


T.C.
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ ÇOCUKLARDA DİYALİZ ÖNCESİ
DÖNEMDE, HEMODİYALİZ VE SAPD TEDAVİSİ ESNASINDA LİPİD
VE LİPOPROTEİN DEĞİŞİKLİKLERİ**

(Yandal Uzmanlık Tezi)

Uz.Dr.Gül ÖZÇELİK


88831

İstanbul - 1999

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı yan dal uzmanlık ihtisasım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve her zaman desteklerini gördüğüm bilim dalı başkanımız Sayın Prof.Dr.Aydan Şirin'e ve anabilim dalı başkanımız Sayın Prof.Dr. Talat Cantez'e, eğitimim süresince ve tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Sayın Prof.Dr.Sevinç Emre'ye ve birlikte çalıştığımız diğer öğretim üyelerine, çalıştığım süre içinde her zaman yardım ve dostluklarını gördüğüm Sayın Uzm.Dr.İlmay Bilge ve Sayın Doç.Dr. Ahmet Nayır'a, tezimin laboratuvar aşamasında büyük emeği geçen Sayın Biolog Ayşegül Sucu'ya, tüm Nefroloji ve Biyokimya laboratuvarı çalışanlarına, Çocuk Hemodiyaliz Ünitesi hemşirelerine, istatistik işlemlerinde yardımcı olan Sayın Yard.Doç.Dr.Selçuk Köksal'a, tezimin düzenlenmesinde emeği geçen ve yan dal ihtisasım süresince bana destek olan eşim Doç.Dr.Faik Özçelik'e , yandal ihtisasım ve tez hazırlık süresince birlikte çalıştığım tüm uzman doktor ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

KISALTMALAR

| | |
|----------------|--|
| SAPD | : Sürekli ayaktan periton diyalizi |
| EDTA | : Avrupa Diyaliz Transplantasyon Birliği |
| ESRD | : Son dönem böbrek yetmezliği |
| KBY | : Kronik böbrek yetmezliği |
| GFR | : Glomerüler filtrasyon hızı |
| HDL-K | : Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol |
| LDL-K | : Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol |
| VLDL-K | : Çok düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol |
| Lp (a) | : Lipoprotein (a) |
| LCAT | : Lesitin kolesterol açil transferaz |
| LPL | : Lipoprotein lipaz |
| HL | : Hepatik lipaz |
| ACAT | : Açil koenzimA kolesterol açil transferaz |
| HMG-CoA | : 3-hidroksil-3 metil glutaril koenzimA |

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|------------------------|-------|
| GİRİŞ | 1 |
| GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| MATERYEL VE METOD..... | 24 |
| BULGULAR..... | 32 |
| TARTIŞMA..... | 36 |
| ÖZET..... | 42 |
| SUMMARY..... | 43 |
| KAYNAKLAR..... | 44 |

GİRİŞ

Sürekli hemodiyaliz tedavisi kronik böbrek yetmezlikli hastaların yaşam oranlarının yükselmesini sağlamıştır. Kronik intermittan hemodiyaliz hastalarında 1960-67 yıllarında Amerika Birleşik Devletlerinde bir yıllık survi % 87 iken 3.yılda % 67.4 olarak bildirilmiştir (1,2), Avrupa'da da birinci yılda % 83 ve 3.yılda % 63 ile benzer sonuçlar bulunmuştur (3). Avrupa Diyaliz Transplantasyon Birliği'nin (EDTA) 1970-74 ve 1980-84 yıllarının verilerine göre, ilk replasman yaşı 10-14 yaş arasında olanlarda en iyi sonuçlar bildirilmiş olup 1970'de bir yıllık survi % 80, 15. yılda % 52 iken 1980'de bir yıllık sürvi % 96, 5.yılda % 85'e yükselmiştir (4). SAPD ve transplantasyon hastalarında da yaşam oranları artmaktadır. Hemodiyaliz hastalarında 1960'lı yıllarda ölüm nedenlerinin çoğu teknik hatalar, sepsis, ciddi nöropati, ağır renal osteodistrofi ve sıvı yüklenmesi iken bunların önlenmesiyle yaşam oranı 10 yıla ulaşanlarda hızlanmış aterosklerotik damar hastalıkları başlıca sorun oluşturmaktadır (2,5,6,7). İlk kez Linder ve arkadaşları hemodiyaliz hastalarında ölüm nedenlerinin başında kardiovasküler hastalıkların olduğunu gösterdiler. Bu çalışmada 10 yıllık kümülatif koroner arter hastalık insidansı % 52.5 idi. Bu sonuç, benzer yaştaki normal böbrek fonksiyonlu hipertansif kişilerin ve tip II hiperlipoproteinemili hastaların koroner hastalık insidansı ve ölüm oranlarından birkaç misli fazla bulundu (6). Üremi ile ilişkili ateroskleroz gelişiminden sorumlu risk faktörleri; hipertansiyon, glikoz intoleransı, muhtemelen hiperparatiroidizmin yol açtığı vasküler kalsifikasyonlar ve hiperlipemidir (5,7).

Böbrek hastalıklarında serum lipidlerinde artış olduğu 19.yüzyıldan beri bilinmektedir. Hiperkolesterolemi nefrotik sendromun bir bulgusudur (8,9). Üremik hastalarda da hiperlipemi varlığı çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Bu hastalarda sıklıkla serum trigliserid düzeylerinde yükselme ve tip IV hiperliproteinemiye benzer bulgular olduğu gösterilmiştir (9-13).

Mallick ve arkadaşları nefrotik sendromda hiperkolesteroleminin bir komplikasyonu olarak iskemik kalp hastalığı insidansında artma olduğunu gösterdiler (14). Hahn ve

arkadaşları hemodiyaliz hastalarının % 74' ünde lipid ve lipoprotein bozukluğu bulunduğunu, bu hastalardan kardiyovasküler hastalığı bulunan grupta lipid bozukluklarının daha belirgin olduğunu saptadılar. Sonuçta, hiperlipeminin ve HDL düşüklüğünün diyaliz hastalarında ateroskleroz gelişimini arttırdığı kanaatine vardılar (15). Bu sonuca katılan benzer görüşte çalışmalar olduğu gibi (5,6,16), lipoprotein bozukluklarının kardiyovasküler hastalık gelişimine katkısının az olduğunu savunanlar da mevcuttur (17,18,19). Son yıllarda bu konuda diğer lipoproteinlerden daha aterojenik olduğu kabul edilen lipoprotein(a) ile çalışmalar artmaktadır. Lipoprotein(a) yüksekliğinin erken koroner kalp hastalığı, serebrovasküler ateroskleroz, safen veni bypass graft stenozu gelişmesinde rolü olduğu ve diğer risk faktörlerinden bağımsız bir gösterge olduğu gösterilmiştir (20-25). Koroner arter hastalığını hazırlayan faktörler çocuklukta başlar (26-27). Lp(a)' nın yaşamın erken dönemlerinde ateroskleroz gelişimi için bir gösterge olup olamayacağını saptamak için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Srinivasan ve arkadaşları ailelerinde myokard enfarktüsü öyküsü olan beyaz çocukların lp(a) düzeylerini olmayanlardan daha yüksek saptadılar, siyah çocuklarda ise böyle bir ilişki bulmadılar (28). Lipoprotein(a), erken dönem böbrek yetmezliği, hemodiyaliz, SAPD ve transplantasyon hastalarında da yüksek bulunmuştur (29-37).

Lipoprotein(a)' nın üremik hastalarda ateroskleroz gelişimindeki rolü tam kesinlik kazanmamıştır. Cressman ve arkadaşları uzun süreli izledikleri hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalık gelişen olguların lp(a) düzeylerinin daha yüksek olduğunu ve lp(a)' nın ateroskleroz için yaş, cins, ırk, diyaliz süresi, bazal lipid ve lipoprotein değerlerinden bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösterdiler (38).

Bu bilgiler ışığında, İstanbul Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen kronik böbrek yetmezlikli 54 hasta ve 10 sağlam çocukta lipid ve lipoprotein düzeyleri ölçüldü. Tedavi şekillerine göre diyaliz tedavisi almayan dönem, hemodiyaliz ve SAPD grupları olarak ayrılan hastalarda lipid ve lipoprotein değişiklikleri, klinik bulgular ile ilişkileri, özellikle lipoprotein(a) düzeyi ile klinik ve laboratuvar bulgular arasındaki bağıntılar araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ

Kronik böbrek yetmezliği, glomerül filtrasyon hızının yaşa göre normalin en az iki standart deviasyon altında kalıcı olarak azalması şeklinde tanımlanır. GFR deki progresif azalma tüm organ sistemlerini etkiler, sıklıkla hastalar geometrik bir şekilde son dönem böbrek yetmezliğine ulaşır (39). Böbrek fonksiyonlarının kaybının derecesine göre kronik böbrek yetmezliği sınıflandırılır. Renal kitlenin % 50 si kaybedildiğinde GFR normalin % 80i düzeyine azalır.

-Renal kayıp % 50yi aşarsa hastanın GFRsi % 80- 50 arasındadır. Bu aşamadaki hastalar asemptomatiktir ve hafif böbrek yetmezliği olarak kabul edilir.

-GFR % 50- 25 arasında, nefron kaybı % 25 ten az olduğu durumda orta derecede böbrek yetmezliği mevcuttur. Hastalar genellikle asemptomatiktir, katabolik herhangi bir durumda kolayca iyileşemezler. Hem kan hem idrar biyokimyasında bozukluklar olabilir (asidoz, mikroproteinüri gibi), küçük bebeklerde kilo alamama ve büyümede gecikme görülebilir.

-GFR % 25 ten az olduğunda böbrek yetersizliği ciddidir ve klinik bulgu verir. Asidoz, büyümede gecikme, renal osteodistrofi, hipertansiyon ve anemi sıktır.

-Son dönem böbrek yetmezliği denilen GFR nin % 10 un altında olduğu dönemde diyaliz tedavisi yapılmazsa yaşam devam ettirilemez. Letarji, somnolans, anoreksi, bulantı, koma ve ölüm oluşur(39,40).

İnsidans ve etyolojisi: Diyaliz ve transplantasyon kayıtlarının gelişmesiyle son dönem böbrek yetmezliği insidansı ile ilgili bilgilerimiz artmıştır. Amerika Birleşik Devletlerinde çocuklarda ESRD insidansı aynı toplumdaki 0-19 yaş çocuk nüfusunda

milyonda 11 ya da yaklaşık olarak total nüfusda milyonda 1-3 oranında bulunmuştur (40,41,42).

Avrupa Diyaliz ve Transplantasyon Birliği (EDTA) verilerine göre son dönem böbrek yetmezliği insidansı yaşla artmaktadır. Erken çocukluk döneminde yapısal konjenital anormallikler etyolojiden sorumlu iken edinsel böbrek hastalıkları insidansı çocukluk çağı boyunca hızla artar, ayrıca son yıllarda glomerulopatiilere bağlı nedenlerde azalma gözlenmektedir. Son dönem böbrek yetmezliğine götüren konjenital ve herediter hastalıkların başlıcaları; renal displazi, hipoplazi, obstrüktif üropatiler, kistik böbrek hastalıkları, sistinoz ve Alport sendromudur(39,42).

RENAL REPLASMAN TEDAVİLERİ

Son dönem böbrek yetmezlikli çocuklarda böbrek transplantasyonunun ve çeşitli diyaliz tedavilerinin uygulanabilir olması aktif ve iyi bir yaşantı sağlar. Transplantasyon ESRD'li çocuklar için en kaliteli yaşantıyı sağladığından diyaliz sıklıkla transplantasyon gerçekleşene kadar bir köprü vazifesi görür(39). Diyaliz tedavi şeklinin seçimi kişisel olmalıdır ve hastanın yaşına, altta yatan renal hastalığına, ailenin isteğine ve evde uygulanabilirliğine göre karar verilmelidir. Çocukluk çağındaki her yaş grubunda periton diyalizi öncelikle tercih edilir. Kuzey Amerika'da ESRD'li çocukların % 65 i kronik periton diyalizi tedavisindedir (41).

HEMODİYALİZ

1960 yılında Scribner ve ark.ları ilk kez kronik böbrek yetmezliği olan bir hastaya arteriovenöz fistül yoluyla hemodiyaliz uyguladılar. Hemodiyaliz sıvıların ve solütlerin kan ile diyalizat arasında difüzyon ve ultrafiltrasyon yoluyla taşındığı bir ekstrakorporal perfüzyon tekniğidir. Bu olay, semipermeabl membran ile ayrılan kan ve diyalizatın ters yönde akımıyla sağlanır. Solütler kandan konsantrasyon gradientine göre difüzyonla uzaklaştırılır. Uzaklaştırılan molekülün boyutu klirens için esas teşkil eder. Küçük molekülü solütler difüzyonla kolayca uzaklaştırılır ve klirensi kan ve diyalizatın akım hızına bağlıdır. Büyük molekül ağırlıklı solütler ise daha az diyalizablıdır ve klirensleri diyalizör yüzeyi ve permeabilitesine bağlı olarak değişir. Sıvılar hemodiyaliz işlemi sırasında ultrafiltrasyonla uzaklaştırılır. Ultrafiltrasyon kandan diyalizat kompartmanına doğru oluşturulan transmembran hidrostatik basınç gradienti ile sağlanır(41).

Hemodiyaliz işlemi için yeterli düzeyde ekstrakorporal kan akımını sağlayan vasküler bir giriş yolu gerekir. Erişkinlerde ve 20 kilogramın üzerindeki çocuklarda sıklıkla

arteriovenöz fistül oluşturularak, küçük çocuklarda ve bebeklerde ise subclavian veya internal juguler vene yerleştirilen kalıcı kataterler aracılığıyla diyaliz yapılabilir (39,41).

Hemodiyaliz makinalarının son 10 yılda gelişmesi ile çocuklara hemodiyaliz daha kolay ve emniyetli olarak uygulanabilmektedir. Daha düşük hızda çalışmaya imkan veren kan pompaları ve ultrafiltrasyon kontrol cihazına sahip makineler mevcuttur. Ayrıca günümüzde pediatrik hemodiyaliz için gerekli olan küçük yüzey alanlı diyalizörler ve başlangıç volümü 20-58 ml. kadar az olan özel hemodiyaliz kan setleri de vardır(39,40,41). Standart hemodiyaliz tedavisi haftada 3 kez herbiri 3-4 saat süren seanslar şeklinde yapılır. Pediatrik diyalizde toplam dolaşan diyaliz volümü çocuğun kan volümünün % 10'undan az olacak şekilde uygun diyalizör ve kan setleri seçilir. Kan akım hızı hesaplanır. Pıhtılaşmayı önlemek için heparinizasyon yapılır.

PERİTON DİYALİZİ

Periton diyalizi ilk kez 1923 yılında Ganter tarafından uygulanmış ve hemodiyalizin tanınmasına kadar 1940 larda yaygın olarak kullanılmıştır. Periton boşluğunun iç yüzeyi seröz bir zar tarafından potansiyel bir alan olarak oluşturulmuştur. Bu boşluk uygun bir sıvı ile doldurulduğunda bu zardan solütler elektrokimyasal gradientlerine göre difüzyonla geçerler. Bu işlemle küçük ve orta molekül ağırlıklı toksinler kandan temizlenir ve kalsiyum gibi eksik olan elektrolitler vücuda taşınır(41,42).

ESRD'li hastalarda uzun süreli tedavide periton diyalizi, ilk kez 1976' da Popovich, Moncrief ve ark.larının tanımladığı teknikle bugünkü sürekli ayaktan periton diyalizinin uygulanması ile başlamıştır. Sürekli periton diyaliz teknikleri, ESRD'li çocuklarda en çok tercih edilen diyaliz şekli olmuştur. Avantajları; özellikle hemodiyaliz için zorluk oluşturan küçük çocuklarda ve bebeklerde nispeten daha kolay uygulanır, evde uygulanabilir olması nedeniyle okul,oyun gibi günlük aktiviteleri etkilemez, hemodiyalizden daha iyi bir metabolik kontrol sağlar, anemi çok daha az gelişir, sıvı ve diet kısıtlamasına ihtiyaç göstermez (39,42).

Sürekli ayaktan periton diyalizi, periton boşluğuna yerleştirilen Tenckhoff katateri yardımıyla günde 4-5 kez periton boşluğuna diyalizatın doldurulması ve 4-8 saatlik bekleme süreleri olan değişimler şeklinde yapılır.

NORMAL LİPOPROTEİN METABOLİZMASI

Plasma lipidleri:

Plazmadaki lipidlerden klinik önemi fazla olanları kolesterol ve trigliseriddir. Kolesterolün vücutta oldukça yararlı işlevleri vardır. Kolesterol tüm hücreler için gereklidir. Hücre membranında iskelet görevi yapar, sinirler çevresindeki miyelin kılıflarının oluşması için gereklidir, özellikle beyin hücreleri kolesterolden zengindir. Deride de önemli miktarda kolesterol bulunur, vitamin D deride kolesterolden sentez edilir. Vücuttaki bazı steroid hormonları da kolesterolden sentezlenir. Kolesterol karaciğerde safra tuzlarının yapımı ve dolayısıyla yağların sindiriminde rol alır ve yağda eriyen vitaminlerin emilimi için gereklidir. Trigliseridler, yağ hücrelerinde depo şeklindedir ve diğer hücreler ve kaslar tarafından enerji kaynağı olarak kullanılırlar. Gliserol çatısına eklenmiş yağ asitlerinden meydana gelmiştir(43,44).

Lipoproteinler:

Kolesterol esterleri, trigliseridler ve fosfolipidler plazmada çözünmez haldedirler ve dolaşımda çözünür lipoprotein makromolekülleri halinde taşınırlar. Lipoproteinlerin çekirdek kısmı kolesterol esterleri ve trigliseridlerden oluşur, kabuk kısmında ise kolesterol, fosfolipidler ve proteinler bulunur. Bu makromolekül komplekslerinin protein komponentlerine apolipoproteinler denilir. Lipoproteinlerin fiziksel özellikleri yapılarındaki lipid ve proteinlerin oranına göre değişir. Lipoproteinler yoğunluklarına göre sınıflandırılırlar, genel olarak partikülün protein miktarı arttıkça yoğunlukları artar ve trigliserid içeriği azalma eğilimi gösterir(tablo-I). Bu partiküllerin metabolizması oldukça karmaşıktır kısaca diyet lipidlerinin barsaktan karaciğere taşınmasını, kolesterolün ekstrahepatik dokulara dağıtılmasını ve dolaşımdan uzaklaştırılmasını sağlarlar (43,44,45).

