



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ ÇOCUKLARDA FİBROBLAST
BÜYÜME FAKTÖRÜ-23 ve FETUİN A DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Funda Feryal TAŞ

(UZMANLIK TEZİ)

DİYARBAKIR-2011



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ ÇOCUKLARDA FİBROBLAST
BÜYÜME FAKTÖRÜ-23 ve FETUİN A DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Funda Feryal TAŞ

(UZMANLIK TEZİ)

Tez yöneticisi

Prof Dr. Aydın ECE

**Bu tez, Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü
(DÜBAP) tarafından**

10-TF-20 Proje numarası ile desteklenmiştir

DİYARBAKIR-2011

TESEKKÜR

“Pediatri Uzmanlığı” eğitimim süresince her türlü bilgi ve tecrübesinden yararlandığım, çalışmalarına hoşgörölü, tevsik edici, eğitici ve öğretici kişiliğı ile yön veren, hiçbir zaman ilgi ve desteğini esirgemeyen, eğitimime önemli katkılar sağlayan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Kenan HASPOLAT, Sayın Prof. Dr. Aydın ECE, Sayın Prof.Dr. Celal DEVECİOĞLU, Sayın Prof.Dr. Murat SÖKER, Sayın Prof. Dr. Mehmet Ali TAŞ 'a ve diğer hocalarıma;

Pediatri kliniğinde birlikte çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma ve diğer bütün klinik çalışanlarına,
Ayrıca beni bugünlere getiren sevgili Aileme, her zaman desteğini gördüğüm esim Mahmut'a

Rotasyonlarım süresince bilgi ve tecrübelerini bizimle paylasan değerli hocalarıma, diğer asistan arkadaşlarıma ve özellikle eğitimimde önemli katkıları bulunan hastalara teşekkür ederim.

Dr. Funda Feryal TAŞ

DİYARBAKIR-2011

ÖZET

Giriş: Çocukluk çağında son dönem böbrek yetmezliği tedavisindeki güncel gelişmeler ve böbrek nakli konusundaki ilerlemeler bu hastaların ortalama yaşam sürelerini belirgin şekilde uzatmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kronik böbrek yetmezliği olan genç erişkinlerin kardiyovasküler hastalıklara ait mortalite ve morbiditelerinin aynı yaş gurubundaki sağlıklı kişilerden çok daha fazla olduğu saptanmıştır.

Amaç: Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda Fibroblast büyüme faktörü-23, Fetuin a, çeşitli inflamasyon belirteçleri, lipid profilleri ve karotis intima medya kalınlığının aynı yaş gurubundaki sağlıklı çocuklar arasındaki düzeylerinin değerlendirilmesi.

Yöntem: Bu çalışmaya 25 kronik böbrek yetmezlikli hasta ve yası uygun sağlıklı 26 çocuk kontrol grubu alınmıştır. Hastalar ve kontrol grubunun fizik muayeneleri yapıp; kan basınçları, boyları ve vücut ağırlıkları, vücut kitle indeksleri, glomerüler filtrasyon hızı hesaplandı. Çalışmaya katılan çocuklardan kan örnekleri alınmış hemogram, üre, kreatinin, albümin, total protein, kalsiyum, fosfor, potasyum, paratiroid hormon, lipit profili, serum bFGF düzeyleri, serum Fetuin A düzeyi ölçülmüş ve ultrasonografik olarak karotis İMK'ları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Sistolik KB, Diyastolik KB, Sağ ve Sol İMK ölçüm değerleri, Glomerüler filtrasyon hızları (GFR), Parathormon (PTH) düzeyi, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır $P<0,001$. Her iki gruptaki tam kan sayımı sonuçları karşılaştırıldığında gruplar arası hemoglobin ve hematokrit düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($P=0,001$). Hasta grubunda hastalık süresi ile Fetuin A düzeyi arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulundu ($p=0,010$). Hasta grubunda FGF-23 ile trigliserid değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon bulundu ($p=0,024$). Çalışmamızda KBY grubu ile kontrol grubunun FGF-23 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,043$). KBY grubu ile kontrol grubunun Fetuin-A düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Gruplar arası serum biyokimyasal değerleri karşılaştırıldığında KBY'li grupla kontrol grubu arasında ortalama serum Albümin, üre, kreatinin, ürik asit ve kalsiyum değerleri farkları istatistiksel olarak anlamlı idi ($P<0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda KBY grubu ile kontrol grubunun FGF-23 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup literatürler ile uyumlu idi. Kronik böbrek yetmezliği bulunan çocuk hastalarda serum fetuin A düzeyi ve FGF-23 düzeylerinin hastalık süresi ve şiddeti ile ilişkisini araştırarak daha fazla sayıda hasta içeren ilave çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Çocukluk çağı, Fibroblast büyüme faktörü (FGF)-23, Fetuin A, kronik böbrek yetmezliği, intima media kalınlığı.

ABSTRACT

Introduction: Recent developments in the treatment of end-stage renal failure in childhood and progress in kidney transplantation in these patients significantly increased the average life expectancy. In recent studies, compared to healthy ones, young adults with chronic renal failure were found to have more cardiovascular disease mortality and morbidity than the same age group.

Objective: Evaluating the levels of fetuin A, Fibroblast growth factor-23, various inflammatory markers, lipid profile and carotid intima-media thickness in children with chronic renal failure compared with healthy children of the same age group.

Material and methods: In this study, 25 patients with chronic renal failure and 26 healthy children of appropriate age as control group was included. Patients and control subjects examined physically and their blood pressure, height and body weight, body mass index (BMI), glomerular filtration rate were measured. Blood samples from the children participating in the study were taken, hemogram, urea, creatinine, albumin, total protein, calcium, phosphorus, potassium, parathyroid hormone, lipid profile, serum bFGF levels were measured in serum fetuin A levels and carotid intima-media thickness was assessed ultrasonographically.

