2011.
152. Staub J-J, Althaus BU, Engler H, Ryff AS, Trabucco P, Marquardt K, et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *The American journal of medicine*. 1992;92(6):631-42.
153. Althaus B, Staub JJ, LÈCHE ARD, Oberhänsli A, Stähelin H. LDL/HDL-changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease. *Clinical endocrinology*. 1988;28(2):157-63.
154. Delitala AP, Fanciulli G, Maioli M, Delitala G. Subclinical hypothyroidism, lipid metabolism and cardiovascular disease. *European journal of internal medicine*. 2017;38:17-24.
155. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;96(5):1432-7.
156. Civilibal M, Caliskan S, Adaletli I, Oflaz H, Sever L, Candan C, et al. Coronary artery calcifications in children with end-stage renal disease. *Pediatric Nephrology*. 2006;21:1426-33.
157. Ozkahya M, Ok E, Cirit M, Aydin S, Akçiçek F, Başçi A, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients by ultrafiltration and reduced salt intake without antihypertensive drugs. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*. 1998;13(6):1489-93.
158. Ozkahya M, Toz H, Qzerkan F, Duman S, Ok E, Basci A, et al. Impact of volume control on left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Journal of nephrology*. 2002;15(6):655-60.
159. Agarwal R, Nissenson AR, Batlle D, Coyne DW, Trout JR, Warnock DG. Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *The American journal of medicine*. 2003;115(4):291-7.
160. Rahman M, Dixit A, Donley V, Gupta S, Hanslik T, Lacson E, et al. Factors associated with inadequate blood pressure control in hypertensive hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases*. 1999;33(3):498-506.
161. Loirat C, Ehrich J, Geerlings W, Jones E, Landais P, Mallick N, et al. Report on management of renal failure in children in Europe, XXIII, 1992. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*. 1994;9:26-40.
162. Saygili A, Barutcu O, Cengiz N, Tarhan N, Pourbagher A, Niron E, et al., editors. Carotid intima media thickness and left ventricular changes in children with end-stage renal disease. *Transplantation proceedings*; 2002.
163. Nayır A, Bilge I, Kiliçaslan I, Ander H, Emre S, Şirin A. Arterial changes in paediatric haemodialysis patients undergoing renal transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2001;16(10):2041-7.
164. Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M, de Groot E, Stok W, Bos WJ, et al. Increased arterial stiffness in young adults with end-stage renal disease since childhood. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2002;13(12):2953-61.
165. Koyama H, Nishizawa Y. AGEs/RAGE in CKD: irreversible metabolic memory road toward CVD? *European journal of clinical investigation*. 2010;40(7):623-35.