Tablo I: Lipoproteinlerin başlıca özellikleri.

| | Şilomikron | VLDL | IDL | LDL | HDL2 | HDL3 |
|----------------------------|--|--|-----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Portein (%) | <2 | 12 | 20 | 25 | 40 | 55 |
| Lipid (%) | 98 | 88 | 80 | 75 | 60 | 55 |
| Kolesterol (%) | 2 | 7 | 9 | 8 | 5 | 4 |
| Fosfolipid (%) | 7 | 18 | 19 | 22 | 33 | 35 |
| Trigliserid (%) | 86 | 55 | 23 | 6 | 5 | 3 |
| Kolesterol ester (%) | 3 | 12 | 29 | 42 | 17 | 13 |
| Apoprotein (%) | 2 | 8 | 19 | 22 | 40 | 55 |
| Temel lipid | Trigliserid | Trigliserid | Trigliserid + kolesterol ester | Kolesterol | Kolesterol + fosfolipid | Kolesterol + fosfolipid |
| Temel apoprotein | A, C, B48 | C, B100, E | | B100 | A | A |
| Dansite (gr/ml) | 0,93 | 0,93 - 1,006 | 1,006 - 1,019 | 1,019 - 1,063 | 1,063 - 1,125 | 1,125 - 1,210 |
| Elektroforetik mobilité | Orijinde kalır | Pre β | Yavaş pre β | β | α | α |
| Çap (nm) | 75 - 1200 | 30 - 80 | 25 - 35 | 18 - 25 | 9 - 12 | 5 - 9 |
| Moleküler ağırlık | 50 - 1000 x 10 ⁶ | 10 - 80 x 10 ⁶ | 5 - 10 x 10 ⁶ | 2,300,000 | 360,000 | 175,000 |
| Temel işlevi | Ekzojen trigliseridlerin taşınması | Endojen trigliseridlerin taşınması | | Dokulara kolesterol taşınması | Dokulardan kolesterol taşınması | Dokulardan kolesterol taşınması |
| Kaynağı | Bağırsak | Bağırsak ve : karaciğer | VLDL'den LDL oluşumu sırasında | VLDL metabolizması | Karaciğer ve barsaklar | Karaciğer ve barsaklar |

APOLİPOPROTEİNLER VE FONKSİYONLARI

Plazma lipoproteinleri bir veya birden fazla apolipoprotein denilen spesifik proteinden oluşur. İnsan apolipoproteinleri farklı boyut ve yapıdadır. Apo A'lar (AI, AII, AIV), apoB'ler (B48, B100), apo C'ler (CI, CII, CIII), apo D, apo E ve apo J olarak sınıflanırlar (tablo-II).

Tablo II: Apolipoproteinlerin temel özellikleri

| | AI | AII | B48 | B100 | CI | CII | CIII | E |
|---------------------------------|--|------------------------|--|--|-----------|-----------------------------------|-----------|---|
| Konsantrasyon (mg/dl) | 130 | 40 | <1 | 80 | 6 | 3 | 12 | 5 |
| Temel lipoprotein fraksiyonu | HDL | HDL | Şilomikron | VLDL, LDL | VLDL, HDL | VLDL, HDL | VLDL, HDL | VLDL, HDL |
| Moleküler ağırlığı | 28,300 | 17,000 | 265,000 | 513,000 | 6331 | 8837 | 8764 | 33,000 |
| Dokusal kaynağı | Karaciğer, Bağırsak | Karaciğer, Bağırsak | Barsaklar | Karaciğer | Karaciğer | Karaciğer | Karaciğer | Karaciğer |
| İşlevi | Lesitin kolesterol açıl transfeazın kofaktörü | Yapısal protein | Yapısal protein ve remnant reseptör bağlanmasına yardımcı | LDL reseptör bağlanmasına yardımcı | ? | Lipoprotein lipaz kofaktörü | ? | Remnant reseptör bağlanmasına yardımcı |

Lipoprotein yapısının devamlılığı ve lipid/lipoprotein metabolizmasının düzenlenmesinde apolipoproteinlerin önemi 1970'li yıllarda açıklanmıştır. En iyi tanımlanan apolipoprotein fonksiyonu lipoprotein partikülünü stabilize etme kapasitesidir. Apolipoproteinler çeşitli dokular arasında lipidlerin dağılımı ve taşınmasında önemli fonksiyonlar gösterirler. Spesifik apolipoproteinler sellüler reseptörler aracılığıyla lipidlerin dokulara dağılımını sağlar. Bir diğer fonksiyon lipoprotein metabolizmasındaki enzimler için kofaktör rolleridir.

Apo AI: HDL nin majör proteinidir, keza şilomikronlarda daha az sıklıkta VLDL de bulunur. Arteriyel duvar dahil periferik dokulardaki kolesterolün fazlasının esterleştirilmesi ve karaciğere transportunu sağlayan reverse kolesterol transportu denilen olayda başlıca rolü oynar. Bu fonksiyonu, plazma HDL düzeyleri ile koroner kalp hastalığı arasındaki kuvvetli tersine bağıntıyı açıklar. Apo AI, LCAT için kofaktördür, HDL reseptörü için ligand görevi yapar. Apo AI geni 11. kromozomun uzun kolunda yer alır, apo CIII ve apo AIV gen lokuslarına yakındır. Apo AI genindeki yapısal değişiklikler plazma HDL konsantrasyonunu etkiler ve bu kişilerde kardiovasküler risk artar.

Apo AII: HDL'nin ikinci sıklıktaki proteinidir. Lipoprotein metabolizmasındaki spesifik fonksiyonu bilinmemektedir. Apo AI'in antagonistidir.

Apo AIV: Şilomikronların majör, HDL'nin minör komponentidir. LCAT aktivasyonunda, hücre kolesterol akışında, HDL ile reseptör arasındaki etkileşimde rol aldığı düşünülür.

Apo B: Şilomikronların, VLDL, LDL ve lipoprotein (a)'nın esas proteinidir. B100 ve B48 olarak iki formu vardır. B100 karaciğerden VLDL'nin bir parçası olarak salgılanır ve tüm olaylar boyunca tek bir molekül olarak kalır. LDL'nin tek proteinidir ve LDL reseptörü için ligand görevi yapar. Apo B100 tüm aterojenik lipoproteinlerin bir komponentidir ve aterosklerotik hastalıklarda plazma düzeyi artar. Apo B genindeki mutasyonlar LDL düzeylerini etkiler.

Apo CII: Şilomikronlar, VLDL ve HDL'de bulunur. Lipoprotein lipaz için kofaktördür.

Apo CIII: Şilomikronlar, VLDL ve HDL'nin yüzey bileşimidir. Varlığında VLDL ve şilomikronların hepatik reseptörle ilişkisi baskılanır. LPL aktivasyonu inhibe olur, LCAT aktive edilir.

Apo E: Şilomikronların ve VLDL'nin yapısındadır. Lipoproteinlerin hücre reseptörleri ile etkileşiminde rol alır(43,44,46).

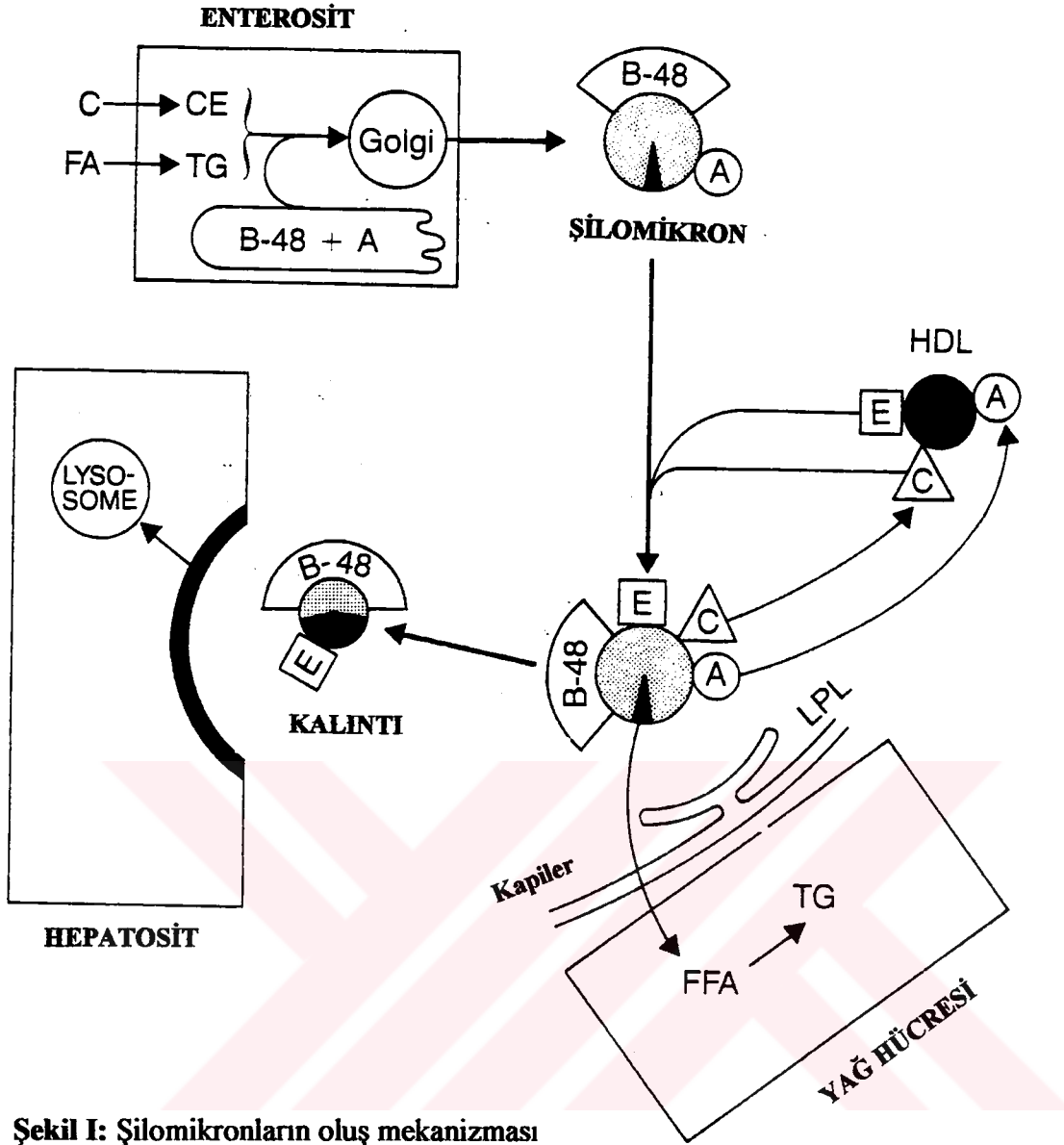
ENZİMLER

Lipoprotein metabolizmasında başlıca üç enzimin rolü vardır:

1) Lipoprotein lipaz, 2) hepatik lipaz, 3) lesitin kolesterol asil transferaz.

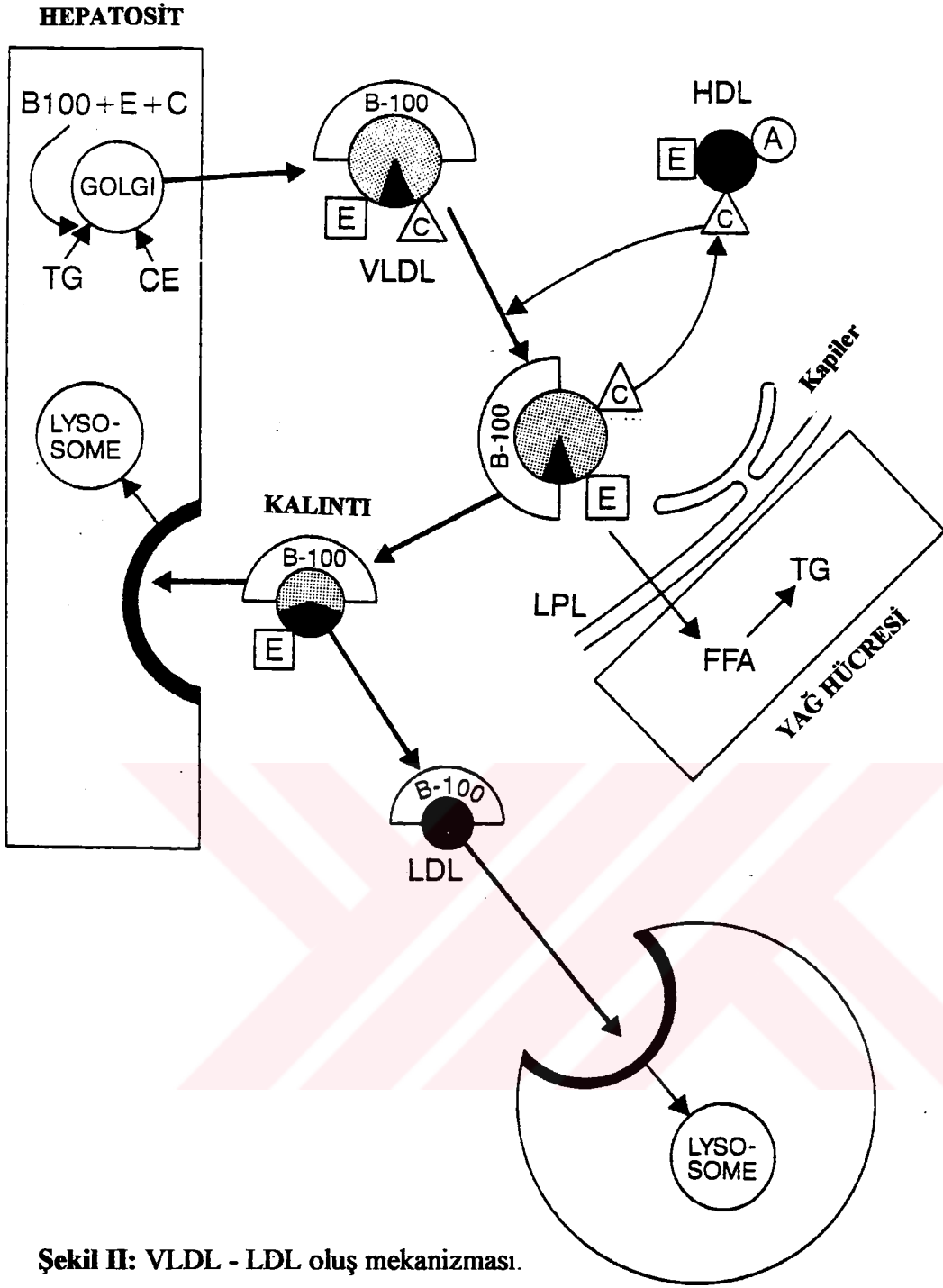
Lipoprotein lipaz yağ dokusu ve çizgili kaslarda bulunur. Bu dokularda parankimal hücrelerde sentezlenir, salgılanır ve kapiller endotelde heparan sülfata bağlıdır. LPL aktivitesi için Apo CII gerekir. Hepatik lipaz hepatositlerce sentez edilir, hepatik, adrenal ve gonadlardaki endotel hücrelerine taşınır. İşlevi LPL kadar iyi bilinmez. LDL oluşumunun son aşamalarında, VLDL ve IDL lipolizinde rol oynar. Lesitin kolesterol asil transferaz kolesterol esterlerinin sentezi için gereklidir. Aktivitesi için Apo A1 gereklidir(43,44).

Ekzojen diyet lipidlerinin transportu: Yağlı bir öğün alımını takiben intestinal ve pankreatik lipaz enzimleriyle hidroliz sonrası açığa çıkan serbest yağ asitleri ve kolesterol ince barsak epitelinde trigliseridler ve kolesterol esterlerini oluşturur ve en az iki apolipoprotein (apo AI ve apo B48) ile birlikte şilomikronlar oluşur (şekil-I). Şilomikronlar intestinal lenf sistemine salgılanır ve torasik kanal yoluyla periferik dolaşıma katılırlar. Trigliseridler şilomikron kitlesinin çoğunu oluşturur ve kapiller endotelde lipoprotein lipaz enzimiyle hemen hidrolize edilir. Bu hidrolizden oluşan serbest yağ asitleri yağ dokusuna trigliserid olarak depolanmak üzere veya beta-oksidasyon için kas dokusuna sevk edilir. Trigliserid içeriğininin çoğunu kaybeden lipoprotein partikülleri daha küçük ve daha yoğun şekle gelirler, bunlara şilomikron kalıntıları denilir. Bu kalıntılar kolesterol esterlerinin tümünü içerir, bir kısmı apo C ve apo A1 ile birlikte yüksek dansiteli lipoproteine (HDL) dönüşür. Apo B48 ve apo E içeren kalıntılar ise spesifik hepatik membran reseptörleri yoluyla hücre içerisine alınırlar. Bu mekanizmayla diet kolesterolü karaciğere taşınır ve hepatik kolesterol metabolizmasınınin regülasyonunda rol alır. Normal şartlarda şilomikronlar ve kalıntılarının dolaşımdaki ömürleri çok kısadır, 12 saatlik açlığı takiben plazmada diet kaynaklı lipoprotein bulunmaz(43,44,45).



Şekil I: Şilomikronların oluş mekanizması

Karaciğerden endojen lipidlerin transportu: Karaciğer serbest ve esterleşmiş kolesterol, trigliseridler, fosfolipidler ve apo B100, apo C, apo E den oluşan, çok küçük dansiteli lipoprotein (VLDL) denilen bir çeşit lipoproteini salgılar. Şilomikronlar gibi VLDL de trigliseridleri lipoprotein lipaz aracılığıyla yağ dokusuna taşır (şekil-II). Bu olay sonucunda daha küçük ve daha yoğun hale gelen VLDL ye VLDL kalıntıları veya orta dansiteli lipoproteinler (IDL) denir. Bu kalıntıların bir kısmı heptosite alınırken bir kısmında düşük dansiteli lipoproteine (LDL) değişir. Bu son olaylarda partikülde kolesterol esterleri ve apoB-100 dışında başka apolipoprotein ve trigliserid kalmaz. Çoğu hücre membranında LDL ye spesifik bir reseptör mevcuttur. Bu mekanizmayla LDL partikülleri ekstrahepatik dokulara hücre membranlarının sentezinde kullanılmak üzere kolesterol taşır. Ayrıca steroid hormonu sentez eden dokular kolesterol ihtiyaçlarını LDL reseptörleri aracılığı ile sağlar. LDL partikülleri plazmada bir kaç gün bulunabilir(43,44,45).