Results: Compared with the control group, systolic BP, diastolic BP, intima-media thickness measurement values for right and left, glomerular filtration rate (GFR), Parathyroid hormone (PTH) level, a statistically significant difference was found $P < 0,001$. When the results of complete blood count in both groups were compared, hemoglobin and hematocrit levels between the groups were found to have statistically significant differences ($P = 0,001$). In patient group, a significant positive correlation was found between disease duration and fetuin A level ($p = 0,010$). In the patient group, a statistically significant positive correlation was found between FGF-23 and triglyceride values ($p = 0,024$). In our study when FGF-23 levels in CRF group and control group were compared, statistically a significant difference was found ($p = 0,043$). In our study when Fetuin-A levels in CRF group and control group were compared, statistically a significant difference was not found ($p > 0,05$). When serum biochemical values between the groups were compared, in the control group and CRF group, the differences in mean serum albumin, urea, creatinine, uric acid and calcium values were statistically significant ($P < 0,05$).

Conclusion: In our study when FGF-23 levels in CRF group and control group were compared, statistically a significant difference was found and it was in accordance with literature. We think that more additional studies consisting of more patients to search for relationship of FGF-23 levels between patient duration and its severity is required.

Key words: Childhood, Fibroblast growth factor (FGF) -23, fetuin A, chronic renal failure, and intima-media thickness.

İÇİNDEKİLER

DIŞ KAPAK	I
BOŞ SAYFA	II
İÇ KAPAK SAYFA	III
ÖNSÖZ	IV
TÜRKÇE ÖZET	V
İNGİLİZCE ÖZET	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR	VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Böbreklerin anatomisi	2
2.2. Kronik böbrek yetmezliği	4
2.3. Tanım	4
2.4. İnsidans ve prevalans	5
2.5. Etiyoloji	6
2.6. Patogenez	6
2.7. Klinik bulgular	7
2.8. Kronik böbrek yetmezlikli hastaların tedavisi	11
2.9. Kronik böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler hastalık	13
2.9.1. KBY de kardiyovasküler hastalık risk faktörleri	14
2.9.2. Kardiyovasküler sistem hastalığının oluşum mekanizması	15
2.9.3. Kardiyovasküler risk faktörleri	17
2.9.4. KBY de mineral metabolizması ve vasküler kalsifikasyon	28
2.9.5. Kronik Böbrek Hastalığı ve Fetuin A	35
2.9.6. Kronik Böbrek Hastalığı ve FGF-23	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Çalışma Grubunun Seçimi	39
3.2. Kullanılan Yöntemler	40
3.3. Kan Örneklerinin Alınması ve Ölçümleri	40
3.3.1. FGF düzeyi	40
3.3.2. Karotis İntima-Media Kalınlığının Ölçümü	40
3.3.3. Fetuin A	41
3.3.4. İstatistiksel analiz	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	53
7. KAYNAKLAR	57

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADMA	Asimetrik dimetil arjinin
Hs-CRP	Yüksek sensitif C-reaktif protein
KİMK	Karotis intima media kalınlığı
FGF)-23	Fibroblast büyüme faktörü
GBM	Glomerüler Bazal Membran
AT-II	Anjiotensin II
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
GFR	Glomerüler filtrasyon hızında
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
HD	Hemodiyaliz
PD	Periton diyalizi
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezlikli
VUR	Veziko üreteral reflü
PUV	Posterior üreteral valv
PDGF	Platelet-derive edici growth faktör
TGF β ve α	Transforming growth faktör Beta ve Alfa
IGF- 1	İnsülin benzeri growth faktör-1
GH	Growth hormon
EGF	Epidermal growth faktör
TNF α	Tümör nekrozis faktör alfa
FENa	Sodyumun fraksiyonel ekskresyonu
1-25 DOH-CC	1-25 dihidroksi kolekalsiferol
HT	Hipertansiyon
TSH	Tiroit sitümulan hormon
GH	Büyüme hormonu
IGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
ROD	Renal Osteodistrofi
RRT	Renal replasman tedavisi
EAA	Esansiyel aminoasitlerin
HDS	Hücre dışı sıvının
ACEI	Anjiotensin Konverting enzim inhibitörleri
ARB	Anjiotensin reseptör blokörleri
rEPO	Rekombinan insan eritropoetini
rhGH	Rekombinant insan büyüme hormonu
Kvh	Kardiyovasküler Hastalık
KAH	Koroner arter hastalığı
SVH	Sol ventrikül hipertrofisi
PTH	Paratiroid hormon
(AKBM	Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu
CRP	C-reaktif Protein
VSMCs	İnsan vasküler düz kas hücresi
Pi	Yüksek inorganik fosfat
Cbfa-1	Core binding factor

MGP	Matriks Gla protein
ENPP1	Ektonükleotid pirofosfat-fosfodiesteraz
Cbfa1	Osteoblast transkripsiyon faktör
BMP-2	Kemik morfojenetik protein 2
BT	Bilgisayarlı tomografi
VA	Vücut ağırlıkları
VKİ	Vücut kitle indeksleri
KB	Kan Basıncı
OEH	Ortalama eritrosit hacmi

1.GİRİŞ

Çocukluk çağında son dönem böbrek yetmezliği tedavisindeki güncel gelişmeler ve böbrek nakli konusundaki ilerlemeler bu hastaların ortalama yaşam sürelerini belirgin şekilde uzatmıştır. Günümüzde son dönem böbrek yetmezliği olan çocukların, erişkin hayata kronik böbrek yetmezliğine ait komplikasyonları mümkün olduğu kadar az oranda taşıyarak ulaşmaları hedeflenmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kronik böbrek yetmezliği olan genç erişkinlerin kardiyovasküler hastalıklara ait mortalite ve morbiditelerinin aynı yaş gurubundaki sağlıklı kişilerden çok daha fazla olduğu saptanmıştır (1). Üremik ortama uzun süreli maruz kalma, artmış inflamasyon, hiperlipidemi ve hipertansiyon bu hastalarda ateroskleroz ve vasküler kalsifikasyon riskini artırmaktadır.

Vasküler kalsifikasyon, lokal veya sistemik olarak inhibitörler ve aktivatörleri tarafından düzenlenen aktif bir süreçtir. Kronik böbrek yetmezliğinde renal osteodistrofi ve tedavisinde kullanılan ilaçlar, sürekli devam eden kronik inflamasyon, kalsifikasyon inhibitörlerinin düzeyinin üremik ortamda azalması gibi birçok faktör, vasküler kalsifikasyon üzerinde etkili bulunmuştur (2,3). Son yıllarda yapılan çalışmalarda kardiyovasküler risk faktörleri olarak bilinen hipertansiyon, dislipidem ve diyabetin yanı sıra, plazma homosistein düzeyi, asimetrik dimetil arjinin (ADMA), yüksek sensitif C-reaktif protein (Hs-CRP) düzeyleri, karotis intima media kalınlığı (KİMK) gibi yeni tanımlanan bazı faktörlerin de KBY olan hastalarda ateroskleroz gelişimine katkıda bulunduğu ve kardiyovasküler mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (4, 5).

Son yıllarda diyaliz hastalarında mortalitenin yeni belirteçlerinden biri olarak fosfatürik etkili bir hormon olan Fibroblast büyüme faktörü (FGF)-23 ün üzerinde durulmaktadır (6). FGF-23 hiperfosfatemiyeye cevap olarak salgılanır, böbreklerden fosfor atılımını artırır, 1,25 dihidroksivitamin D sentezini ve parathormon salgılanmasını baskılar. FGF-23 kronik böbrek hastalığı erken evrelerinde normofosfatemiyi sağlayarak vasküler kalsifikasyonun önlenmesine katkıda bulunur. Diyaliz hastalarında fosfor ilişkili vasküler toksisitenin bir belirtecidir (7).

Bu tezde, kronik böbrek yetmezlikli ve diyaliz tedavisi altındaki çocuk hastalarda prognoz üzerinde etkili olan faktörlerden FGF-23 ve Fetuin A düzeyi, hastalarda karotis intima media duvar kalınlığının ölçümü ve bu belirteçler arasındaki korelasyonların araştırılması planlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.BÖBREKLERİN ANATOMİSİ

Böbrekler retroperitoneal boşlukta yer alan organlar olup, 12. torasik vertebra düzeyinden 3. lomber vertebra düzeyine uzanırlar. Karaciğerin pozisyonundan dolayı sağ böbrek sola nazaran biraz aşağıdadır. Böbreğin yetişkin bir insandaki boyutları kişinin vücut yüzey alanıyla değişmekle beraber yaklaşık olarak: uzunluğu 12–13 cm, eni 6–7 cm ve derinliği 3cm dir. Ortalama ağırlığı 115–170 gr dır (8,9). Miadında yeni doğanda her biri yaklaşık 24 gram kadar dır (10).

Böbreklerin konkav olan iç yüzünde böbrek hilusu bulunmaktadır. Böbrek hilusunda böbreğin damarları, lenfatikler, sinirler ve renal pelvis yer alır. Renal pelvis ilk önce 3 majör kalikse, majör kaliksler de 8 veya daha fazla minör kalikse bölünür. Böbreğin sagittal kesitinde medülla ve korteks olmak üzere 2 ayrı bölge vardır. Böbrek medüllası genellikle 12– 18 konik yapılı piramitten oluşmaktadır. Her bir piramidin tabanı kortikomedüller sınıra dayalı olup tepeleri böbrek pelvisi içine doğru uzanır. Papillalar minör kalikslerin içine doğru çıkıntı yapar. Her bir papillaya 15 veya daha fazla terminal kolektör kanal (Bellini) açılır. Yaklaşık 1 cm kalınlığındaki böbrek korteksi, piramidlerin tabanını örter ve piramidler arasından içeriye doğru ilerler (Bertin'in böbrek kolonları). Her bir böbrek, genellikle birinci lomber vertebra hizasında aortadan çıkan tek bir arter ile kanlanır. Bu arterler dallanarak sırasıyla segmental, interlobar, arcuat, interlobular, afferent ve efferent arteriollere kadar uzanır ve venöz sistem yoluyla inferior vena kavaya dökülür (8,9). Böbreğin en küçük anatomik ve fonksiyonel ünitesi nefrondur. Her bir böbrekte yaklaşık 1.000.000 – 1.200.000 nefron bulunur. Her bir nefron 5 bölüm içermektedir:

1. Glomerül: Bowman kapsülü olarak bilinen renal tubulün genişlemiş son bölümü tarafından çevrelenmiş kapiller yumaklardır. Kapiller yumak ve mezangium podosit denen epitelyal hücrelerce sarılmıştır. Bowman kapsülünün katları arasında yer alan ve tübüler alana açılan bölge ise idrar boşluğudur.

Glomerülüs: Glomerülüsün yapısı 3 ana hücre (endotelyal, mezensiyal, epitelyal hücreler) ve filtrasyon fonksiyonu olan iki ekstrasellüler bölgeden (GBM ve mezensial matriks) oluşmaktadır.

Endotelyal hücreler: Glomerüler kapillerler, fenestrasyonlu endotel ile döşelidir. Nükleusları mezanjiyuma bitişik olan endotel hücreleri, insanlardaki çapı 70–100 nm olan porlar fenestrasyonlara sahiptir. Bu yapısal özelliği dolayısıyla makro moleküllerin geçişine karşı önemli bir engel oluşturmazlar. Endotel yüzeyi polianyonik glikoproteinler nedeniyle negatif yüklüdür.

Glomerüler Bazal Membran (GBM): Ortalama 300-400nm kalınlığında olup elektron mikroskopik incelemelerde içten dışa doğru lamina rara interna, lamina densa, lamina rara eksterna olmak üzere 3 tabakadan oluşmuştur. GBM'nın zemin maddesi esas olarak laminin, nidogen ve heparan sülfat proteoglikanlarından oluşmuştur.

Epitelyal hücreler: İki tip epitelyal hücre vardır. Biri pariyatal epitelyum hücresi olup Bowman kapsülünün dış kısmındadır. Bowman kapsülü denince de bu tabaka anlaşılır ve proksimal tubulus hücresi ile devam eder. Diğeri viseral epitelyum hücreleri, podosit denilen ayaksı uzantılarla bazal membrana dayanırlar. Ayaksı uzantılar arasındaki boşluklar slit diyaframlarla kapatılmıştır. Ayaksı uzantıların ve slit diyaframların yüzeyi siyaloproteinlerden zengin glikoproteinlerle örtülüdür. Bunlar özellikle albümin gibi negatif yüklü makro molekülleri iterek filtrasyonuna engel olurlar.