Şekil II: VLDL - LDL oluş mekanizması.

HDL ve reverse kolesterol transportu: HDL karaciğerden dolaşıma matür partikül olarak salgılanır ,ince barsakta fosfolipidler, apoE, apoA dan oluşan bir partikülden ibarettir. Bu partikül dokulardan, VLDL ve LDL den kolesterolü alır. Kolesterol lesitin:kolesterol asil transferaz (LCAT) enzimiyle esterleşir. Kolesterol esterlerinin bir kısmı HDL çekirdeğinde depolanır diğer kısmı VLDL ve LDL ye geri verilirler. Bu olay doku kolesterolünün karaciğere geri dönmesini sağlar (reverse kolesterol transportu). HDL karaciğer tarafından metabolize edilebilir ve bir diğer yolla doku kolesterolü karaciğere dönmüş olur(43,44,45).

TRİGLİSERİD VE KOLESTEROLÜN NORMAL PLAZMA DEĞERLERİ

Normal plazma total kolesterol değerini tanımlamak güçtür. Yaşamın ilk aylarından itibaren total kolesterol düzeyi hızla artar. 15-20 yaş civarında bu düzeyde çok az değişiklik olur, her iki seks için ortalama kolesterol düzeyi 150-165 mg/dl dir. LDL kolesterol 100 mg/dl nin biraz altında kalır. HDL kolesterol kızlarda sabit kalırken erkeklerde ikinci dekada belirgin olarak azalır. Erken erişkinlik döneminde plazma kolesterolü LDL deki artışa paralel olarak belirgin yükselir, gelecek 30 yıl boyunca erkeklerde bu artış oranı daha fazladır (tablo-III).

Tablo III: Çocuklarda lipid ve lipoprotein düzeyleri (ortalama ve persantil)

| | Total Triglyceride (mg/dL) | | | | | Total Cholesterol (mg/dL) | | | | | LDL Cholesterol (mg/dL) | | | | | HDL Cholesterol (mg/dL)* | | | | |
|----------|----------------------------|------|------|------|------|---------------------------|------|------|------|------|-------------------------|------|------|------|------|--------------------------|------|------|------|------|
| | 5tb | Mean | 75tb | 90tb | 95tb | 5tb | Mean | 75tb | 90tb | 95tb | 5tb | Mean | 75tb | 90tb | 95tb | 5tb | 10tb | 25tb | Mean | 95tb |
| Çırd | 14 | 34 | — | — | 84 | 42 | 68 | — | — | 103 | 17 | 29 | — | — | 50 | 13 | — | — | 35 | 60 |
| 1-4 yr | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Male | 29 | 56 | 68 | 85 | 99 | 114 | 155 | 170 | 190 | 203 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Female | 34 | 64 | 74 | 95 | 112 | 112 | 156 | 173 | 188 | 200 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 5-9 yr | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Male | 28 | 52 | 58 | 70 | 85 | 125 | 155 | 168 | 183 | 189 | 63 | 93 | 103 | 117 | 129 | 38 | 42 | 49 | 56 | 74 |
| Female | 32 | 64 | 74 | 103 | 126 | 131 | 164 | 176 | 190 | 197 | 68 | 100 | 115 | 125 | 140 | 36 | 38 | 47 | 53 | 73 |
| 10-14 yr | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Male | 33 | 63 | 74 | 94 | 111 | 124 | 160 | 173 | 188 | 202 | 64 | 97 | 109 | 122 | 132 | 37 | 40 | 46 | 55 | 74 |
| Female | 39 | 72 | 85 | 104 | 120 | 125 | 160 | 171 | 191 | 205 | 68 | 97 | 110 | 126 | 136 | 37 | 40 | 45 | 52 | 70 |
| 15-19 yr | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Male | 38 | 78 | 88 | 125 | 143 | 118 | 153 | 168 | 183 | 191 | 62 | 94 | 109 | 123 | 130 | 30 | 34 | 39 | 46 | 63 |
| Female | 36 | 73 | 85 | 112 | 126 | 118 | 159 | 176 | 198 | 207 | 59 | 96 | 111 | 129 | 137 | 35 | 38 | 43 | 52 | 74 |

Düşük HDL kolesterol ve yüksek trigliserid değerleri ile birlikte erkeklerde 50-60 yaşlarına kadar aterosklerotik kalp hastalığı riski fazladır. Genellikle bir kişi cinse ve yaşa göre belirtilen değer >95. persantilde ise hiperlipemik olarak kabul edilir. Böylece hiperkolesterolemi açlık kolesterol düzeyinin ilk iki dekada her iki cins için 200 mg/dl nin üzerinde olmasıdır. Koroner arter hastalığı riski hakkında lipoprotein fraksiyonları kolesterolden daha fazla bilgi verebilir. Plazma total kolesterolünün %60-75'i LDL ile taşınır, LDL düzeyleri direkt olarak koroner arter hastalığı riskini gösterir. HDL normalde plazma kolesterolünün % 20-25'idir, düzeyleri koroner arter hastalığı ile ters orantılıdır. HDL konsantrasyonu 30 mg/dl de iken koroner arter hastalığı prevalansı 60 mg/dl'ye göre iki katı artmıştır. Framingham çalışmasında her iki cinste LDL düzeyi 120-160 mg/dl iken HDL < 30 mg/dl ise koroner arter hastalığı riski artmış bulunmuştur. National Cholesterol Education Programme (NCEP) total kolesterol düzeyini <200 mg/dl ise ideal, 200-240 mg/dl arasında ise sınırın üst düzeyinde, >240 mg/dl ise yüksek riskli düzeyde olarak kabul eder. NCEP, LDL ye dayalı tedavi kararı sınırlarını da belirlemiştir, buna göre; LDL düzeyi, a) < 130 mg/dl ise idealdir, b) 130 mg/dl nin üzerinde ise diyet tedavisi önerilir, c) 130-160 mg/dl

arasında ise ve birlikte hastada iki veya daha fazla koroner arter hastalığı riski veya hastalığın kendisi varsa ilaç tedavisi verilir, d) LDL > 160 mg/dl ise (risk faktörü olmasa bile) ilaç tedavisi diyetle eklenir. National Institutes of Health Consensus Development Conference on Lowering Blood Cholesterol de (1984) 2-19 yaşarası çocuklar için kolesterol düzeyi > 170 mg/dl (75.persantil) orta derecede riskli, > 185 mg/dl (90.persantil) yüksek riskli grup olarak belirlenmiştir. Her iki grup içinde erken hiperkolesterolemi tedavisi önerilmiştir, çünkü kolesterol düzeylerini etkileyen hayat tarzı ve beslenme alışkanlıkları sıklıkla çocukluk çağında oluşmaktadır (67). Bugünkü görüş genç yetişkin, adolesan ve çocuklarda bazı risk faktörlerinin varlığında kan kolesterolünün ölçülmesidir (104). Bunlar:

-Anne veya babada yüksek kolesterol düzeyi (> 240 mg/dl.) ,

-Anne-baba veya birinci dereceden büyüklerde erken yaşta geçirilmiş koroner kalp hastalığı, inme, periferik damar hastalığı veya ani kardiyak ölüm öyküsü varsa ,

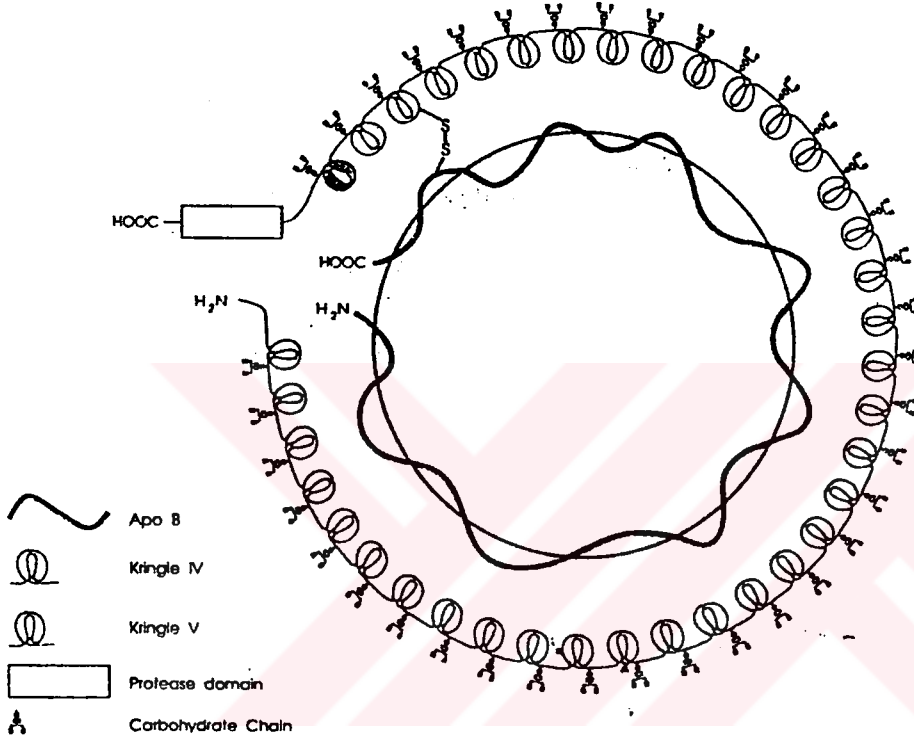
-Kan basıncı yüksek bulunan, obez, diabetik çocuklarda, sigara içenlerde, yüksek yağ ve kolesterollü diyetle beslenenlerde kolesterol taraması önerilir.

Yapılan değerlendirmede kolesterol değeri >95. persantilde olan veya erken ateroskleroz öyküsü bulunan çocuklardan lipoprotein profili istenir. LDL kolesterol değeri >130 mg/dl. olması yüksek kabul edilir ve etyolojiye yönelik araştırmalar yapılırken bir yandan diyet tedavisine başlanır. LDL kolesterol değeri <110 mg/dl'nin altına düşürülmeye çalışılır.

Plazma trigliseridi ilk yıl geçici bir artış gösterirken bir kaç yıl 50-60 mg/dl ye düşer, 20 yaş civarında ortalama 75 mg/dl dir. Hipertrigliseridemi sınırı açlık trigliseridinin 95. persantilden yüksek olmasıdır. Plazma kolesterolünün tersine trigliseridin koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olmamasına karşın düşük HDL-K ile birlikte iken risk oluşturur. Hipertrigliseridemi, diyabet, renal hastalıklar, hiperürisemi ve pankreatitte görülür. Ayrıca yüksek trigliserid düzeyi kolesterol düzeyi normal olsa bile hiperlipideminin genetik formlarından birine işaret edebilir. Bu nedenle trigliserid düzeyi yüksek çocuklarında izlenmesi gerekmektedir(43,44,45).

LİPOPROTEİN (a):

Lipoprotein (a) (Lp (a)), yapısında lipid transportu ve pıhtılaşma sistemi ile ilgili elementler taşıyan kompleks bir moleküldür. İlk kez 1963 yılında Berg tarafından myokard enfarktüsü geçiren hastalarda LDL'nin antijenik yapısı araştırılırken saptanmıştır. Lp(a), dansitesi 1.050-1.080 gr/ml olan büyük bir lipoproteindir. Kendine özgü bir glikoprotein olan Apo (a) nın ApoB-100 ye tek bir disülfid köprüsüyle bağlanması ile oluşur. Apo(a) yapısında plazminojene benzer çok sayıda "kringle IV" birimi bulunur (şekil-III).



Şekil III: Lipoprotein (a)'nın moleküler yapısı

Apo (a) geni 6. kromozomda yerleşmiştir, 1987' de Apo (a) nın genetik farklı boyutlarda olduğunun bulunması Lp(a)' nın genetiğinin anlaşılmasını sağlamıştır. Apo (a) nın molekül ağırlıkları 420- 840 kDa arasında değişen 6 farklı izoformu tanımlanmıştır (F, B, S1, S2, S3, S4) (43,47,48). Apo (a) nın molekül ağırlığı ile Lp(a)'nın plazma konsantrasyonu arasında tersine bir korelasyon bulunmuştur. Düşük molekül ağırlıklı izoformu olan kişiler yüksek Lp(a) konsantrasyonuna sahiptir (49). Lp (a) konsantrasyonları < 0.1 ila >300 mg/dl arasında değişiklik gösterir. Çoğu kişide < 15 mg/dl dir. >30 mg/dl gibi yüksek değerler erken koroner aterosklerozu, serebrovasküler ateroskleroz ve safen veni by-pass graftı stenozu ile ilişkilidir (21-25).

Lipoprotein(a)'nın fizyolojik fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. İn vitro çalışmalarda, doku plazminojen aktivatörleri ile plazminojene bağlanmada yarışmaya girdiği,

plazminojenin endotel hücreleri ve makrofajlarla etkileşimini engellediği, fibrinojen ve fibrine bağlandığı, sonuç olarak fibrinolizi bozduğu gösterilmiştir (43,50).

Epidemiyolojik bilgiler yüksek lp(a) konsantrasyonlarının koroner kalp hastalığı, felç ve periferik ateroskleroz ile kuvvetle ilişkili olduğunu gösterir özellikle diğer risk faktörleri ile birlikte (yüksek LDL veya düşük HDL) koroner kalp hastalığı riski artar. Düşük molekül ağırlıklı Apo (a) fenotipleri ile koroner kalp hastalığı arasında çeşitli popülasyonlar için risk saptanmıştır. Apo(a) isoformları herediterdir, hastalık ve çevresel faktörlerden etkilenmez öyleyse Lp(a) koroner kalp hastalığı için primer bir genetik risk faktörüdür (20-25,49).

Lp(a) düzeyi, başka bir dislipidemi ile açıklanamayan erken koroner kalp hastalığı olanlarda, ailesinde nedeni bilinmeyen erken ölüm veya erken koroner hastalığı olan kişilerde ve anne ve babasında yüksek lp(a) düzeyi saptanan çocuklarda ölçülmelidir (43).

Renal hastalıkların bazı çeşitlerinde ve onların tedavi tiplerinde de oldukça yüksek Lp(a) konsantrasyonları bildirilmiştir. Lp (a) düzeyleri ciddi nefrotik sendromlu hastalarda 6 kat (51), hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında 2-3 kat yükselmiştir (31,35,52). Transplantasyon sonrası Lp (a) düzeyleri azalır, fakat siklosporin kullanan hastalarda farklı immünsüpressif tedavi altındakilerden oldukça yüksek Lp (a) düzeyleri saptanır (37,53). İzofom sıklığının renal hastalarla sağlıklı kontroller arasında değişip değişmediğinin bilinmesi önemlidir. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda Lp (a) artışının sadece yüksek molekül ağırlıklı izofomu olan kişilerde gözleendiği, düşük molekül ağırlıklı hastalarda Lp (a) değerlerinin değişmediği gösterilmiştir. Düşük molekül ağırlıklı hastalar hayatları boyunca yüksek ortalama Lp (a) düzeyine sahiptirler. Yüksek molekül ağırlıklı hastalarda sadece renal yetmezlikten sonra Lp (a) düzeyi artar (49,52). Yapılan değişik çalışmalarda Lp (a) yüksekliğinin sadece Apo (a) gen lokusundaki değişikliklerle açıklanamayacağını muhtemelen renal hastalığın tipine veya tedavi şekline bağlı olduğunu düşündürür (33,49,52,54,55). SAPD hastalarında hemodiyalize göre daha yüksek Lp (a) değerleri mevcuttur, nefrotik hastalardakine benzer bu yüksek değerler diyalizat protein kayıpları sonucudur (35,36,52,56).

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE LİPİD DEĞİŞİKLİKLERİ

Renal hastalıklar ve hiperlipemi arasındaki ilişki yüz yıldan fazla zamandır bilinmektedir. Üremik hastalardaki lipid bozuklukları, son yıllarda renal replasman tedavisindeki hastaların ölüm sebeplerinin başında vasküler komplikasyonlar tanımlandığından beri büyük ilgi görmektedir (5,6,9). Üremide gelişen lipid ve lipoprotein

değişiklikleri pek çok hastada diyaliz tedavisi süresince ve transplantasyondan sonra da devam etmektedir. Glomerül filtrasyon hızındaki azalma derecesiyle lipid bozuklukları ilişkilidir ve 40 ml/dk altında olduğu bildirilmiştir (39). Çoğu üremik çocuktaki lipid profili tip IV hiperlipoproteinemiye benzer (Frederichson sınıflaması). Trigliseridler artar, kolesterol normaldir. Lipoprotein içerikleri değişir (57). Bazı hastalarda da lipid paterni tip II ye benzerdir. Hipertrigliseridemi en sık görülen bozukluktur, genellikle orta derecededir. Tüm diyaliz hastalarının %50 ila 75 inde yükselir. Hiperkolesterolemi nadiren oluşur. Diyaliz hastalarının bazılarında düşük total kolesterol düzeylerine rastlanır. Yapılan çalışmalarda çeşitli lipoprotein fraksiyonlarının da değiştiğini bildirmişlerdir. VLDL ve IDL de artış ve HDL kolesterolde azalma saptanır, LDL normaldir. Bu lipoprotein fraksiyonlarının trigliserid içeriği artmıştır. HDL'nin kolesterol içeriği azalmış, VLDL'nin kolesterol içeriği ise artmıştır (9-13,16,58)(Tablo IV).

Tablo IV: Kronik böbrek yetmezliğinde serum lipoprotein bileşimindeki değişiklikler.