Mezenjiyal hücreler: Mezenjiyumda fagositik yeteneği olan ve olmayan iki tip hücre bulunur. Fagositik olmayan hücreler, çoğunlukta olup düz kas hücreleri gibi davranır ve özellikle anjiotensin II (AT-II) veya vazopressinle kontraksiyon yaparlar. Ayrıca çeşitli tipte kollagen sentezlerler. İkinci tip mezanjiyum hücreleri fagositler fonksiyona sahip makrofajlardır (9).

2. Proksimal tübül: Kortekste lokalizedir.
3. Henle lupu: Kortikomedüller birleşim yerinde lokalizedir.
4. Distal tübül: Kortekstedir.
5. Toplayıcı kanal: İki veya daha fazla distal tübülden oluşmuştur. Korteks ve medülladan geçerek idrarı drene ederler. Kortikal nefronların glomerülleri korteksin dış kısmındadır. Sadece Henle kıvrımı dış medüllaya kadar iner. Efferent arteriyolü tübüller etrafında peritubuler kapiller ağ oluşturur. Juksta meduller nefronların glomerülleri korteks ile medulla arasındadır. Henle kıvrımı medullanın derinliklerine kadar iner. Efferent arteriyolü henle kıvrımı ile yan

yana seyreden ve medüllerinin derinliklerine kadar inen farklı bir kapiller ağ oluşturur. Bu organizasyon idrarın yoğunlaştırılmasında önemlidir.

2.2.KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ (KBY)

Kronik böbrek yetmezliği sıklığı son yıllarda önemli artış göstererek ulusal ve küresel bir sorun haline almıştır. Ülkemizde olduğu gibi diğer ülkelerde de KBY insidansı ve prevalansı giderek artmaktadır (10,11).

2.3.TANIM

KBY tanımlamalarına ilişkin standardizasyonu sağlamak ve terminoloji birliğini oluşturmak amacıyla çeşitli tanımlar oluşturulmuştur. The National Kidney Foundation (NKF)- Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) tanımlaması uluslararası kabul görmesi ve yaygın kullanılması nedeniyle tercih edilmektedir. NKF-KDOQI çalışma grubu Kronik Böbrek Hastalığı(KBH) tanımı için iki kriter belirlemiştir (10). Bunlar:

1. Glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma olsun veya olmasın 3 ay ve daha uzun süre olmak üzere böbreğin fonksiyonel veya yapısal anormalliğin olması veya böbrek hasarının bulguları olan idrar, kan veya görüntülemedeki anormalliklerin varlığı.
2. Böbrek hasarı olsun veya olmasın 3 ay ve daha uzun süre olmak üzere glomerüler filtrasyon hızının (GFR) $60 \text{ ml/dk/ } 1.73\text{m}^2$ 'nin altında olması kriter olarak tanımlanmaktadır

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) evrelendirilmesi ortak dilin kullanılması hasta yönetiminde yönlendirici olması nedeniyle yararlıdır (10,12).

NKF-K/DOQI kronik böbrek hastalığını (KBH) 5 evrede incelenmesini hastalığının ağırlığının ve beklenen komplikasyonları gösterilmesi nedeniyle önermektedir (10). GFR ağırlıklı bu sınıflama 2 yaşından sonra geçerlidir, 2 yaş altında değerler normalin altında kalmaktadır (13). Tablo 1'de KBH evreleri gösterilmiştir.

Çocuklarda serum kreatinini ve boy kullanılarak GFR hesaplanmasında aşağıdaki formüller kullanılabilir.

Schwartz formülü

$$\text{Ccr (ml/dk/1,73 m}^2\text{)} = k \times \text{Boy (cm)} / \text{Scr (mg/dl)}$$

k <1 yas için 0,45, ergenlik çağındaki erkekler için 0,70, diğerleri için 0,55

Counahan formülü

$$\text{GFR(ml/dk/1,73 m}^2\text{)} = 0,43 \times \text{Boy (cm)} / \text{Scr (mg/dl)}$$

2.4.İNSİDANS VE PREVALANS

ABD'nin verilerine göre 0–19 yas arasındaki çocukların milyon popülasyonunda insidansı yaklaşık olarak 18'dir ve bu tüm KBH'lı hastaların % 1,2'sini oluşturmaktadır (14). Prevalans ABD'de 15–19 yas arasında milyonda 60'dır. Ülkemizde Türk Nefroloji Derneği (TND)'nin verilerine göre 2005 yılı içinde hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) ve transplantasyon yapılan yeni Son Dönem Böbrek Yetmezlikli (SDBY) 0–19 yas hasta sayısı 500'dür ve bu rakam yeni hastaların % 4,5'unu oluşturur (15).

Tablo 1. NKF-K/DOQI sınıflandırmasına göre KBH evreleri

KBH evresi	GFR	Tanım
1	>90	Normal ya da yüksek GFR'li böbrek hasarı
2	60–89	Hafif azalmış GFR'li böbrek hasarı
3	30–59	Orta azalmış GFR'li böbrek hasarı
4	15–29	Ağır azalmış GFR'li böbrek hasarı
5	<15 veya diyaliz	KBY

2.5.ETİYOLOJİ

Çocukluk çağı kronik böbrek yetmezliği (KBY) nedenleri erişkinlerden farklıdır. İlk 5 yas içinde ortaya çıkan KBY, daha çok vezikoüreteral reflü (VUR), posterior üretral valv (PUV), üreteropelvik ya da üreterovezikal bileşke darlıkları gibi doğumsal ürolojik anomalilerden kaynaklanırken, ileri yaşlarda primer glomerülonefritler ve herediter böbrek hastalıkları etken olmaktadır. Ülkemizde KBY nedenleri Tablo 2’de gösterilmiştir (16). Son yıllarda konjenital ürolojik anomalilere bağlı KBY’ de azalma, glomerülonefritlere bağlı olanlarda artış gözlenmektedir.

Tablo 2. Türkiye’deki son dönem böbrek yetmezliği nedenleri.