-
- 1-VLDL, IDL, LDL ve HDL'nin trigliserid içeriğinde artış,
 - 2-HDL nin kolesterol içeriğinde azalma, VLDL'nin kolesterol içeriğinde artma,
 - 3-β- VLDL varlığı,
 - 4-Toplam Apo AI + AII konsantrasyonunda azalma,
 - 5-Apo AIV konsantrasyonunda artma; LDL'de Apo IV varlığı,
 - 6-Apo B'de artma; VLDL de Apo B-48 varlığı,
 - 7-Apo CII'de azalma; Apo CIII'de artma; Apo CII/III de azalma,
 - 8-VLDL'deki Apo CIII'ün sialik asidinde artış,
 - 9-LDL'de Apo E varlığı.
-

Trigliseridden zengin VLDL parçaları normalden daha yavaş hareketlidirler, ateroskleroz için riski artırdığı düşünülür. HDL kolesteroldeki azalma aterojenik defansta önemli olan kolesterolden zengin apo E- HDL'nin azalmasıyla ilişkilidir (59). Apolipoprotein dağılımındaki önemli değişikliklerden en erken gözlenen trigliserid normal sınırlarda iken apo AI/apo CIII oranındaki azalmadır. En karakteristik özelliklerden birisi Apo CIII deki artıştır. Apo CIII trigliseridden zengin lipoproteinlerin yıkılmasından sorumlu olayların değerlendirilmesinde faydalıdır. Ayrıca Apo AI ve apo AII de azalma saptanır, Apo B normal veya hafifçe artar, ApoE düzeyi azalır. Bu farklılıklar apo AI/apo B oranında azalma ile sonuçlanır. Bu oran genellikle lipoprotein profilinin ateroskleroza karşı koruyuculuğunun bir indeksi olarak kabul edilir (10,12,60). Son yıllarda kronik böbrek yetmezlikli hastalarda lipoprotein (a) düzeylerinin de arttığı gösterilmiştir(31,35,49,52,61)

ÜREMİK DİSLİPOPROTEİNEMİ PATOGENEZİ:

Lipoproteinlerin plazma konsantrasyonları onların yapım ve yıkım oranları arasındaki bir denge ile belirlenir. Böbrek yetmezliğinde lipoproteinlerin metabolizmasını pek çok faktör etkileyebilir (tablo V).

Tablo V: Kronik böbrek yetmezliğinde trigliserid metabolizmasındaki değişikliklere eşlik eden etkenler.

Trigliserid katabolizması ve yıkımında azalma

1- Lipolitik enzim aktivitelerinin azalması:

- *Lipoprotein lipaz:* İnsülin eksikliği veya rezistansı,
Parathormon artışı,
Üremik plazmadaki inhibitörler,
Apo C-II/ Apo C-III oranında azalma.

-*Hepatik trigliserid lipaz,*

-*Lesitin kolesterol asiltransferaz.*

2- Lipoprotein yapılarındaki değişiklikler:

- *Trigliseridden zengin LDL,*
 - *Apolipoprotein yapısında değişiklik:* IDL- LDL deki Apo C-III/ Apo E oranında artış.
 - *Lipoproteinlerdeki değişiklik.*
- 3- Lipoproteinlerin reseptör ve nonreseptör ilişkili alımının azalması.

Trigliserid yapımında artma

- 1- Diyetteki karbonhidratların artması,
 - 2- CAPD deki hastaların diyalizatlarından glikoz emilimi,
 - 3- Hiperinsülinemi?
-

Çoğu bulgular renal yetmezlikli hastalardaki hipertrigliserideminin sebebi olarak trigliserid ve VLDL nin dolaşımdan uzaklaştırılmasında azalma olduğunu gösterir. Bu çalışmalarda ekzojen olarak verilen şilomikronların klirensinin bozulduğu ve radyoaktif işaretlenmiş trigliseridlerin kaybolmasının geciktiği bulunmuştur. Katabolizmanın değişik dönemlerinde biriken lipoproteinler şilomikron kalıntıları ve IDL konsantrasyonunda artış olarak plazmaya yansır (10,11,12,58,62). VLDL nin periferik katabolizmasındaki ve trigliserid yıkımındaki bozulma hepatik lipaz ve lipoprotein lipaz aktivitelerindeki bozukluklara bağlıdır. LPL nin indirekt bir göstergesi olan post-heparin lipolitik aktivite

üremik hastalarda azalmıştır (63). Lipoprotein lipaz aktivitesinin azalma sebebi kesin olarak bilinmez. Serumda HDL ve VLDL nin Apo CII içeriği azalmış, yine VLDL de sialik asitten zengin Apo CIII artmıştır. Apolipoprotein CII LPL nin kofaktörüdür, Apo CIII bu olayı inhibe eder. Sıklıkla plazmada Apo CII/Apo CIII oranı azalmış olarak bulunur (10-12,60). Üremiklerde bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Paratiroid hormon fazlalığının LPL aktivitesinde azalmaya yol açtığı ve trigliserid yapımını arttırdığı bildirilmiştir (9,10). Bazı bulgular ise trigliserid yapımında artış olduğuna işaret eder. Artmış yapım hepatik VLDL sentezinin uyarılması sonucu olabilir. Asetat gibi serbest yağ asidi sentezi prekürsörleri, diyalizat yoluyla veya bozuk karbonhidrat toleransıya bu sentezi uyarabilir. İnsülin rezistansına bağlı gelişen hiperinsülineminin üremik hastalarda trigliserid yapımını arttırabileceği birkaç çalışma ile gösterilmiştir (9,10,12). Plazmadaki ve lipoproteinlerdeki kolesterol değişiklikleri trigliserid metabolizmasındaki değişikliklere sekonderdir. Bazı araştırmacılar normotrigliseridemik hemodiyaliz hastalarında hem kolesterol esterleşmesi hem de kolesterol ester transfer oranının düşük olduğunu belirttiler (9).

SAPD HASTALARINDAKİ LİPOPROTEİN BOZUKLUKLARI:

SAPD hastaları hemodiyaliz hastalarından daha yüksek trigliserid ve total kolesterol düzeylerine sahiptirler. SAPD başlangıcında hipertrigliseridemi mevcut değilse çoğu hastada iki üç ay içinde serumda yükselir. SAPD nin ilk aylarında VLDL, LDL ve total kolesterol düzeyleri yükselmeye başlar. HDL kolesterol düzeyleri ile ilgili çeşitli çalışmalar arasında farklılıklar vardır. Yapılan çalışmalar SAPD tedavisindekilerin hemodiyalize göre daha yüksek total ve LDL kolesterol düzeylerine sahip oldukları, trigliserid ve HDL kolesterol düzeylerinin her iki grupta farklı olmadığını göstermektedir (32,33,35,52). SAPD uygulanan hastalarda hiperlipemiyi pek çok faktör arttırabilir. Öncelikle diyalizattan glikoz absorsiyonu insülin düzeyini artırarak hepatik trigliserid sentezini uyarır böylece VLDL yapım hızı artar. Bir diğer faktör SAPD süresince periton yoluyla olan protein kayıplarıdır. Nefrotik sendromlu hastalarda olduğu gibi hepatik lipoprotein sentezi uyarılır. Nefrotik hastalarda VLDL artışı direkt olarak dolaşan LDL düzeylerini arttırır ve dominant olan lipid bozukluğu hiperkolesterolemidir. SAPD hastalarında ise bozuk VLDL klirensinden dolayı hiperkolesterolemiden ziyade hipertrigliseridemi görülür (9,13,64). Lipoproteinler SAPD boyunca periton yoluyla kaybedilirler. Artmış lipoprotein klirensinin lipid bozukluklarını etkileyip etkilemediği tam açık değildir. Lipoprotein klirensi; özellikle HDL kaybı, molekül ağırlığı, plazma konsantrasyonu ve bekleme süresi ile ilgilidir (56,65). Lipoprotein

profillerindeki bu farklılıklar daha spesifik kolesterolden zengin partiküllerin birikimine yol açarak SAPD hastalarının ateroskleroz gelişimine daha duyarlı olmalarını sağlar (34-36,64).

ATEROSKLEROZ VE DAMAR HASTALIĞI

Aterosklerotik damar hastalıkları gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Ateroskleroz yıllardan beri erişkin hastalığı kabul edilmiştir. Ancak aterosklerozla ilgili patolojik değişikliklerin çocuklukta başladığı klinik bulguların ise geç dönemde ortaya çıktığı gösterilmiştir (26,27,43,66).

Ateroskleroz büyük ve orta çaplı arterlerin, çeşitli hücre tiplerini özellikle media tabakasındaki düz kas hücreleri, endotel ve makrofajları ilgilendiren kompleks bir hastalıdır. Ateroskleroz aorta, koroner arterler, serebral ve periferik arterler gibi muskuloelastik arterleri tutar. İnsanlarda gelişen aterosklerotik lezyonlarda başlıca üç temel değişiklik vardır.

- Düz kas hücrelerinde proliferasyon,
- Kolesterol ve kolesterol esterlerini içeren hücre içi ve hücre dışı lipid birikimi,
- Hücre dışı matriksi olarak kollajen ve elastin toplanması.

Aterosklerozun patogenezi tam açıklanamamıştır. En popüler teori , Rokitansky'nin 'enkrustasyon teorisi' dir. Hemodinamik ve diğer nedenlerle endotelde oluşan trombüsün düz kas hücreleri tarafından organizasyonu ile aterosklerotik plak gelişir (43,59).

Epidemiyolojik ve patolojik çalışmalar bazı kişilerin aterosklerotik damar hastalıklarına daha fazla eğilimli olduğunu ortaya koymuştur. Hastalığın gelişmesine yol açan risk faktörleri şunlardır: A. Major risk faktörleri: Diyet ve serum lipidleri, hipertansiyon, sigara, major risk faktörlerinin birlikte oluşu. B. Diğer risk faktörleri: Diyabet ve asemptomatik hiperglisemi, şişmanlık, aktivite azlığı, stress ve aile öyküsüdür(43). Çocuklarda aterosklerotik hastalık için risk faktörleri, Bogalusa Heart Study tarafından hipertansiyon, serum lipoproteinleri, obezite ve plazma insülin düzeyi olarak belirlenmiştir (67).

Erken gelişen aterosklerotik hastalık ile hiperlipemi ilişkisi çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır.

Lee ve arkadaşları 50 yaşından önce aterosklerotik kalp hastalığı tanısı alan ailelerde çocukların % 51'inde yüksek trigliserid, LDL-K ve düşük HDL-K değerleri saptadılar (68). Hacettepe Çocuk Kardiyoloji Ünitesinde yapılan benzer bir çalışmada çocukların % 34.5'inde trigliserid, total kolesterol yüksekliği ve HDL-K düşüklüğü bulundu (43).

Son yıllarda koroner kalp hastalığı risk faktörlerinin araştırılmasında lipoproteinlerin protein kısmını oluşturan apolipoproteinlerle ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu apolipoproteinlerin serum düzeyleri lipidlerden daha bağımsız ve daha erken belirleyici kabul edilir. Ekzojen faktörlerden özellikle diyetten fazla etkilenmedikleri ve genetik özelliklerinin önemli olduğu gösterilmiştir (43,59).

Freedman ve arkadaşları anne ve babalarında myokard enfarktüsü öyküsü olan 0-26 yaş arasındaki çocuklarda lipid ve lipoprotein fraksiyonları arasında ilişki bulunmamış, fakat Apo AI düşüklüğü, Apo B ve ApoB/ApoAI yüksekliği şeklinde değişiklikler saptamışlardır (69).

ATEROSKLEROZ PATOGENEZİNDE LİPİD METABOLİZMASI

Aterojenezde lipidlerin rol oynadığına dair bulgular üç grupta toplanabilir;

-Aterosklerotik lezyonlardaki fazla kolesterol içeriği,

-Fazla yağlı diyet ile beslenmiş hayvanlarda ateroskleroz gelişmesi,

-İnsanlarda aterosklerotik hastalıkla plazma lipoprotein düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösteren klinik veriler (59,70).

Normal arteriyel duvarda lipoprotein birikiminin mekanizmaları:

Normal ve aterosklerotik arterlerdeki kolesterol, plazma lipoproteinlerinden kaynaklanır. Büyük arterlerdeki kalınlaşmış intima tabakası vücudun diğer dokuları hatta plazmadan daha fazla konsantrasyonda lipoprotein içerir. Arteriyel duvar içine lipoproteinlerin taşınması, transitozis yoluyla endotel hücreleri geçilerek olur. Hiperkolesterolemide ve akut hipertansiyonda endotel geçirgenliği artar. Normalde intima tabakasında lipoproteinlerin yaşla artan konsantrasyonda biriktiği gösterilmiştir. LDL plazmaya eş veya fazladır, lipoprotein(a) birikiminin ise plazmadan yaklaşık 4 kat fazla olduğu ölçülmüştür. Hücresel aşamada ise kolesterol fazlalığı HMG-CoA redüktaz

aktivitesinde azalma ve ACAT enzim aktivitesinde artma yoluyla , ayrıca hücre yüzeyindeki LDL reseptörlerinin sayısının değiştirilmesiyle düzenlenir (70).

Familial hiperkolesterolemi, LDL reseptör yapımında veya fonksiyonundaki bir bozukluktan ortaya çıkar. Arteriyel duvarda aşırı lipid depolanmasını açıklayan ilgi çekici bir hipotezde lipoproteinlerin farklı şekillerini bağlayan değişik lipoprotein reseptörlerinin varlığıdır. Makrofajlar üzerinde asetilasyonla daha elektronegatif yapılan LDL' yi tanıyan bir reseptör gösterilmiştir. Bu reseptör, kolesterol birikimini azaltamaz ve aterosklerotik lezyonlardaki köpük hücrelerine benzer, in-vitro hücrelerde masif kolesterol esterlerinin depolanmasına yol açar. LDL'nin oksidasyonu ve insanda ateroskleroz ile ilişkisi son yıllarda dikkat çekicidir. Okside LDL partikülünün yüksek düzeyde olması pekçok hücre için toksiktir ve endotel hasarına yol açar. Bu da antioksidan tedaviyi gündeme getirmiştir. Aterosklerotik lezyonlarda lipoproteinlerin birikimi başta adezyon molekülleri olmak üzere pekçok sitokin salınmasına ve lezyonun ilerlemesine de yol açmaktadır. Özetle, arteriyel intima tabakasında kolesterol intimal LDL seklindedir. Değişen veya kompleks hale gelen intimal LDL ve alternatif reseptörler aracılığıyla hücreye alınan kolesterol esterleri sonucunda köpük hücre oluşumu gerçekleşir. Köpük hücresinin ölümü ile açığa çıkan ekstrasellüler lipidlerin matriksle olan etkileşimi ve kolesterolün uzaklaştırılması ile ilgili bilgiler sınırlıdır (59,70).

Aterosklerozla ilişkili lipoproteinler; -Kolesterolden zengin lipoproteinler: LDL, plazma kolesterolünün çoğunu taşır,aterojenik özelliği en iyi anlaşılan lipoproteindir. LDL'nin aterojenik özelliği, protein/kolesterol oranının artması ve partikül boyutunun artması ile ilişkilidir. Diyet kolesterolüne bağlı oluşan LDL düz kas hücresinde kolesterol esterleşmesini uyarır ve birikmesine yol açar, hücre büyümesi ve çoğalmasını uyarır (71,72). Lipoprotein(a), LDL' den daha yoğun bir partiküldür, fizyolojik rolü bilinmez. Artmış düzeyleri erken koroner hastalıkla ilgili bulunmuştur. LDL' den daha aterojenik olabilir (47,48).

-Proteinden zengin lipoproteinler: Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, HDL ile koroner kalp hastalığı arasında ters bir bağıntı bulunmuştur (73,74). Framingham çalışmasına göre düşük HDL, koroner kalp hastalığının artmış total veya LDL'den daha iyi bir göstergesidir (75). Apo A1 ve Apo CIII' ün herediter eksikliği, belirgin HDL düşüklüğü ile karakterize olup bu kişilerde erken ateroskleroz gelişir. HDL' nin antiaterojenik etkisini direkt olarak reverse kolesterol transportuna katılmasıyla ya da diğer mekanizmalarla açıklayabiliriz. HDL' nin arteriyel duvarda lipid depolanmasına yol açan LDL oksidasyonunu baskılaması,

lipid hidroperoksitlerin taşıyıcısı olması ve kompleman kaskadının bir inhibitörü olan Apo J nin HDL nin bir parçası olması diğer koruyucu mekanizmalardır (59,70).

-Trigliseridden zengin lipoproteinler: Trigliserid düzeyleri ile aterosklerotik hastalıklar arasında pozitif bir ilişki çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca HDL-K düşüklüğü ile trigliserid düzeyi arasında kuvvetli bir ters bağıntı mevcuttur. Şilomikron kalıntıları gibi trigliseridden zengin lipoproteinler, dolaşımında uzun süre kaldıklarında daha tehlikeli olabilirler (76-78).

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ VE KARDİOVASKÜLER HASTALIK GELİŞİMİ

1972'de Amerika Birleşik Devletlerinde tüm yaş gruplarında kardiovasküler hastalıklar ölüm sebeplerinin % 38.5'i olup aynı toplumda 24-45 yaş arasında ölümlerin sadece % 13.6'sı kardiovasküler hastalığa bağlıdır, bu yaş grubunda üremiklerde bu oran oldukça yüksektir(5). Böbrek yetmezliği olan diyaliz hastalarının ölüm nedenlerinin başında kardiovasküler hastalıkla ilgili olanlar gelir. Lindner ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada 39 hemodiyaliz hastasının 14'ünde aterosklerotik komplikasyonlardan ölüm bildirilmektedir, bu familial hiperlipoproteinemili hastaların ölüm oranının bile çok üstündedir(6). Bu çalışmadan sonra böbrek yetmezliğinin kardiovasküler hastalık riski üzerine katkısına dikkatler yoğunlaşmıştır.Yapılan bir çalışmada üremik hastaların kardiovasküler hastalıktan ölüm oranları nonüremik lipid bozukluğu olanlardan daha fazla fakat hipertansiyonlu hastalardan az olduğu gösterilmiştir(5).

Kronik böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler hastalık gelişimini etkileyen faktörler:

Hipertansiyon: Diyaliz hastalarında en erken ve en sık eşlik eden bozukluktur. Üremi başlamadan önce hipertansiyonun yeterli kontrolü ve hipertansiyonun süresi mortaliteyi etkiler. İlaç tedavisine ve yoğun hemodiyalize cevapsız malign hipertansiyonlu hastalarda erken bilateral nefrektominin yararları gösterilmiştir (5).

Kardiyak atım: Kronik yüksek kardiyak atım miyokard fonksiyonlarını olumsuz etkileyerek kalp yetersizliğine yol açar. Üremik hastalar genellikle ağır anemik olup kardiyak atımları artar. Bu problem arteriyovenöz fistül veya şant nedeniyle daha ağırlaşır. Üremik

hastaların ekstraselüler hacim artışının yeterli diyaliz tedavisi ile düzenleneceği beklenirse de kronik sıvı yükü miyokardın zorlanmasına yol açar (5).

Perikardiyal ve endokardiyal hastalık: Üremik perikardit ve endokardit diyaliz hastalarında kardiyovasküler mortaliteyi arttıran en sık problemlerdendir. Üremik hastalarda damar duvarında hücrelerin anormal sodyum ve su içerikleri hipertansiyona eşlik ederek veya direkt olarak iskemiye yol açabilir(5).

Karbonhidrat metabolizması bozuklukları: Üremide erken bir belirti olarak karbonhidrat metabolizması bozukluğu bildirilmiştir. Bu bozukluk, karbonhidrat intoleransına yol açan selüler düzeyde dokuların insüline duyarlılığının azalması ile ilişkilidir. Üremik hastalarda immünreaktif insülin salınmasında gecikme ve artış bulunur (5).

Hiperlipemi: Koroner arter hastalıklarında aterosklerozun gelişmesinde hiperkolesterolemi önemli bir risk faktörüdür. Tip IV hiperlipoproteinemili hastalarda hipertrigliseridemi kardiyovasküler hastalık insidansını arttırabilir. Wardle, Menon ve Anderson kronik böbrek yetmezlikli erken aterosklerozlu hastalarda trigliserid artışına bağlı olduğu düşünülen bir fibrinoliz bozukluğu buldular (5). Carvalho, Colman ve Lees Tip II hiperlipidemi varlığında trombosit adhezyonunda artış bildirdiler (79). Mallick ve arkadaşları çalışmalarında nefrotik sendromda hiperkolesterolemi komplikasyonu olarak iskemik kalp hastalığında artış saptadılar (14). Hahn ve ark. koroner kalp hastalığı olan hemodiyaliz hastalarında diğer hemodiyaliz hastalarına göre daha yüksek oranda lipid ve lipoprotein değerleri saptadılar. Hipertansiyon, anemi, hiperlipoproteinemi ve HDL'de azalmanın ateroskleroz gelişiminin hızlanmasında önemli bir rol oynadığını buldular (15). Hemodiyaliz hastalarında yapılan iki çalışmada ise diğerlerinden farklı olarak aterosklerozun metabolik ve lipid bozukluklarına bağlı olmadığı yaş ve özellikle hipertansiyon ile bağıntı gösterdiği bildirilmektedir(18,19).

MATERYEL VE METOD

Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalında Ocak 1996- Nisan 1997 tarihleri arasında izlenmekte olan 54 kronik böbrek yetmezliği olgusu ve 10 sağlam kontrol dahil edildi. Hastaların 30'u erkek, 24'ü kız olup yaş dağılımı (18 ay-20 yıl) arasında idi. Hastalar tedavi tiplerine göre gruplandırıldı.

Grup I: Diyaliz gereksinimi olmayan 23 kompanse böbrek yetmezliği olgusundan oluştu. Hastaların 16'sı erkek, 7'si kızdı. Yaş ortalaması 10.9 ± 5.2 yıld. Grubun kreatinin klirens ortalaması 36.6 ± 12.1 ml/dk, kronik böbrek yetmezliği süresi ortalama 36.2 ± 29 ay olarak bulundu. Primer hastalıklar; 7 konjenital anomali, 5 herediter nefropati, 4 reflü nefropatisi, 4 glomerüler hastalık, 2 nefrolithiazis, 1 renal arter stenozu idi.

Grup II: En az 3 aydır hemodiyaliz tedavisinde olan 22 olgu bu gruba alındı. Olguların 9'u erkek, 13'ü kız olup yaş ortalaması 12.6 ± 3.2 yıl idi. Grubun diyaliz süresi ortalaması 35 ± 28.1 ay, KBY süresi ortalama 55.9 ± 34 ay bulundu. Primer hastalıklar; 7 kronik glomerulonefrit, 5 reflü nefropatisi, 5 herediter nefropati veya tubulopati, 3 nörojen mesane, 1 konjenital üropati idi. Hastalara düzenli haftada 3 kez 3.5-4 saat süreyle yaş ve vücut yüzeylerine uygun reçeteye hemodiyaliz işlemi uygulandı.

Grup III: En az 3 aydan beri ayaktan sürekli periton diyalizi uygulanan 9 olgudan oluştu. Yaş ortalaması 10.5 ± 4.8 yıl olan olguların 5'i erkek, 4'ü kızdı. Diyaliz süresi ortalaması 15 ± 4.8 ay, KBY süresi ortalama 35.3 ± 27 ay idi. Primer hastalıklar; 4 kronik glomerulonefrit, 2 konjenital anomali, 2 nefrolithiazis, 1 herediter nefropati idi. Hastalar 40-50 ml/kg volüm ile günde 4-5 değişim yapmaktaydılar.

Grup IV: Kontrol amacıyla fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri normal sınırlar içerisinde bulunan 10 sağlam çocuk alındı. 5'i kız, 5'i erkek, yaş ortalaması 8.9 ± 3.5 yıld.

Hastaların yaş, cins, vücut kitle indeksi, primer hastalıkları, kreatinin klirensleri, idrarda ve SAPD grubunda diyalizatta protein miktarları, tansiyon arteriyel değerleri, kronik böbrek yetmezliği süresi ve diyaliz tedavi süreleri kaydedildi.

Hastalar fizik muayene, telegrafi, elektrokardiografi ve ekokardiografi ile kardiyolojik açıdan değerlendirildiler. Hastaların hiçbirisi çalışma süresince lipid düşürücü ajan kullanmadı. 22 hasta antihipertansif ilaç alıyordu. Karaciğer hastalığı, diğer metabolik ve endokrin bozukluğu olanlar, obezler ve idrarda 1gr/günden fazla protein çıkaran hastalar çalışma dışı bırakıldılar. Tüm hastalar yaşlarına ve tedavi tiplerine uygun diyet almaktaydı, hiçbir ilave diyet değişikliği yapılmadı. Tablo VI'da grupların klinik özellikleri özetlenmektedir.

Tablo VI: Olguların klinik özellikleri.

| Gruplar | Prediyaliz | Hemodiyaliz | SAPD | Kontrol | P |
|----------------------|------------|-------------|------------|------------|-------|
| Olgu sayısı | 23 | 22 | 9 | 10 | |
| Erkek/ Kız | 16/7 | 9/13 | 5/4 | 5/5 | |
| Yaş ortalaması (yıl) | 10.9±5.2 | 12.6±3.2 | 10.5±4.8 | 8.9±3.5 | >0.05 |
| Vücut kitle indeksi | 25.7 ± 3.4 | 26.1 ± 2.1 | 27.1 ± 2.7 | 28.2 ± 4.4 | >0.05 |
| Diyaliz süresi (ay) | | 35±28.1 | 15±4.8 | | >0.05 |
| KBY süresi (ay) | 36.2±29 | 55.9±34 | 35.3±27 | | >0.05 |
| GFR (ml/dk) | 36.6±12.1 | <10 | <10 | | |
| S. albümin (g/dl) | 4.8 ± 0.6 | 3.8 ± 0.6 | 3.8 ± 0.4 | 4.9 ± 0.4 | >0.05 |

Grupların yaş, vücut kitle indeksi ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Hasta gruplarının KBY süreleri, grup 2 ve 3 ün diyaliz süreleri arasında anlamlı fark yoktu.

Çalışma protokolü:

Çalışmaya katılan olguların biokimyasal tetkikler için venöz kan örnekleri 12 saatlik gece açlığını takiben antikoagülansız tüplere alındı. Hemodiyaliz hastalarının kan örnekleri diyaliz başında heparinizasyondan önce arteriovenöz fistül veya kataterden alındı. Serumları ayrıldıktan sonra serum elektrolitleri, üre, kreatinin, albümin, total kolesterol, trigliserid, HDL-K, LDL-K, VLDL-K ölçümleri hemen yapıldı. Apo A-I , Apo B, lipoprotein (a) için serum örnekleri -20 derecede saklandı.

Hastalardan 24 saatlik idrar örneği toplanarak volüm, idrar kreatinini ve protein miktarları ölçüldü. SAPD hastalarının 24 saatlik diyalizatları toplanarak proteinüri miktarı ölçüldü.

Kreatinin klirensi: (idrar kreatinin/ plazma kreatinin) x (volüm/ 1440) x (1.73 m² / vücut yüzeyi) formülüne göre hesaplandı.

Hastaların boy ve kilosu alınarak vücut yüzeyleri hesaplandı. Vucut kitle indeksi: kilo/m² formülüne göre hesaplandı.

İstatistiksel değerlendirme: Gruplardaki tüm verilerin istatistiksel analizi SSPS for Windows programının 7.0 sürümü ile bilgisayarda yapıldı. Tüm sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma hesaplandı. Gruplar arası değerlerin karşılaştırması tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile yapıldı. P< 0.05 olduğu durumlarda Tukey- HSD yöntemi uygulandı. Hemodiyaliz grubu ile SAPD grubunun diyaliz süreleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Serum lipoprotein (a) düzeyi ile çeşitli klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Hasta ve kontrol grupları arasında lipoprotein (a) nın 30/dl'nin altında ve üstündeki yüzdelerinin karşılaştırılmasında Pearson chi-square testi uygulandı.

LABORATUAR TETKİKLERİ

Laboratuvar tetkikleri için Diasys Diagnostica Systems, Germany kitleri kullanıldı.

- Üre: Enzimatik –UV Test yöntemiyle otoanalizörde (Ciba Corning Express plus) ölçüldü,

- **Kreatinin:** Unifast 3 analyserle plazmada çöktürmesiz Jaffe metodu ile, idrarda da aynı yöntemle 11 kat sulandırma işlemi yapılarak çalışıldı,

- **Albümin ve total protein:** Kolorimetrik yöntem ile otoanalizörde ölçüldü,

- **İdrar ve diyalizat proteini:** Kolorimetrik yöntemle Chemtrix Type 20 A colorimeter ile ölçüldü,

- **Kolesterol:** Enzimatik GHOD-PAP metoduyla otoanalizörde çalışıldı,

- **HDL- Kolesterol:** serum örneği çöktürme işlemini takiben süpernatantta kolesterol ile aynı yöntemle çalışıldı,

- **Trigliserid:** Enzimatik GPO-PAP metoduyla otoanalizörde ölçüldü,

- **LDL- Kolesterol:** Friedewald formülüne göre hesaplandı.

$$\text{LDL- K} = \text{Total kolesterol} - (\text{HDL-K} + \text{Trigliserid}/5)$$

- **VLDL- Kolesterol:** Triglisrid/5 olarak hesaplandı,

- **Apolipoprotein A1 ve Apolipoprotein B:** Turbidimetrik yöntemle Behring kiti ve turbidometer ile çalışıldı,

- **Lipoprotein (a):** Diasys immünolojik turbidometrik test ile Vitalab flexör marka otoanalizörde çalışıldı. Bu testle, lp(a) konsantrasyonu antijen-antikor reaksiyonunun fotometrik ölçülmesiyle tespit edilir. Keçiden sağlanan poliklonal antikorlar insan lp(a)'sına karşı güçlendirilmiş ve Apo B ve plazminojene karşı immunadsorbsiyonla saflaştırılmıştır.

Test işlemi: Alınan örnek 340 nm. dalga boyunda, 25-37° C ısıda reaktif körüne karşı ölçülür. Reaktifler NaN içeren tampon çözeltilerdir. Kalibratör serumları sadece insanlardan hazırlanır. Antiserum insan lp(a)'sına karşı keçiden hazırlanan antikordur. 250 µl. tampon çözelti (reaktif kör), 7.5 µl. kalibratör ve 7.5 µl. çalışılan örnek karıştırılır, 3-5 dakika inkübe edilir, A1 absorbansı okunur. 50 µl. antiserum hem reaktife hem de örneklerle ve kalibratöre eklenir, karıştırdıktan sonra 5 dakika inkübe edilir, absorbans değerleri reaktif körüne karşı okunur.

A2-A1= A bulunan değer kalibrasyon eğrisinde değerlendirilir.

Çalışmayı oluşturan 64 olgunun klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo VII, VIII, IX, X'da gösterilmektedir.

Tablo VII: Prediyaliz grubundaki hastaların klinik ve laboratuvar bulguları

| Sıra no | Adi-soyadı | Cins | Yaş (yıl) | VKI | Primer hastalık | KBY süresi (ay) | Dializ süresi (ay) | Albu min (mg/dl) | Kolest erol (mg/dl) | Triglise rid (mg/dl) | HDL-K (mg/dl) | LDL-K (mg/dl) | VLDL-K (mg/dl) | Apo A (mg/dl) | Apo B (mg/dl) | Lp (a) (mg/dl) |
|---------|------------|------|-----------|------|---------------------|-----------------|--------------------|------------------|---------------------|----------------------|---------------|---------------|----------------|---------------|---------------|----------------|
| 1 | BC | K | 3 | 27 | Tubulopati | 24 | 26 | 4.5 | 242 | 224 | 45 | 166 | 39 | 264 | 318 | 108 |
| 2 | FA | E | 12 | 24.5 | Renal arter stenozu | 12 | 47 | 5.1 | 250 | 165 | 77 | 197 | 22 | 238 | 254 | 69 |
| 3 | MD | E | 12 | 26 | Obstrüktif üropati | 24 | 46 | 4.9 | 174 | 135 | 36 | 141 | 23 | 260 | 210 | 15 |
| 4 | TY | E | 15 | 26 | Reflu nefropatisi | 24 | 32 | 5.5 | 198 | 69 | 64 | 118 | 18 | 245 | 189 | 36 |
| 5 | HN | E | 17 | 31 | Nefrolithiazis | 84 | 29 | 5 | 170 | 185 | 14 | 134 | 37 | 148 | 227 | 60 |
| 6 | AY | K | 15 | 27.5 | Nefronofizi | 12 | 47 | 5.3 | 157 | 76 | 61 | 61 | 15 | 155 | 97 | 10 |
| 7 | BE | E | 18 | 25 | K. glomerülonefrit | 60 | 32 | 5.6 | 139 | 112 | 28 | 89 | 22 | 149 | 129 | 42 |
| 8 | SK | E | 19 | 27.7 | Reflu nefropatisi | 84 | 25 | 5.4 | 155 | 154 | | | | 119 | 168 | 23 |
| 9 | EY | E | 7.5 | 35 | Konjenital anomali | 18 | 15 | 5.1 | 144 | 95 | 84 | 43 | 17 | 130 | 172 | 73 |
| 10 | MY | E | 2 | 31 | Displazik böbrek | 12 | 31 | 5 | 172 | 242 | 34 | 90 | 48 | 140 | 109 | 45 |
| 11 | MAD | E | 16 | 24.6 | Reflu nefropatisi | 36 | 37 | 4 | 205 | 281 | 51 | 90 | 15 | 189 | 231 | 27 |
| 12 | HE | E | 3 | 32.7 | Obstrüktif üropati | 12 | 61 | 5.4 | 218 | 255 | 39 | 128 | 51 | 183 | 158 | 43 |
| 13 | EA | K | 8 | 30 | Nefronofizi | 12 | 21 | 5.3 | 243 | 101 | 123 | 129 | 10 | 330 | 81 | 5 |
| 14 | SA | K | 9 | 28.5 | Nefronofizi | 12 | 46 | 5.6 | 177 | 107 | 50 | 106 | 21 | 247 | 93 | 5 |
| 15 | AA | E | 13 | 22.5 | Nefronofizi | 24 | 28 | 5 | 257 | 137 | 53 | 109 | 11 | 217 | 56 | 4 |
| 16 | KB | E | 15 | 30 | Obstrüktif üropati | 120 | 20 | 5.3 | 140 | 45 | 48 | 83 | 9 | 123 | 73 | 49 |
| 17 | YT | E | 5 | 26.6 | Hidronefroz | 12 | 30 | 3.7 | 127 | 69 | 38 | 75 | 14 | 174 | 75 | |
| 18 | OB | E | 15 | 25.5 | K. glomerülonefrit | 24 | 35 | 4.4 | 188 | 138 | 21 | 149 | 28 | 141 | 270 | 116 |
| 19 | EB | K | 14 | 22 | H.U. sendrom | 60 | 50 | 4.5 | 204 | 78 | 51 | 137 | 16 | 127 | 114 | 6 |
| 20 | AŞ | K | 10 | 33 | Reflu nefropatisi | 48 | 47 | 5.2 | 213 | 233 | 40 | 140 | 47 | 115 | 159 | 85 |
| 21 | SD | K | 14 | 33 | Nefrolithiazis | 60 | 35 | 4.7 | 144 | 90 | 42 | 85 | 22 | 128 | 107 | 106 |
| 22 | UCK | E | 4 | 30 | H.U. sendrom | 24 | 48 | 3.6 | | | | | | 139 | 92 | 87 |
| 23 | SD | E | 6 | 28 | Konjenital anomali | 36 | 55 | 3.5 | 131 | 84 | 57 | 57 | 17 | 160 | 104 | 22 |

Tablo VIII: Hemodiyaliz grubundaki hastaların klinik ve laboratuvar bulguları.