Neden	%
Reflü nefropatisi	32,4
Glomerülonefrit	22,2
Herediter böbrek hastalıkları	11,4
Amiloidozis	10,6
Üriner sistem tas hastalığı	8,0
Diğer böbrek hastalıkları	5,4

2.6.PATOGENEZ

Kronik böbrek hastalığı patogenezinde altta yatan hastalık temel olmakla birlikte, belli bir noktadan sonra etiyoloji ne olursa olsun, asıl olay düzeltilse bile böbrek hasarı ilerlemektedir. Bu konuyla ilgili bazı teoriler öne sürülmüştür.

Hiperfiltrasyon teorisi

Böbrekte nefron kayıpları arttıkça platelet-derive edici growth faktör (PDGF), transforming growth faktör Beta ve Alfa ($TGF\ \beta$ ve α), insülin benzeri growth faktör-1 (IGF- 1), growth hormon (GH), epidermal growth faktör (EGF), interlökin 1 ve 6, tümör nekrozis faktör alfa ($TNF\ \alpha$) ve endotelin gibi çeşitli sitokinlerin aktivasyonu ile sağlam glomerülerde mezensial hücre ve matriks artışı olur. Böylece glomerüler hipertrofi ile nefron basına düşen filtrasyon hızı artar. Bu durum kalan sağlam nefronlarda glomerüler skleroza yol açarak, yaşam süresini kısaltıp sürekli

azalmasına neden olur (17). Proteinürinin böbrek hasarının ilerlemesinde önemli rolü olduğu da düşünülmektedir. Deneysel ve klinik çalışmalar Proteinürinin azaltılması ile böbrek yetmezliğine gidiş hızının azaldığını göstermektedir. Burada proteinin glomerül kapiller duvarına direkt toksik etkiye bulunduğu ve monosit ve makrofajların toplanmasına neden olarak doku hasarını artırdığı düşünülmektedir. Bunun dışında hipertansiyon, glomerül içi basıncı artırıp hiperfiltrasyona katkıda bulunur. Hiperlipidemi de oksidan etkisi ile doku hasarına neden olarak böbrek yetmezliğinin ilerlemesinde rol oynar (17).

2.7.KLİNİK BULGULAR

Kronik böbrek hastalığının klinik bulguları altta yatan hastalığa ya da yetmezliğin ağırlık derecesine göre değişmektedir. Doğumsal yapısal anormalliklerin neden olduğu KBH'larında yeni doğan ya da süt çocukluğu döneminde sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları ya da kronik piyelonefrite bağlı olarak ateş, kusma, kilo alamama, gelişme geriliği, dehidratasyon, solunum sıkıntısı görülebilir. Kistik böbrek hastalıkları ya da juvenil nefronofitizisli çocuklarda poliüri, polidipsi, iştahsızlık, kusma, gelişme geriliği daha ön plandadır. Glomerülonefrite bağlı KBH' da ödem, hipertansiyon, oligüri, hematüri, proteinüri gibi nefritik ve nefrotik sendrom bulguları ile bunlara ikincil olarak halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, baş ağrısı gibi nonspesifik bulgular görülür (18). KBH evreleri ile ilişkili klinik bulgulara bakıldığında ilk 2 evresinde genelde bulgu yoktur, ancak süt çocukluğu döneminde bu evrelerde büyüme ve gelişmelerinde gerilik olabilir. 3. evrede de genelde semptom yoktur, ancak özellikle sıvı kayıplarında ve araya giren enfeksiyonlarda ya da nefrotoksik ilaç kullanımlarında normale göre daha erken ve ağır üremi bulguları görülebilir. 4 ve 5. evrenin en önemli bulgusu böbreğin uzaklaştırması gereken çeşitli toksik ürünlerin vücutta birikimi sonucu birçok organ ve sistemde ortaya çıkan bulgulardır (18). Su dengesi bozukluğu genelde ilk 3 evrede görülmez. Böbrek fonksiyonunun % 30'dan fazla azalması ile idrar konsantrasyon ve dilüsyon yeteneği bozulacağından idrar izostenüriktir ve buna bağlı olarak poliüri ve sekonder enürezis görülür. Aşırı sıvı kayıplarında böbreğin bunu kompanse edememesi sonucu daha çabuk dehidratasyon gelişir. Çocuklarda 4 hatta 5. evreye kadar aşırı sıvı alımı olmadıkça böbrek yetmezliği sonucu sıvı retansiyonuna bağlı ödem beklenmez (17). Sodyum dengesi bozukluğu da KBH' da

idrar sodyum konsantrasyonu ve dolayısı ile sodyumun fraksiyonel ekskresyonu (FENa) artmasına rağmen SDBY evresine kadar genelde bulgu vermez. Aşırı su alımında dilüsyonel hiponatremi ya da aşırı sıvı kısıtlanması ya da kayıplarında hipernatremi görülebilir. Potasyum denge bozukluğu da özel durumlar dışında son evrelere kadar görülmez. Ancak asidoz, hiponatremi, katabolizmanın artması (enfeksiyon, travma gibi nedenlerle) ya da aşırı potasyum alımı, kan transfüzyonları, potasyum tutulmasına neden olan ilaçların (potasyum tutucu diüretikler, ACE inhibitör ya da reseptör blokörleri gibi) kullanımında hiperkalemi, tiazid grubu ya da loop diüretikleri kullanımı, kusma ve renal tübüler hastalıkların varlığında ise hipokalemi gelişebilir. Asit-baz dengesi bozukluğu da böbreklerin yeterli H⁺ ve endojen asit yükünü ekskrete edememesinden kaynaklanır. KBH' da özellikle araya enfeksiyonların girdiği dönemde daha bariz olarak metabolik asidoz gelişir. Sıklıkla GFR 30ml/dk/1,73m²'nin altına düşünce görülmeye baslar. Plazma bikarbonat konsantrasyonu azalmıştır. Sülfat, fosfat, ürat gibi anyonların plazmadaki artışı nedeniyle anyon açığı artmıştır. Kalsiyum ve fosfor denge bozukluğu, diğer elementlere göre daha erken baslar. GFR 25–30 ml/dk/1,73 m²'nin altına düşünce fosfor retansiyonu baslar. Bu da hiperfosfatemi ve hipokalsemiye neden olur. Buna karsın paratiroidlerden parathormon salınımı artarak, fosforun tübüler reabsorpsiyonu engellenmeye ve iyonize kalsiyumun kemikten kana geçişi sağlanarak denge korunmaya çalışılır. Ancak bu durum ve böbrekte sentezlenen 1–25 dihidroksi kolekalsiferolün (1–25 DOH-CC) yetersizliği sonucu renal osteodistrofi gelişir. Üremi, böbreğin diğer önemli görevlerinden birisi olan metabolik atıkların vücuttan yeterli uzaklaştırılamaması sonucu üre, kreatinin, guanidinler, metilaminler, fenoller ve poliaminler gibi çeşitli toksik metaboliklerin birikimi ve toksisitesi ile birçok organa verdiği zararlar sonucu ortaya çıkan tablodur. Burada ürenin prototip olması ve her yerde kolayca tayini nedeni ile bu tabloya üremi denilmektedir. Genelde 4 ve 5. evre KBH' da bulgu verir. Hemen her organ ve sistem etkilenmekle birlikte en çok etkilenenler kalp-damar, kan, kas-iskelet ve sinir sistemleridir (18). Kalp-damar sisteminde, sıvı ve sodyum retansiyonu ile birlikte Renin salgılanmasının artışı sonucu hipertansiyon (HT) ile birlikte üremik perikardit, miyokardit ve endokardite neden olur. Anemi çocuk ve erişkin KBH'larında sık görülen bir bulgu olup, ağırlığı böbrek yetmezliğinin ağırlığıyla orantılıdır. KBH'larında aneminin gelişmesinde ana faktör eritropoetin yapımındaki yetersizlik olmakla birlikte, üremi ile eritrositlerin ömrünün kısalması, üremi sonucu oluşan iştahsızlık ve beslenme bozukluğu sonucu