| Sıra no | Adı- soyadı | Cins | Yaş (yıl) | VKI | Primer hastalık | KBY süresi (ay) | Dializ süresi (ay) | Albu min mg/dl | Kolest erol mg/dl | Triglise rid mg/dl | HDL- K mg/dl | LDL- K mg/dl | VLDL -K mg/dl | Apo A mg/dl | Apo B mg/dl | Lp (a) mg/dl |
|---------|----------------|------|--------------|------|---------------------|-----------------------|--------------------------|----------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|----------------|----------------|-----------------|
| 1 | Ş D | K | 7 | 28.8 | K. glomerülonefrit | 24 | 5 | 4.1 | 150 | 243 | 33 | 51 | 30 | 166 | 104 | 8 |
| 2 | S K | E | 20 | 30 | Alport sendromu | 144 | 84 | 4.1 | 113 | 117 | 29 | 47 | 15 | 141 | 145 | 57 |
| 3 | M G | K | 14 | 23 | Nörojen mesane | 84 | 6 | 3.6 | 146 | 95 | 23 | 104 | 19 | 157 | 164 | 46 |
| 4 | O Ö | E | 12 | 30.7 | Fokal gl. skleroz | 96 | 57 | 4.2 | 162 | 223 | 32 | 88 | 44 | 207 | 228 | 45 |
| 5 | Ö T | E | 13 | 24.6 | İnterisyel nefrit | 72 | 54 | 3.3 | 112 | 258 | 20 | 91 | 26 | 131 | 141 | 43 |
| 6 | S Ç | K | 18 | 25.7 | Refli nefropatisi | 96 | 88 | 4 | 190 | 184 | 28 | 126 | 36 | 127 | 237 | 37 |
| 7 | K Ş | E | 15 | 29 | Refli nefropatisi | 72 | 58 | 3.8 | 131 | 315 | 20 | 63 | 48 | 212 | 128 | 38 |
| 8 | E Ç | K | 12 | 26.6 | Tubulopati | 84 | 62 | 3.7 | 335 | 387 | 30 | 213 | 60 | 176 | 349 | 136 |
| 9 | M G | E | 13 | 28 | Konjenital anomali | 54 | 48 | 3.9 | 187 | 356 | 21 | 85 | 34 | 104 | 107 | 11 |
| 10 | Ü K | E | 14 | 27.7 | K. glomerülonefrit | 24 | 24 | 4 | 110 | 141 | 31 | 51 | 28 | 110 | 93 | 45 |
| 11 | M A | E | 11 | 26.5 | K. glomerülonefrit | 24 | 17 | 4.2 | 135 | 200 | 31 | 64 | 40 | 142 | 104 | 62 |
| 12 | P G | K | 16 | 30 | Nörojen mesane | 84 | 58 | 4.7 | 175 | 81 | 28 | 73 | 18 | 132 | 114 | 36 |
| 13 | E A | K | 11 | 28.5 | Refli nefropatisi | 12 | 9 | 2.8 | 147 | 157 | 6 | 109 | 31 | 153 | 105 | 129 |
| 14 | Y Ş | K | 13 | 29.7 | Bilinmiyor | 72 | 70 | 3.8 | 156 | 251 | 10 | 97 | 50 | 178 | 159 | 84 |
| 15 | S A | K | 13 | 28 | Refli nefropatisi | 48 | 7 | 5.7 | 161 | 127 | 21 | 115 | 25 | 136 | 132 | 22 |
| 16 | E A | K | 14 | 29 | Nefronoftizi | 36 | 10 | 5.1 | 194 | 233 | 16 | 122 | 39 | 122 | 124 | 27 |
| 17 | H T | K | 10 | 33 | Tubulopati | 36 | 9 | 3.3 | 182 | 101 | 46 | 118 | 20 | 188 | 107 | 11 |
| 18 | Y L | E | 14 | 27.5 | Refli nefropatisi | 72 | 36 | 4.3 | 246 | 339 | 30 | 121 | 32 | 144 | 176 | 32 |
| 19 | H B | K | 13 | 29 | Nörojen mesane | 48 | 42 | 3.3 | 154 | 254 | 10 | 93 | 51 | 132 | 126 | 16 |
| 20 | A Y | K | 11 | 31 | Nefronoftizi | 36 | 7 | 3.4 | 157 | 331 | 24 | 67 | 66 | 216 | 134 | 64 |
| 21 | E A | E | 10 | 30 | Lupus nefriti | 24 | 6 | 3.2 | | | | | | 170 | 179 | 105 |
| 22 | C A | K | 5 | 29 | Herediter nefropati | 12 | 7 | 3 | | | | | | 67 | 143 | 12 |

Tablo IX: SAPD grubundaki hastaların klinik ve laboratuvar bulguları

| Sıra no | Adi- soyadı | Cins | Yaş (yıl) | VKI | Primer hastalık | KBY süresi (ay) | Dializ süresi | Albu min mg/dl | Kolest erol mg/dl | Triglise rid mg/dl | HDL- K mg/dl | LDL- K mg/dl | VLDL -K mg/dl | Apo A mg/dl | Apo B mg/dl | Lp (a) mg/dl |
|---------|----------------|------|--------------|------|--------------------|-----------------------|------------------|----------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|----------------|----------------|-----------------|
| 1 | B Ç | E | 1.5 | 31 | Konjenital anomali | 12 | 16 | 4.2 | 204 | 324 | 44 | 83 | 65 | 90 | 144 | 13 |
| 2 | OK | E | 4 | 29 | Obstrüktif üropati | 12 | 24 | 3.9 | 115 | 102 | 17 | 79 | 19 | 112 | 110 | 4 |
| 3 | DT | K | 12 | 32 | Nefrolitiazis | 60 | 17 | 3.2 | 206 | 118 | 34 | 145 | 57 | 149 | 159 | 78 |
| 4 | LS | E | 15 | 34 | MPGN | 36 | 20 | 3.6 | 114 | 89 | 38 | 24 | 17 | 96 | 90 | 35 |
| 5 | BG | E | 14 | 30 | KGN | 36 | 11 | 3.5 | 152 | 242 | 10 | 105 | 33 | 124 | 145 | 17 |
| 6 | NA | K | 15 | 25.5 | Kistik hastalık | 96 | 11 | 3.6 | 189 | 112 | 43 | 101 | 24 | 107 | 135 | 9 |
| 7 | OA | E | 9 | 24.5 | Nefrolitiazis | 18 | 12 | 3.7 | 224 | 118 | 41 | 112 | 28 | 120 | 201 | 29 |
| 8 | SA | K | 13 | 29 | KGN | 24 | 15 | 4.4 | 207 | 156 | 42 | 118 | 31 | 138 | 108 | 23 |
| 9 | Z Ö | K | 11 | 25.5 | RPGN | 24 | 9 | 4.2 | 265 | 239 | 16 | 135 | 47 | 110 | 255 | 169 |

Tablo X: Kontrol grubundaki hastaların klinik ve laboratuvar bulguları

| Sıra no | Adi-soyadı | Cins | Yaş (yıl) | VKI (kg/m ²) | Albu min g/dl | Kolest erol mg/dl | Triglise rid mg/dl | HDL-K mg/dl | LDL-K mg/dl | VLDL -K mg/dl | Apo A mg/dl | Apo B mg/dl | Lp (a) mg/dl |
|---------|------------|------|-----------|--------------------------|---------------|-------------------|--------------------|-------------|-------------|---------------|-------------|-------------|--------------|
| 1 | E T | E | 15 | 36.4 | 4.8 | 100 | 56 | 25 | 64 | 11 | 92 | 61 | 53 |
| 2 | E T | E | 12 | 34.8 | 4.5 | 169 | 94 | 54 | 102 | 13 | 212 | 69 | 34 |
| 3 | M K | K | 11 | 29.3 | 4.5 | 123 | 107 | 26 | 76 | 21 | 109 | 70 | 13 |
| 4 | E Ç | K | 10 | 28.5 | 5 | 130 | 78 | 16 | 99 | 16 | 96 | 74 | 11 |
| 5 | O Ö | E | 8 | 25 | 5.2 | 210 | 208 | 50 | 118 | 42 | 104 | 121 | 23 |
| 6 | T Ö | E | 6 | 26.8 | 4.8 | 183 | 51 | 40 | 133 | 10 | 90 | 98 | 12 |
| 7 | S Ö | K | 5.5 | 25.6 | 4.6 | 184 | 102 | 63 | 102 | 34 | 132 | 97 | 2 |
| 8 | A A | K | 4 | 22.8 | 4.5 | 150 | 55 | 22 | 118 | 11 | 73 | 105 | 7 |
| 9 | Y K | E | 6 | 24.2 | 5.1 | 143 | 153 | 54 | 58 | 31 | 117 | 69 | 10 |
| 10 | A K | K | 12 | 30 | 5.4 | 191 | 151 | 38 | 122 | 30 | 130 | 100 | 7 |

BULGULAR

Grupların lipid ve lipoprotein değerlerinin ortalamalarındaki istatistikî farklar Tablo XI a ve b’de gösterilmiştir.

Tablo XI a: Grupların lipid ve lipoprotein verilerinin ortalama değerleri.

| Gruplar | Kolesterol (mg/dl) | Trigliserid (mg/dl) | HDL-K (mg/dl) | LDL-K (mg/dl) | VLDL-K (mg/dl) |
|-------------|-----------------------|-------------------------|----------------------|-------------------|------------------------|
| Prediyaliz | 184±40 | 139.7±69 | 50.2±23 | 110.8±38 | 23.9±12.8 |
| Hemodiyaliz | 167±51 | 219.6±93 ^{b,d} | 24.4±9 ^d | 94±37 | 35.6±14 ^{b,d} |
| SAPD | 186.2±50 | 166.6±81 | 31.6±13 ^e | 100.2±35 | 33.7±11.9 |
| Kontrol | 158.3±34 | 105.5±51 | 38.8±16 | 99.2±25 | 21.9±11.5 |
| p(ANOVA) | >0.05 | <0.01 | <0.001 | >0.05 | <0.01 |

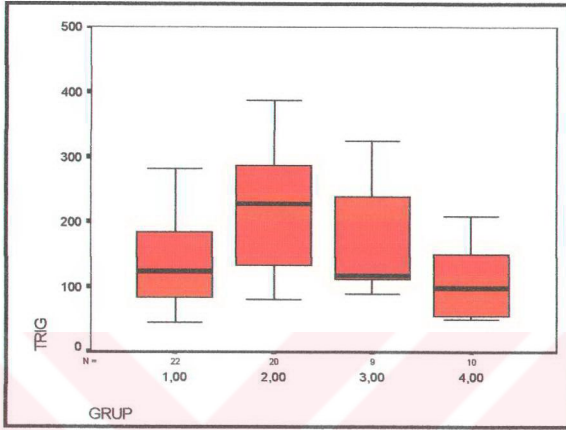
Tabloda ANOVA ile belirlenen gruplar arasındaki anlamlı farklılıklar gösterilmiştir:
a: kontrol ile prediyaliz, b: kontrol ile hemodiyaliz, c:kontrol ile SAPD, d:prediyaliz ile hemodiyaliz, e:prediyaliz ile SAPD.

Tablo XI b: Grupların lipid ve lipoprotein verilerinin ortalama değerleri.

| Gruplar | Apo A1 (mg/dl) | Apo B (mg/dl) | Apo A1/B | Total Kol/ HDL | Lp (a) (mg/dl) |
|-------------|-----------------------|-----------------------|----------|------------------------|----------------------|
| Prediyaliz | 179±58 | 151.5±71 ^a | 1.43±0.2 | 4.4±2.3 | 54.7±30 ^a |
| Hemodiyaliz | 150.5±36 | 149.9±58 ^b | 1.07±0.2 | 8.3±5.2 ^{b,d} | 52.5±30 ^b |
| SAPD | 116.2±18 ^e | 149.6±51 | 0.82±0.2 | 7.3±4.7 | 41.8±52 |
| Kontrol | 115.5±38 ^a | 86.4±20 | 1.41±0.2 | 3.8±0.8 | 17.2±15 |
| p(ANOVA) | <0.001 | <0.05 | >0.05 | <0.01 | <0.05 |

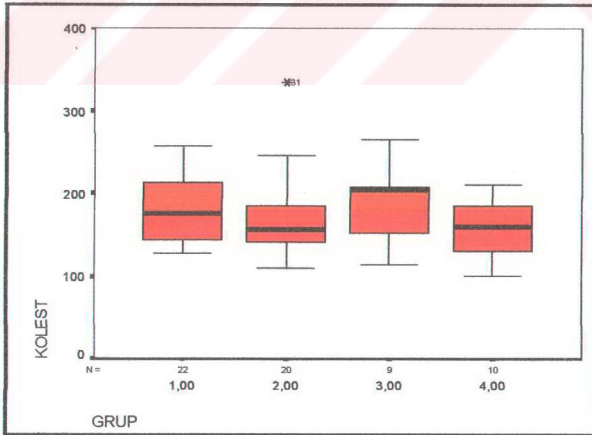
Tabloda ANOVA ile belirlenen gruplar arasındaki anlamlı farklılıklar gösterilmiştir:
a: kontrol ile prediyaliz, b: kontrol ile hemodiyaliz, c:kontrol ile SAPD, d:prediyaliz ile hemodiyaliz, e:prediyaliz ile SAPD.

Trigliserid değerlerinin hemodiyaliz grubunda kontrol ve prediyaliz grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ($p < 0.01$), (şekil IV).



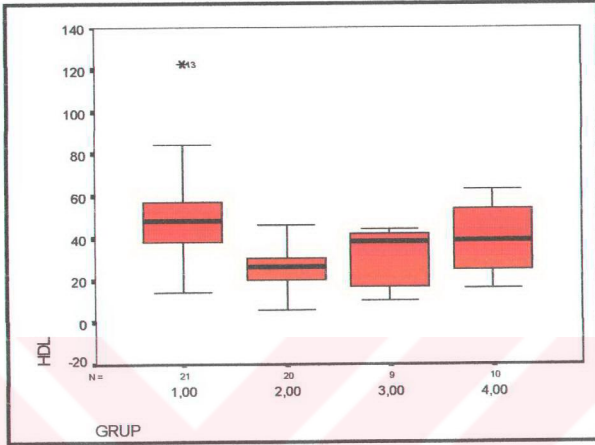
Şekil IV: Grupların trigliserid ortalama değerleri

Gruplar arasında kolesterol değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı (şekil V).



Şekil V: Grupların kolesterol ortalama değerleri

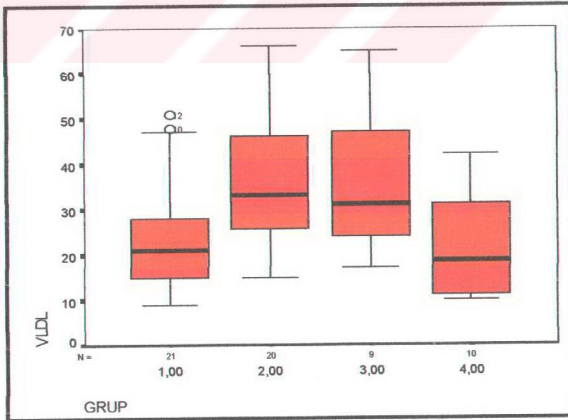
HDL-K hemodiyaliz ve SAPD gruplarında anlamlı derecede düşüktü ($p < 0.001$),(şekil VI).



Şekil VI: Grupların HDL-K ortalama değerleri

LDL-K değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

VLDL-K değerleri hemodiyaliz hastalarında kontrol ve prediyaliz gruplarından yüksekti ($p < 0.01$),(şekil VII).

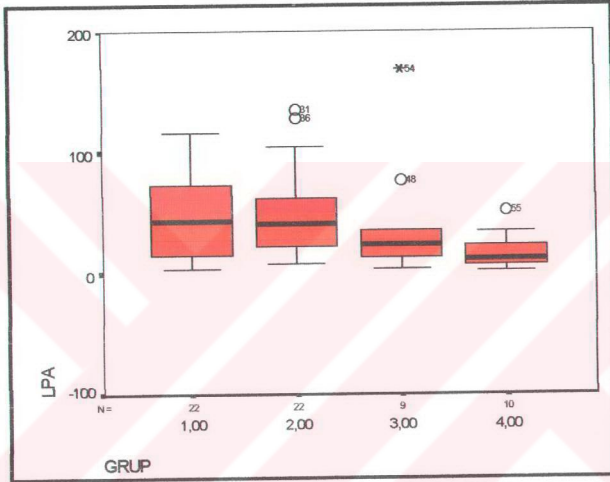


Şekil VII: Grupların VLDL-K ortalama değerleri

Apo A1 deęerleri SAPD ve kontrol grubunda prediyalize kıyasla belirgin dūşük bulundu ($p < 0.001$).

Apo B değerlerinin prediyaliz ve hemodiyaliz gruplarında kontrol grubundan yüksek olduğu saptandı ($p < 0.05$).

Lipoprotein (a) düzeyi hemodiyaliz ve prediyaliz hastalarında kontrole göre yüksek olarak tespit edildi ($p < 0.05$), (şekil VIII).



Şekil VIII: Grupların lipoprotein (a) ortalama değerleri

Gruplar arasında aterosjenik risk oranları karşılaştırıldığında total kolesterol / HDL-K oranı hemodiyaliz grubunda prediyaliz ve kontrol gruplarına göre yüksek bulundu ($p < 0.05$). Apo A1/B oranında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Lipoprotein (a) dağılımı < 30 mg/dl ile > 30 mg/dl olan hastaların gruplar arasında karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmadı. Serum lipoprotein (a) düzeyi ile tüm gruplarda yaş, cins, serum albumin düzeyi, kronik böbrek yetmezliği süresi, prediyaliz grubunda serum kreatinin düzeyi, SAPD grubunda idrar ve diyalizat proteinüri kayıpları arasında anlamlı bağıntı bulunmadı. Lp(a) düzeyi ile lipid ve lipoproteinler karşılaştırıldığında hemodiyaliz ve SAPD gruplarında Apo B ile doğru orantılı bir ilişki tespit edildi, ($r = 0.52$, $P < 0.01$, $r = 0.79$, $p < 0.05$).

TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında diyaliz öncesi dönemde, hemodiyaliz ve SAPD tedavisi sırasında ve transplantasyondan sonra lipid ve lipoprotein bozuklukları uzun süreden beri bildirilmektedir (9-12,16). Hipertrigliseridemi ile birlikte HDL kolesteroldeki azalma en sık görülen lipid değişikliğidir (9-12,16). Son dönem böbrek yetmezliğindeki hastaların ölüm sebeplerinin başında kardiovasküler hastalıklar gelmektedir. Üremi ile ilişkili ateroskleroz gelişiminden sorumlu faktörlerden birisi de hiperlipemidir. Hiperlipeminin kardiovasküler hastalık riskini arttırdığı bilinmektedir (2,5,7).