demir eksikliği, ozmolalitenin azalması ile oluşan hemoliz, diyaliz ile kan kaybı ve hemoliz, üreminin trombosit fonksiyonlarını bozması ve kanamaya meyil artışı da etkili faktörlerdir. KBY’ de genelde normositik-normokromik anemi olmakla birlikte demir eksikliği ağırlıkta ise mikrositik-hipokromik, folat eksikliği belirgin ise megaloblastik anemi olabilir (17). Hastalarda kanamaya eğilim artmıştır. Trombosit sayısı normal olmasına rağmen trombosit fonksiyonlarında bozukluk vardır. Bu durum toksik metabolitlerin trombosit adezyon ve agregasyonunu bozmasına, Faktör-VIII, Von Willebrand Faktör, Platelet Faktör-III eksikliğine ve Tromboksan A2 yapımının inhibe edilmesine bağlıdır. Sinir sisteminde üre ve diğer toksik ürünlerin etkisi ile halsizlik, konsantrasyon azlığı, huzursuzluk, depresyon, kişilik değişikliğinden konvülsiyon, şuur kaybı, ölüme kadar giden ve “üremik ensefalopati” denilen bir tablo oluşur. Ayrıca üreminin sinir iletim hızına olumsuz etkisi ile el ve ayaklarda yanma, uyuşukluk, his ve motor kaybına neden olan “periferik nöropati” tablosu gelişir. İnsülin direnci ve buna bağlı glikoz tolerans bozukluğu KBY’li hastalarda yaygındır. Bu durumdan da üremik toksinler sorumlu tutulmaktadır. Bu direncin en önemli geliştiği yerler periferik dokular ve iskelet kaslarıdır. Ayrıca KBH’lı hastalarda tiroit ve adrenal hormonlarda etkilenebilir. Bu hastalarda serbest triiodotironin (T3) ve tiroksin (T4) düşük ancak tiroit stimülan hormon (TSH) normal olup ötiroidik oldukları için çoğu hastalarda tedavi gereksizdir. Hastalarda hipotalamik-hipofizeradrenal aksın bozulması sonucu adrenal hormonların seviyesi de azalmış olabilir, ancak klinik olarak adrenokortikal yetmezlik çok nadir olup tedavi gerektirmez (18).

Büyüme geriliği KBH’lı çocuklarda en sık karşılaşılan bulgudur. KBH başlangıç yaşı ne kadar düşükse büyüme geriliği o kadar fazla olur. Büyüme geriliğinde üreminin büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) aksına olumsuz etkisi yanı sıra kötü beslenme, renal osteodistrofi komplikasyonları ve diğer faktörlerin de rolü vardır. Ayrıca ciddi büyüme geriliği olan KBY’li hastalarda ölüm oranının daha yüksek olması, bu hastalarda yetersiz bakımın bir göstergesi olduğunu düşündürmektedir. Renal Osteodistrofi (ROD) KBH’ da görülen önemli bulgulardan biridir. ROD gelişiminde üç faktör etkilidir. Birincisi fosfat atılımında bozulmadır ki sonucunda hiperfosfatemi, Hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidizm gelişir. İkincisi vitamin D’nin aktif metaboliti olan 1–25 DOH-CC’un yetersizliği ile kalsiyumun GİS’den emiliminin azalması sonucu Hipokalsemi gelişimidir. Üçüncü problem ise üre

retansiyonu ve net asid ekskresyonun da bozulma ile gelişen üremi ve metabolik asidozun PTH direncine neden olmasıdır (19). Etkilenen çocuklar da büyüme geriliğiyle beraber iskelet sistemi ile ilgili veya iskelet dışı bulgular görülür. Bu bulgular transplantasyona rağmen düzelmeyebilir. Erişkinlerde ROD evre 3'de görülürken çocuklarda malnütrisyon, fosfat kaybettiren hastalıklar ve asidozla seyreden tubülopatiler nedeniyle evre 2'nin erken dönemlerinde bulgular çıkabilir. Boy uzaması çocuk ve adölesanların en belirgin özelliğidir. Bu periosteal yeni kemik formasyonu ve enkondrial kemik resorpsiyonu ile sağlanır. Renal osteodistrofi büyüme plağında değişikliklere yol açar ve özellikle hızlı büyüme döneminde iskelet deformiteleri oluşur (Tablo 3).