Kaynaklarda kronik böbrek yetmezliğinin diyaliz öncesi döneminde de lipid ve lipoprotein değişikliklerinin olduğu gösterilmiştir (10,29,30,60,80,81). Üreminin erken dönemlerinden itibaren VLDL, IDL ve şilomikron kalıntılarının birikmesi trigliseridden zengin olan bu partiküllerin katabolizmasında bir defekt olduğunu düşündürür. Lipolitik enzimlerden özellikle lipoprotein lipaz ve hepatik lipazın azaldığı çalışmalarda gösterilmiştir (9,10,13,58,63). Grützmacher ve arkadaşları (80), trigliserid değerinin klirens 70ml/dk.altına indiğinde yükseldiğini , Bergesio (81) ve Attman (60) ise klirens 30 ml/dk. altında trigliserid değerinde artış olduğunu saptamışlardır. Bizim diyaliz öncesi grubun klirens ortalaması 36.6 ml/dk. olup trigliserid değeri 95. persantilin üstündedir. Bu sonuç kaynaklardaki bilgilerle uygunluk göstermekte olup böbrek fonksiyonlarının bozulması ile trigliserid düzeyinin yükseldiği görülmektedir.

Hemodiyaliz ve SAPD hastalarında da hipertrigliseridemi pek çok çalışmada gösterilmiştir (31,32,34-36,52,56,62,64,82,83). Çalışmamızda hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastalarda trigliserid değerleri prediyaliz ve kontrol gruplarından yüksek olarak saptandı ($p < 0.01$). SAPD grubunda trigliserid düzeyleri normal çocuk değerlerinin 95.persantilinin oldukça üstünde olmasına karşın istatistiki olarak anlamlı fark bulunmadı. Hemodiyaliz hasta grubunda kaynaklarla uyumlu sonuç elde edilmiş fakat SAPD grubumuzun olgu sayısının

yetersiz oluşu nedeniyle trigliserid düzeyi yüksek olmasına karşın anlamlı fark saptanmadığını düşünüyoruz.

Hiperkolesterolemi, üremiklerde ve diyaliz hastalarında seyrek olarak oluşur (9,60,80). Çalışmalarda diyaliz öncesi dönemde ve hemodiyaliz hastalarında total kolesterolün genellikle düşük bulunduğu (9,29,52,54,55,58,82), normal sınırlarda da olabildiği bildirilmiştir (32,35,62,64,81,84). SAPD hastaları hemodiyaliz hastalarından daha yüksek total kolesterol ve LDL-kolesterol değerlerine sahiptirler. Bu hastalarda kolesterolden zengin Apo B partiküllerinin dolaşımdaki düzeyleri de artar. SAPD hastalarında diyalizat protein kayıplarının fazla olması hepatik lipoprotein sentezini uyarır, nefrotik hastalardakine benzer şekilde dolaşan LDL-K düzeyi ve VLDL yapımı artar, hiperkolesterolemi gelişir (13,32,35,52,56). SAPD hastalarında da bazı çalışmalarda total kolesterol normal düzeylerde bulunmuştur (34,36,52,62,64). Çalışmamızdaki total kolesterol değerleri kaynaklarda bildirildiği üzere tüm hasta ve kontrol gruplarında normal sınırlarda olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Üremiklerde ve hemodiyaliz hastalarında LDL-kolesterol genellikle normaldir (9,32,52,80,81), bazı çalışmalarda LDL-K ün azaldığı gösterilmiştir (29,31,82). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak LDL-kolesterol düzeyleri normaldi ve gruplar arasında istatistiki anlamlı fark yoktu.

Üremik hastalarda HDL-kolesterol değeri ile lipoprotein lipaz aktivitesi arasında pozitif bir ilişki olduğu, trigliserid değerleri ile ters bir bağıntı bulunduğu bildirilmiştir. HDL-kolesterol Apo CII nin önemli kaynağı olup düşük HDL-K değerleri düşük lipoprotein lipaz aktivatör konsantrasyonunu yansıtır. Bu durum trigliserid katabolizmasının azalmasının bir sonucudur (10,63). Çalışmamızda HDL-kolesterol düzeyleri hemodiyaliz ve SAPD gruplarında prediyaliz ve kontrolden anlamlı olarak düşüktü ($p<0.001$). Bu sonuç kaynaklardaki pekçok çalışma ile benzer bulunmuştur (31,32,35,36,52,56,64,82).

Böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinden itibaren (58,60,80), hemodiyaliz (9,10,63,82) ve SAPD hastalarında (13,36,56,64) VLDL-kolesterolde artış ve anormal lipoproteinler olduğu bildirilmektedir (10,64,82,83). Llopart ve arkadaşları (64), SAPD ve hemodiyaliz hastalarında VLDL kompozisyonunun değiştiğini kolesterol, trigliserid, fosfolipid ve protein içeriğinin kontrolden 3-4 kat arttığını gösterdiler. Chan ve arkadaşları (63), 92 hemodiyaliz hastasının % 41.3 ünde lipid elektroforezinde VLDL ile LDL arasında

'mid-bant' olarak adlandırdıkları anormal bir lipoprotein saptadılar. Hastaların ancak % 21.7 sinde tip IV hiperlipoproteinemi paterni mevcuttu. Ayrıca bu hastalarda lipoprotein lipaz ve hepatic lipaz enzim aktivitelerinin azaldığını gösterdiler. Çalışmamızda VLDL-kolesterol değerleri hemodiyaliz hastalarında diğer hasta gruplarından ve kontrolden istatistik olarak yüksek bulundu ($p<0.01$). Hemodiyaliz hastalarından alınan bu sonuç kaynaklardaki bilgilere uygunluk göstermektedir fakat SAPD hastalarımızın VLDL değerleri yüksek olmasına karşın istatistik olarak anlamlılık bulunmamıştır.

Lipidler ve lipoproteinlerle özellikle total kolesterol, HDL-K, LDL-K, VLDL-K ve trigliserid düzeyleri ile koroner kalp hastalığı riski arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmektedir (71,73,74,76-78). Genç erişkinlerde iskemik kalp hastalığı tanısını ve nedenlerini araştıran bir çalışmada anjiyografi ile koroner hastalığı kanıtlanmış olguların yarısında tip IV hiperlipoproteinemi saptanmıştır(85). İnatçı nefrotik sendromlu hastalarda ve kronik böbrek yetmezliği olgularında koroner hastalık için risk faktörlerinden birisi hiperlipoproteinemidir (14,15). Üremiklerde özellikle şilomikron kalıntıları ve VLDL-K yükselir. Bu lipoproteinler erken aterosklerotik değişikliklere yol açan makrofajlara oldukça affiniteleri olan partiküller olup toplumda ateroskleroz için güçlü bir gösterge kabul edilirler (59,82). Cheung ve ark.ları () hemodiyaliz hastalarının % 71'inde HDL-K düşük ve total K/HDL-K oranını yüksek buldular, % 29 hastada β -VLDL denilen şilomikron kalıntılarını saptadılar.Hastalarımızda total ve LDL-K düzeyleri normal bulunmasına karşın hemodiyaliz grubunda prediyaliz ve kontrol gruplarına kıyasla total K/HDL-K oranı yüksek bulundu ($p<0.01$). Bu değer > 4.5 olması toplumda kardiovasküler hastalık insidansı ile ilişkilidir (74,75).

Apolipoprotein değişikliklerinin böbrek yetmezliğinin erken döneminde başladığı ve serum kreatinini ile bağıntılı olarak başta Apo CIII olmak üzere Apo AII, CII, E, B ve AI değişiklikler bildirilmiştir (9,31,34,60,80,81,82). Diyaliz öncesi dönemde Apo AI ve Apo B'nin değişmediği (80,81) ya da Apo AI' in normal , Apo B' nin yüksek bulunduğu gösterilmiştir (29). İleri dönem böbrek yetmezliği hastalarında yapılan bir çalışmada ise Apo AI in azaldığı, Apo B nin yalnız kadınlarda arttığı bildirilmiştir (60). Hemodiyaliz ve SAPD hastalarında Apo AI azalır, Apo B yükselir (31,35,65,82). Bazı çalışmalarda Apo AI normal sınırlarda, Apo B yüksek bulunmuştur (32,34). Saku ve arkadaşları (65), SAPD li 5 hastanın günlük diyalizat apolipoprotein kayıplarını ölçmüşler, Apo AI ve AII nin ortalama diyalizat ekskresyonunu ve peritoneal klirensini Apo B den daha fazla bulmuşlardır. Bu hastalarda

sürekli apolipoprotein kayıpları HDL ve LDL nin katabolizmasının artmasına yol açabilir. Çalışmamızda yalnız Apo AI ve Apo B düzeyleri incelendi. Apo AI, SAPD ve kontrol gruplarında prediyaliz grubuna göre düşük saptandı ($p<0.01$). Apo B ise hem prediyaliz hem de hemodiyaliz hastalarında kontrolden yüksek bulundu ($p<0.05$). Bu sonuçlar kaynaklardaki bilgilere uymaktadır. Apolipoprotein düzeyleri kadar birbirlerine oranları da ateroskleroza önemli risk faktörlerindedir (34,60,82). Attman ve arkadaşları (60), diyalize girmeyen ileri dönem böbrek yetmezliği hastalarında vasküler hastalığı olanlarda trigliserid, total kolesterol ve Apo B'de yükselme, Apo AI/B, Apo AI/CIII, Apo B/CIII oranlarında belirgin olarak azalma olduğunu gösterdiler. Thillet ve arkadaşları (34), SAPD hastalarında normal total kolesterol, HDL-K, LDL-K ve Apo AI değerlerine rağmen aterosklerik risk oranlarından her ikisini de 'yüksek riskli' olarak (Apo AI/Apo B de azalma, total kolesterol/HDL-K de artma)saptadılar. Çalışmamızda hemodiyaliz ve SAPD gruplarında ApoAI/ApoB oranı riskli sınırdaki (<1.4) olmasına rağmen gruplar arasında ApoAI/Apo B oranı farklı bulunmadı.

Çalışmamızın amaçlarından birisi son yıllarda kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar ile sıkı bir ilişkisi saptanan lipoprotein (a) düzeyini kronik böbrek yetmezliği hastalarında tespit etmektir. Lipoprotein (a) plazma düzeyi genetik olarak belirlenir, fakat kronik böbrek hastalıklarında arttığı gösterilmiştir. Kompanse böbrek yetmezliği hastalarında G.Yakupoglu ve arkadaşları lp(a) değerini kontrolden belirgin yüksek buldular (29). Sechie ve arkadaşları erken dönem böbrek yetmezliğinde bile lp(a) da artış saptadılar (30). Hemodiyaliz hastalarında da yapılan pekçok çalışmada lp(a) kontrolden yüksektir (31,32,35,52,54,55). SAPD hastalarındaki çalışmalarda lp(a) nın kontrolden belirgin yüksek (32,36,56), hatta hemodiyaliz hastalarında lp(a) iki misli artarken SAPD hastalarında üç misli artış olduğu gösterilmiştir (35,52). Kandoussi ve arkadaşlarının çalışmasında (86), SAPD grubunun kontrolden farklı olmadığı, hemodiyaliz ve prediyaliz hastalarında lp(a) nın anlamlı yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu durumu SAPD grubunun hasta sayısının azlığına ve diyaliz öncesi dönemde lp(a) düzeyleri ölçülmediği için muhtemelen normal lp(a) ya sahip hastalar olabileceklerine bağladılar. Çalışmamızda lipoprotein (a) düzeyi hemodiyaliz ve prediyaliz hastalarında kontrolden yüksek olduğu bulundu ($p<0.05$). SAPD hasta grubunda lp(a) kontrolden 2.5 misli fazla olmasına rağmen muhtemelen hasta sayısının azlığına bağlı istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Lipoprotein (a)'nın böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinden itibaren artışı, Sechi ve arkadaşlarının (30) çalışmasında direkt olarak renal fonksiyon bozukluğunun derecesiyle ilişkili bulunmuş iken bir diğer çalışmada lp(a) ile

kreatinin değerleri arasında bağıntı bulunmamıştır (29). Bizim alışmamızda prediyaliz grubunda kreatinin klirensi ile lp(a) düzeyi arasında bağıntı bulunmadı ($r = 0.23, p > 0.05$). Son zamanlarda lipoprotein (a) düzeylerinin dağılımı ve apolipoprotein (a) fenotipi kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda normal popülasyonla karşılaştırılmıştır. Hemodiyaliz ve SAPD hastalarında apo(a) isoformlarının dağılımının ve görülme sıklığının kontrolden farklı olmadığı ve lipoprotein(a) düzeylerinin dağılım eğrisinin kontrol ile benzer olduğu gösterilmiştir (31,36,52,54-56). Bu sonuçlar üremiklerde lp(a) artışının genetik faktörlere bağlı olmadığını ve renal hastalığa sekonder geliştiğini göstermektedir (49). Lipoprotein(a) nın katabolizma yeri ve klirensi bilinmemektedir. Çalışmamızda hemodiyaliz ve SAPD gruplarında lipoprotein(a) düzeyi ile Apo B arasında doğru orantılı bir ilişki saptandı ($r = 0.52, p < 0.01$ ve $r = 0.76, p < 0.05$), bu durum lp(a) ile diğer Apo B içeren partiküllerin metabolizmasının benzer olabileceğini düşündürmektedir. SAPD hastalarındaki lp(a) artışı peritoneal diyalizat içine olan protein kayıplarının yolaçtığı hepatik sentezin uyarılmasına bağlanabilir (35,49,56). Ayrıca periton diyalizi esnasındaki glikozun absorpsiyonundaki artışın da hepatik lp(a) sentezini arttırdığı düşünülür (13,36). Hemodiyaliz hastalarında idrar miktarının ve dolayısıyla proteinürinin azlığına rağmen lp(a) nın yükselmesi ve böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde bile lp(a) nın artması remideki bu artışın diyaliz tipinden bağımsız olduğunu desteklemektedir (30,32,49,61). Bu nedenle lp(a) metabolizmasında böbreklerin önemli rol oynadığı düşünülür. Lipoprotein (a) yksekliliğinin üremik hastalardaki aterosklerotik kardiovasküler komplikasyonlar için bir gösterge olduğu son yıllarda ortaya konmuştur (33,38). Cressman ve arkadaşları (38), 129 hemodiyaliz hastasını 48 ay süreyle izlediler, bazal lp(a) değerleri kontrolden yüksekti ve izlem sresinde 20 si fatal 26 klinik aterosklerotik vaka saptandı, bu hastaların median lp(a) değerleri klinik bulgu olmayanlardan 2 kat yüksek bulundu, aynı zamanda lp(a)'nın kardiovasküler hastalık için diğer risk faktörlerinden bağımsız olduğu gösterildi. Webb ve arkadaşları (33), hemodiyaliz, SAPD ve transplantasyon dahil 325 replasman tedavisi gören hastalarda semptomatik arteriyel hastalığı olanlarda median lp(a) düzeylerini olmayanlara göre 2-3 misli fazla buldular. Çalışmamızda lp(a) düzeyinin ateroskleroza ilerlettiğine dair bulgular araştırılmamıştır fakat lp(a) düzeyleri ile klinik bulgular ve Apo B dışındaki laboratuvar verileri arasında bağıntı saptanmaması lp(a)'nın ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir.

Lipid düşürücü tedavilerin koroner arter hastalığını azalttığına dair bulgular kısıtlı olmakla birlikte lipid düşürücü ilaçlar veya diyet değişiklikleri ile serum lipidlerinin azaltılmasına çalışılmaktadır. Çocuklardaki hiperlipidemilerin diyet değişiklikleri ile

tedavisinin erişkin yaşta ateroskleroz gelişimini azalttığı ve bu tedavinin emin ve uygulanabilir olduğu gösterilmiştir (87,88). Hemodiyaliz hastalarında ve prediyaliz dönemde diyet tedavisinin açlık trigliserid değerini azalttığı saptanmıştır (89). Massy ve arkadaşlarının (90), metaanaliz sonuçlarına göre nefrotik hastalarda, SAPD ve transplantasyon hastalarında HMG-CoA en belirgin olarak total ve LDL kolesterolde azalmaya neden olmaktadır. Fibrik asit analogları tüm gruplarda en fazla trigliserid düzeyini düşürmektedir. Lp(a) düzeyi üzerine lipid düşürücü tedavilerin üremiklerde ve transplantasyon hastalarında etkin olduğunu gösteren pek az çalışma vardır (34,47,48). Yapılan tek etkin ilaç çalışması nikotinic asit ve/veya kombinasyonları ile olmuştur, yan etkilerinden dolayı üremiklerde denenmemiştir. Gerçek etkin bir tedavi şekli LDL aferezisi yoluyla lp(a) nın uzaklaştırılmasıdır, invazif oluşu nedeniyle ancak çok yüksek lp(a) düzeyine sahip familial hiperkolesterolemide uygulanmalıdır (47,48).

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında yaş, cins, ırk, residüel böbrek fonksiyonu, paratiroid hormon düzeyleri, ilaçlar ve diyaliz tipi gibi pekçok faktör lipid ve lipoprotein profilini etkileyebilir. Üremik hastalarda bu bozuklukların aterosklerozun ilerlemesine yol açtığına dair veriler yetersizdir. Çalışmamız, yüksek lp(a) düzeylerinin üremik çocuklarda aterosklerozun varlığını ve ilerlemesindeki rolünü ortaya koymamaktadır. Ancak bu hastaların normal total ve LDL-kolesterol düzeylerine rağmen farklı lipid ve lipoprotein bozukluklarının oluşunun kardiovasküler hastalık riskini arttıracak kanaatindeyiz. Özellikle yüksek lp(a) düzeyi ile birlikte artmış LDL-K ve Apo B varlığında veya beraberinde HDL-K düşüklüğü olan hastalarda izlem ve tedavide daha dikkatli olunması gerekmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda hemodiyaliz tedavisi uygulanan hasta grubunda trigliserid, VLDL-K, Apo B ve lipoprotein (a) yüksekliği ile birlikte HDL-K düşüklüğünün varlığı, bu grubun ateroskleroz gelişimi için risk altında olduğunu düşündürmekte olup bu hastalara lipid düşürücü tedavinin yararlı olacağı kanısındayız.