Tablo 3. ROD' nin çocuklarda semptom ve bulguları

Metabolik anormallikler	Hipokalsemi, hiperfosfatemî
Hormonal anormallikler	Vitamin D metabolizması değişiklikleri,
Radyografik anormallikler	Sekonder hiper PTH Subperiosteal resorpsiyon, osteosklerozis
Kemikler	Lineer büyüme geriliği, iskelet maturasyonu ve epifiz kapanmasında gecikme, epifiz kayması, iskelet deformiteleri, avasküler nekroz, spontan tendon rüptürü, kemik ağrıları ve fraktürler Proksimal miyopati, progresif kas güçsüzlüğü ve ördek varı yürüyüş, yumuşak doku, kan damarları,
Kaslar	Miyokard, akciğer, böbrek, koroner Arterler de kalsifikasyonlar.
Göz	Band keratopati, korneal kalsifikasyon
Dermatolojik	Kasıntı, cilt ülserleri, yumuşak doku nekrozu.

2.8.KRONİK BÖBREK HASTALARININ TEDAVİSİ

Tedavi hastanın evresine göre değişir. SDBY öncesinde konservatif tedavi esastır. Burada amaç KBH'na neden olan birincil hastalığın özgün tedavisi ve eslik eden bozuklukların tedavisi ile böbrek fonksiyon kaybını durdurmak ya da yavaşlatmak, kalp-damar bozukluklarını engellemek ve tedavi etmek, azalmış böbrek fonksiyonu ile ilgili hipertansiyon, anemi, asidoz, büyüme geriliği gibi komplikasyonları engellemek ve tedavi etmektir. SDBY'de ise konservatif tedaviye ek olarak yaşamın devamı için renal replasman tedavisi (RRT) olarak adlandırdığımız hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek naklinden birisi gerekmektedir. Beslenme ve büyümenin yönetimi KBH'lı çocuklarda önemlidir. Böbrek hasarının derecesi ve hastanın yaşına göre uygun kalori, protein, sıvı ve elektrolit alınmasını sağlayan diyet reçeteleri düzenlenmelidir. Hayvan modellerinde protein kısıtlaması ile böbrek yetmezliğine gidisin yavaşlatıldığı gösterilse de, çocuklarda büyümenin sağlanması için kendi yaşına göre günlük önerilen proteinin en az miktarı mutlaka alınmalıdır (19). Protein kısıtlı diyetlere esansiyel aminoasitlerin (EAA) alfa-keto ya da hidroksi analogları destek amaçlı kullanılmaktadır (20). KBH' da ilerleyen evrelere kadar sıvı ve elektrolit dengesi korunur. Bu nedenle su alımı özellikle küçük çocuklarda serbest bırakılmalıdır. Obstrüktif üropatiler, renal displaziler ve juvenil nefronofitizis gibi poliüri ve tuz kaybına neden olan hastalara daha fazla su ve tuz gerekebilir. Bu durumlarda tuz ihtiyacı idrarla atılan tuz miktarına göre hesaplanır. Ancak genelde aşırı sodyum alımının kan basıncını arttırarak böbrek fonksiyonlarının kaybedilmesinde bir risk faktörü olduğu düşüncesi yaygındır ve tuz kaybettiren nefropati dışında tuz alımı 1–2 mmol/kg/gün önerilmektedir. KBH'lı oligürik çocuklarda hiperkalemi ve volüm yüklenmesi riski nedeni ile diyetle su, sodyum ve potasyum kısıtlanmasına gidilir. Asit-baz dengesizliği güçsüzlük, kemik demineralizasyonu ve hiperkalemi ye neden olabilir. Metabolik asidozun ağırlığı hücre dışı sıvının (HDS) azlığı ile maskelenebilir ve HDS düzeltilince klinik ortaya çıkabilir. Protein kısıtlaması ile sülfür içeren aminoasitlerin alımı ve dolayısı ile endojen protein yapımı azaltılmasına rağmen, sodyum bikarbonat 2 mmol/kg/gün dozu ile başlanmalı ve venöz kan gazı ve bikarbonat düzeyine göre (22 mmol/L üzerinde olacak şekilde) doz ayarlanmalıdır (17). Sekonder hiperparatiroidizmin kontrolü için öncelikle plazma fosfat düzeyi düşürülmelidir. Bu nedenle diyetle fosfor alımı kısıtlanmalıdır. Ayrıca fosfat bağlayıcı ilaçlar kullanılmalıdır. Bu amaçla kalsiyum karbonat 100 mg/kg/gün dozu ile