ÖZET

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda erken dönemde, hemodiyaliz ve SAPD tedavisi sırasında lipid ve lipoprotein bozuklukları uzun süreden beri bilinmekte ve aterosklerotik damar hastalıklarına olan katkıları nedeniyle önem taşımaktadır. Son yıllarda, kardiovasküler riski arttırdığı düşünülen lipoprotein (a) düzeyleri diyaliz tedavisi uygulanan hastalarda ve erken dönem böbrek yetmezliğinde yüksek bulunmuştur.

İstanbul Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen 30'u erkek, 24'ü kız olan kronik böbrek yetmezlikli 54 hasta ile 10 sağlam kontrolde lipid ve lipoprotein düzeyleri ölçüldü. Tedavi şekillerine göre ayrılan hastalardan 23'ü prediyaliz, 22 olgu hemodiyaliz ve 9 olgu SAPD grubunu oluşturdu. Triglisericid ve VLDL-kolesterol düzeyleri hemodiyaliz grubunda kontrol ve prediyaliz hastalarından yüksek bulundu ($p<0.01$). HDL-kolesterol hemodiyaliz ve SAPD gruplarında anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.001$). Apo B ve lipoprotein (a) prediyaliz ve hemodiyaliz gruplarında kontrolden yüksek bulundu ($p<0.001$, $p<0.05$). Aterojenik risk faktörlerinden total-kolesterol/HDL-kolesterol oranı hemodiyaliz grubunda kontrol ve prediyalizden yüksekti ($p<0.05$). Apo AI/Apo B oranında anlamlı farklılık saptanmadı..

Sonuç olarak, çalışmamızda özellikle hemodiyaliz hastalarında yüksek lipoprotein (a), Apo B, triglisericid ve VLDL-kolesterol düzeyleri ile birlikte düşük HDL-kolesterol değerleri saptanmış olup bu hastaların ateroskleroz gelişimi bakımından dikkatli takibi ve uygun bir lipid düşürücü tedavinin gerektiği kanaatindeyiz.

SUMMARY

LIPID AND LIPOPROTEIN LEVELS IN CHILDREN WITH CHRONIC RENAL FAILURE ON PREDIALYSIS, HEMODIALYSIS AND CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS

Lipid and lipoprotein abnormalities have long been known in patients with early renal failure, on hemodialysis(HD) and continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) that may contribute to increased cardiovascular risk seen in these patients.

In this study, lipid and lipoprotein levels including lipoprotein(a) (lp(a)) were measured in 54 children with chronic renal failure (CRF) consisting of 30 males, 24 female and 10 controls. According to the treatment modalities, 23 patients in predialysis period, 22 patients on hemodialysis, 9 patients on CAPD were divided four groups. The mean triglyceride (TG) and VLDL-cholesterol (VLDL-C) levels were significantly increased in HD patients than control and predialysis groups ($p<0.01$). HDL- cholesterol (HDL-C) levels were significantly low in HD and CAPD groups ($p<0.001$). Apo B and lp (a) levels were higher in predialysis and HD patients than control ($p<0.001$, $p<0.05$). The total cholesterol (CHO) to HDL-C ratio as atherogenic risk factors was higher in HD groups than control and predialysis ($p<0.05$). There were no significant difference between all of the groups in the ratio of Apo A1/Apo B.

In conclusion, especially in patients on HD we have found higher TG, VLDL-C, Apo B, lp(a) and lower HDL-C levels than other groups. So we believe that these patients should carefully observed to detect the development of atherosclerosis and lipid lowering therapy is needed.

KAYNAKLAR

- 1) Lewis EJ, Foster DM, De La Puente J, Scurlock C. Survival data for patients undergoing chronic intermittent hemodialysis. *Ann Intern Med* 1969; 70: 311-315.
- 2) Burton BT, Krueger KK, Bryan FA. National registry of long-term dialysis patients. *JAMA* 1971; 218: 718-722.
- 3) Mortality during regular dialysis treatment. *Lancet* 1970; Nov 7: 968
- 4) Brunner FP, Broyer M, Brynner H et al. Survival on renal replacement therapy: Data from the EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 2: 109-122.
- 5) Lazarus JM, Lowne EG, Hampers CL, Merrill JP. Cardiovascular disease in uremic patients on hemodialysis. *Kidney Int* 1975; 7 (suppl 2): S-167-175.
- 6) Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 290: 697-701.
- 7) Friedman SA, Rosen H, Editorial Notes. Uremia and cardiovascular mortality. *Ann Intern Med* 1974; 81: 696-697.
- 8) Warwick GL, Packard CJ, Lipoprotein metabolism in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 385-396.
- 9) Appel G. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int* 1991; 39: 169-183.
- 10) Chan MK, Varghese Z, Moorhead JF. Lipid abnormalities in uremia, dialysis and transplantation. *Kidney Int* 1981; 19: 625-637.
- 11) Attman P, Alaupovic P. Lipid abnormalities in chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 1991; 39: Suppl. 31, 16-23.
- 12) Drüeke T, Lacour B, Roullet J, Brentano J. Recent advances in factors that alter lipid metabolism in chronic renal failure
- 13) Wheeler DC. Abnormalities of lipoprotein metabolism in CAPD patients. *Kidney Int* 1996; 50 (suppl 56): S41-S46.
- 14) Mallick NP, Short CD. The nephrotic syndrome and ischaemic heart disease. *Nephron* 1981; 27: 54-57

- 15) Hahn R, Oette K, Mondorf H, Finke K, Sieberth HG. Analysis of cardiovascular risk factors in chronic hemodialysis patients with special attention to the hyperlipoproteinemias. *Atherosclerosis* 1983; 48: 279-288
- 16) Senti M, Romero R, Botet J et al. Lipoprotein abnormalities in hyperlipidemic and normolipidemic men on hemodialysis with chronic renal failure. *Kidney Int.* 1992; 41: 1394-1399.
- 17) Rostand SG, Gretes JC, Kirk KA, Rutsky EA, Andreoli TE. Ischemic heart disease in patients with uremia undergoing maintenance hemodialysis. *Kidney Int* 1979;16:600-611
- 18) Ibels LS, Alfrey AC, Huffer WE et al. Arterial calcification and pathology in uremic patients undergoing dialysis. *Am J Med* 1979; 66: 790-796.
- 19) Vincenti F, Amend WJ, Abele J, Feduska NJ, Salvatierra O. The role of hypertension in hemodialysis-associated atherosclerosis. *Am J Med* 1980; 68: 363-369.
- 20) Rosengren A, Wilhelmsen L, Eriksson E et al. Lipoprotein (a) and coronary heart disease: a prospective case- control study in a general population sample of middle aged men. *Br Med J* 1990; 301:1248- 1251.
- 21) Kostner GM, Avogaro P, Cazzolato G et al. Lipoprotein (a) and the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1981; 38: 51-61.
- 22) Hoff HF, Beck GJ, Skibinski MS et al. Serum lp(a) level as a predictor of vein graft stenosis after coronary artery bypass surgery in patients. *Circulation* 1988; 77: 1238-1244.
- 23) Jürgens G, Költringer P. Lipoprotein(a) in ischemic cerebrovascular disease: A new approach to the assessment of risk for stroke. *Neurology* 1987; 37: 513-515.
- 24) Roads GG, Dahlen G, Berg K, Morton NE, Danneberg AL.. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *JAMA* 1986; 256: 2540-2544.
- 25) Dahlen GH, Guyton JR, Attar MA et al. Association of levels of lipoprotein (a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiograph. *Circulation.* 1986: 74: 758-765.
- 26) Kannel WB, Dawber TR . Atherosclerosis as a pediatric problem. *J Pediatr* 1972; 80: 544-554.
- 27) Nora JJ, Lortscher RH, Spangler RD et al. Genetic-epidemiologic study of early-onset ischemic heart disease. *Circulation* 1980; 61: 503-508.
- 28) Srinivasan SR, Dahlen GH, Jarpa RA et al. Racial (black-white) differences in serum lipoprotein (a) distribution and its relation to parental myocardial infarction in children. Bogalusa heart study. *Circulation* 1991;84:160-167

- 29) Yakupoğlu G, Süleymanlar G, Özmen T, Sapan M, Ersoy F. Kompanse kronik böbrek yetmezlikli hastalarda serum lipoprotein (a) düzeyi. *Türk Nefrol Dial Transplant Assoc* 1996; 11-15.
- 30) Sechi LA, Zingaro L, Carli S et al. Increased Serum Lipoprotein (a) Levels in Patients with Early Renal Failure. *Ann Intern Med* 1998; 129: 457-461.
- 31) Yoshifumi O, Saku K, Hirata K et al. Serum Lipoprotein (a) levels in maintenance hemodialysis patients. *Nephron* 1993; 65: 46-50.
- 32) Barbagallo CM, Averna MR, Sparacino V et al. Lipoprotein (a) Levels in End-Stage Renal Failure and Renal Transplantation. *Nephron* 1993; 64: 560-564.
- 33) Webb AT, Reaveley DA, O'Donnell M et al. Lipids and lipoprotein (a) as risk factors for vascular disease in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 5: 354-357.
- 34) Thillet J, Faucher C, Issad B et al. Lipoprotein (a) in patients treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1993; 22 : 226-232.
- 35) Shoji, Nishizawa Y, Nishitani H, Yamakawa M, Morii H. High serum lipoprotein (a) concentrations in uremic patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 1992; 38: 271-276.
- 36) Anwar N, Bhatnagar D, Short CD et al. Serum lipoprotein (a) concentrations in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 71-74.
- 37) Webb AT, Plant M, Reaveley DA et al. Lipid and lipoprotein (a) concentrations in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7:636-641.
- 38) Cressman MD, Heyka RJ, Paganini EP et al. Lipoprotein (a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Circulation* 1992; 86: 475-482.
- 39) Weiss RA. Dietary and pharmacologic treatment of chronic renal failure. Edelman CM, ed. *Pediatric Kidney Disease*. Boston: Little, Brown and Company, 1992; 815-825.
- 40) Wassner SJ. Conservative management of chronic renal insufficiency. Holliday MA, Barratt TM, Avner ED, Kogan BA, ed. *Pediatric Nephrology*. Baltimore: Williams Wilkins. 1994: 1314- 1338.
- 41) Evans ED, Greenbaum LA, Ettenger RB. Principles of renal replacement therapy in children. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 1579- 1602.
- 42) Leichter HE, Kher KK. Management of end-stage renal failure: Dialysis therapy. Kehr KK, Makker SP, ed. *Clinical Pediatric Nephrology*. New York: McGraw-Hill, 1992; 559- 596.

- 43) Coşkun T. Lipoprotein metabolizmasına genel bakış. *Katkı Pediatri Dergisi* 1998; 19: 421-423.
- 44) Tershakovec AM, Coates PM, Cortner JA. Disorders of lipoprotein metabolism and transport. Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, ed. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996; 377-381.
- 45) McLaren DS. Anomalies in lipid metabolism. Berkow R, Fletcher AJ ed. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. Rahway: Merck and Co., Inc., 1992; 1038-1041.
- 46) Franceschini G. Apolipoprotein function in health and disease: insights from natural mutations. (Review) *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 733-746.
- 47) Rader DJ, Brewer HB. Lipoprotein (a), Clinical approach to a unique atherogenic lipoprotein. *JAMA* 1992; 267:1109-1112.
- 48) Scanu AM. Lipoprotein (a), A genetic risk factor for premature coronary heart disease. *JAMA* 1992; 267: 3326-3329.
- 49) Kronenberg F. Lipoprotein (a) in renal disease: what we have, what we need, what we can forget. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 766-769.
- 50) Hajjar KA, Gavish D, Breslow JL, Nachman RL, Lipoprotein (a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. *Nature* 1989; 339: 303-305.
- 51) Stenvinkel P, Berglund L, Heimbürger O et al. Lipoprotein (a) in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 44: 1116-1123.
- 52) Webb AT, Reaveley DA, O'Donnell M et al. Lipoprotein (a) in patients on maintenance haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 609-613.
- 53) Süleymanlar G, Özben T, Sapan M et al. Serum lipoproteins in renal transplant patients: the effect of cyclosporine on lipoprotein (a). *Transplant Proc* 1994; 26: 2637-2638.
- 54) Auguet T, Senti M, Rubies-Prat J et al. Serum lipoprotein (a) concentration in patients with chronic renal failure receiving haemodialysis: influence of apolipoprotein (a) genetic polymorphism. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1099-1103.
- 55) Dieplinger H, Lackner C, Kronenberg F et al. Elevated plasma concentrations of lipoprotein (a) in patients with end-stage renal disease are not related to the size polymorphism of Apolipoprotein (a). *J Clin Invest* 1993; 91: 397-401.
- 56) Wanner C, Bartens W, Walz G, Nauck M, Schollmayer P. Protein loss and genetic polymorphism of apolipoprotein (a) modulate serum lipoprotein (a) in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 75-81.

- 57) Fredricson DS, Levy RL, Lees RS. Fat transport in lipoproteins – an integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med* 1967; 276:148-156.
- 58) Savdie E, Gibson JC, Crawford GA, Simons LA, Mahony JF. Impaired plasma triglyceride clearance as a feature of both uremic and posttransplant triglyceridemia. *Kidney Int* 1980; 18: 774-782.
- 59) Mahley RW. Atherogenic hyperlipoproteinemia. *Med Clin North Am* 1982; 66: 375-402.
- 60) Attman P, Alaupovic P, Gustafson A. Serum apolipoprotein profile of patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1987; 32: 368-375.
- 61) Wanner C, Bartens W. Lipoprotein (a) in renal patients: is it a key factor in the high cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1066-1068
- 62) Cattran DC, Fenton SA, Wilson DR, Steiner G. Defective triglyceride removal in lipemi associated with peritoneal dialysis and haemodialysis. *Ann Intern Med* 1976; 85: 29-33.
- 63) Chan MK, Persaud J, Varghese Z, Moorhead JF. Pathogenic roles of post-heparin lipases in lipid abnormalities in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1984; 25: 812-818.
- 64) Llopart R, Donate T, Oliva JA et al. Triglyceride-rich lipoprotein abnormalities in CAPD-treated patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 537-540.
- 65) Saku K, Sasaki J, Naito S, Arakawa K. Lipoprotein and Apolipoprotein losses during Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Nephron* 1989; 51: 220-224
- 66) Newman WP, Freedman DS, Voors AW et al. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. The bogalusa heart study. *N Engl J Med* 1986; 314:138-143.
- 67) Berenson GS, Frank GC, Hunter SM et al. Cardiovascular risk factors in children. *Am J Dis Child* 1982; 136:855-862.
- 68) Lee J, Lauer RM, Clarke WR. Lipoproteins in progeny of young men with coronary artery disease: children with increased risk. *Pediatrics* 1986; 78: 330-337.
- 69) Freedman DS, Srinivasan SR, Shear CL et al. The relation of apolipoproteins A-I and B in children to parental myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986; 721-726.
- 70) Via DP, Guyton JR, Gotto AM. Pathogenesis of atherosclerosis: lipid metabolism. Loscalzo J, Creager MA, Dzau VJ, ed. *Vascular Medicine*. Boston: Little, Brown and Company, 1996; 307-332.
- 71) Reardon MF, Nestel PJ, Craig IH, Harper RW. Lipoprotein predictors of the severity of coronary artery disease in men and women. *Circulation* 1985; 71: 881-888.

- 72) Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE et al. Beyond Cholesterol, Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 915-924.
- 73) Lees RS, Lees AM. High-density lipoproteins and the risk of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1982; 306: 1546-8.
- 74) Stampher MJ, Sacks FM, Salvini S et al. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1991; 325: 373-81.
- 75) Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. *Am J Med* 1977; 62:707-714.
- 76) Carlson LA, Böttiger LE. Ischemic heart-disease in relation to fasting values of plasma triglycerides and cholesterol. *Lancet* 1972; Apr 22: 865-868.
- 77) Hulley SB, Rosenman RH, Bawol RD, Brand RJ. Epidemiology as a guide to clinical decisions, the association between triglyceride and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1980; 302: 1383-9.
- 78) Gotto AM, Anthony Gorry PG, Thompson JR et al. Relationship between plasma lipid concentrations and coronary artery disease in 496 patients. *Circulation* 1977; 56: 875-883
- 79) Carvalho ACA, Colman RW, Lees RS. Platelet function in hyperlipoproteinemia. *The New Eng J Med*, 1974; 290: 434-438.
- 80) Grützmacher P, Marz W, Peschke B, Gross W, Schoeppe W. Lipoproteins and Apolipoproteins during the progression of chronic renal disease. *Nephron* 1988; 50:103-111.
- 81) Bergesio F, Monzani G, Ciuti R et al. Lipids and apolipoproteins change during the progression of chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1992; 38: 264-270.
- 82) Cheung AK, Wu LL, Kablitz C, Leypoldt JK. Atherogenic lipids and lipoproteins in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 22 : 271-276.
- 83) Papadopoulos NM, Borer WZ, Elin RJ. An abnormal lipoprotein in the serum of uremic patients maintained on chronic hemodialysis. *Ann Intern Med* 1980; 92: 634-635.
- 85) Blankenhorn DH, Chin HP, Lau FYK. Ischemic heart disease in young adults, metabolic and angiographic diagnosis and the prevalence of type IV hyperlipoproteinemia. *Ann Intern Med* 1968; 69: 21-33.
- 86) Kandoussi A, Cachera C, Pagniez D et al. Plasma level of lipoprotein Lp (a) is high in predialysis or hemodialysis, but not in CAPD. *Kidney Int* 1992; 42: 424-425
- 87) Glueck CJ, McGill HC, Shank RE, Lauer RM. Value and safety of diet modification to control hyperlipidemia in childhood and adolescence. (AHA Committee Report) *News Am Heart Assoc* 381A-385A.

- 88) The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results: Reduction in Insidence of Coronary Heart Disease. JAMA 1984; 251: 351-362.
- 89) Sanfelippo ML, Swenson RS, Reaven GM. Response of plasma triglycerides to dietary change in patients on hemodialysis. Kidney Int 1978; 14: 180-186.
- 90) Massy ZA, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL. Lipid- lowering therapy in patients with renal disease. Kidney Int. 1995; 48: 188-198.