yemeklerle birlikte verilmelidir. Kalsiyum asetat ile kalsiyum ve alüminyum içermeyen bir polimer olan sevelamer de kullanılabilir. Renal osteodistrofi tedavisinde, patogeneizde etkili diğer faktör olan vitamin D'nin eklenmesi de önemlidir. Vitamin D tedavisi PTH düzeyine göre evre 3'de 65 pg/ml üzerinde, evre 4'de 100 pg/ml, evre 5'de ise 300 pg/ml üzerinde ise başlanmalıdır. KBH tedavisinde Vitamin D ağızdan düşük doz (15–30 ng/kg/gün) verilebileceği gibi, haftada 3 kez ağızdan, damar içine ya da periton içine 0,5–1,0 µg/doz şeklinde verilebilir (21). Renal osteodistrofi tedavisinde hiperkalsemi ile yumuşak doku ve damar kalsifikasyonlarından kaçınılmalıdır. Birçok nefrolog bu komplikasyondan kaçınmak için kalsiyum/fosfor çarpanının ($\text{Ca} \times \text{PO}_4$) 55'den düşük tutulması gerektiğine inanmaktadır (17). Vitamin D tedavisine cevapsız ya da dirençli hiperparatiroidi vakaları ile özellikle aşırı kasıntı ile giden tekrarlayan hiperkalsemi, iskelet dışı kalsifikasyonların varlığı, patolojik kırıklar, deformiteler ve aşırı kemik ağrılarında paratiroidektomi yapılmalıdır. Hipertansiyon tedavisinde, hipervolemi varsa su ve tuz kısıtlaması yanı sıra bir diüretik eklenmelidir (1–2 mg/kg furosemid gibi). Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEI) ve anjiotensin reseptör blokörlerinin (ARB) proteinüriyi de azaltması nedeni ile tercih edilen ilaçlardır. Ancak kalsiyum kanal blokörleri, santral etkili ilaçlar ve beta blokörleri de kullanılabilir (17). Kronik böbrek hastalığındaki anemide demir eksikliği varsa öncelikle bu tamamlanmalıdır. Ancak demir tedavide yeterli olmayıp genellikle rekombinan insan eritropoetini (rEPO) gereklidir. rEPO cilt altı, damar içi, ya da periton içine verilebilir. rEPO dozu haftalık 300 Ü/kg olup 2–3 eşit dozda başlanır ve cevaba göre doz ayarlanır. Küçük çocuklar ve süt çocuklarında daha yüksek doz gerekebilir. Tedavi hedef sınırlarına ulaştığında (hemoglobini 11–12 g/dl, hematokriti % 33–36, transferin saturasyonunu % 20'nin üzeri ve serum ferritin düzeyini 100 ng/ml üzeri) eritropoetin alımı haftada bir ve tek doza düşülebilir (60–600 Ü/kg/hafta dozunda). Başlangıçta hemoglobindeki düzelme 3–4 haftada sağlanır. Tam cevap alınamayan vakalarda 4. haftada EPO dozu artırılır. KBH'lı çocuklarda boy uzaması belli aralıklarla kontrol edilmelidir. Sıvı, elektrolit, beslenme ve asit-baz dengesi düzelmesine rağmen büyüme hızı az ise rekombinant insan büyüme hormonu (rhGH) tedavisi düşünülmelidir. Birçok yabancı kaynaklarda KBH'lı çocuklarda rhGH tedavisinin başlanması için GFR' nin 75ml/dk/1,73m^2 altında olup, büyüme geriliği kesin gösterilmiş olanlarda GH uyarı testine gerek olmaksızın kullanılması önerilse de ülkemizde pahalı bir tedavi olan rhGH'nin kullanılabilmesi için bu test şart koşulmaktadır. rhGH'in önerilen dozu haftada altı gün subkutan 0,05

mg/kg/gündür. Ailesel boy için 50. persantile ulaşanlarda rhGH tedavisine son verilir. Yası büyük olan çocuklarda böbrek naklinden sonra büyüme geriliği devam edebilir. Bu durum kortikosteroid ilişkili olabilir ve bu tedaviden kaçınmanın büyümeyi düzeltebileceği ileri sürülmüştür. Etiyolojide Üriner sistem anomalisi bulunan hastalarda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları olabileceği için bu hastaların her gelişinde idrar analizi yapılmalıdır. Ayrıca bu hastalara böbrek fonksiyonlarını en az etkileyen nitrofurantoin gibi baskılayıcı düşük doz antibiyotik verilmelidir. Yine bu hastaların rutin asıları Hepatit B basta olmak üzere tamamlanmalıdır. Genelde GFR 15 ml/dk/1,73m²'nin altına indiğinde RRT başlanması önerilmektedir. Ancak üremik bulguların, malnütrisyonun, büyüme bozukluğunun ve diğer komplikasyonların varlığında bu tedavi daha erken başlatılabilir. RRT genellikle hemodiyaliz ya da periton diyalizi ile başlasa da bazen diyaliz atlanıp doğrudan transplantasyona gidebilir. SDBY'li çocuk hastanın diyaliz modelinin seçiminde hasta, aile ve kliniğin durumuna göre karar verilir.

2.9.KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK

Diyaliz ve organ nakli tedavisindeki gelişmelere rağmen, KBY'li hastalarda yaşam beklentisi düşüktür (22). Böbrek yetmezliği çocukluk döneminde gelişmiş genç erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda, hastaların beklenen yaşam sürelerinin az olmasının en olası nedeninin hızlanmış aterosklerotik kalp hastalığı ve erken gelişen kardiyomiyopati olduğu öne sürülmüştür (23,24). Almanya'da yapılan bir çalışmada otuz yıllık sürede diyaliz tedavisine alınan çocuk hastalar değerlendirilmiş ve KBY hastalarında tüm ölümlerin %41'inden KVH'ların sorumlu olduğu saptanmıştır. Sırası ile serebrovasküler olay, konjestif kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü ve kalp durması kardiyovasküler ölümlerin nedenleri olarak bulunmuştur (25). Yeni Zelanda'da yapılan bir çalışmada, yirmi yaşından önce renal yerine koyma tedavisi başlanan hastalarda ölüm oranının, sağlıklı çocuklardan 30 kat yüksek olduğu tespit edilmiştir (23). Amerikan Ulusal Böbrek Bilgi Sistemi verilerine göre, SDBY'li çocukluklarda ve genç erişkinlerde KVH'a bağlı ölüm sıklığı genel çocuk nüfusundan 1000 kat daha fazladır ve her yas grubunda ani kalp durması, en yaygın ölüm nedenidir. Genel çocuk nüfusunda KVH nedenli ölümlerin yıllık sıklığı %3 kadardır (24).

Ülkemizde Türk Nefroloji Derneği 2005 verilerine göre, eriksin KBY'li hastalardan hemodiyaliz ve periton diyalizi tedavisine devam eden olgularda ölümlerin %42–44,5'inden KVH sorumlu tutulmaktadır. Böbrek nakli yapılan olgularda bu oran %16,7'ye kadar düşmektedir (25). SDBY'de bu ölüm riskinin artısında hızlanmış aterosklerozun katkısından sıklıkla söz edilmektedir. KBY'li hastalarda kardiyovasküler mortalitenin ateroskleroz dışındaki belirlenmiş diğer sebepleri ise anemi, arteriyosklerozis, vasküler kalsifikasyon, sol ventrikül hipertrofisi ve değişken enerji metabolizmasıdır (26). Kronik böbrek yetmezliğinde KVH sıklığı hakkında kesin bilgiler elde etmek zordur. Diyaliz ve nakil yapılan hastalarda daha net bilgi elde edilebilirken, diyaliz öncesi dönemde KVH sıklığının belirlenmesi oldukça zordur. Özellikle erişkin KBY'li olgularda SDBY sürecine girildiğinde klinik olarak belirgin KVH var olabileceğinden üremi veya renal yerine koyma tedavisinden hangisinin kardiyovasküler ölümden sorumlu olduğunu klinik ve epidemiyolojik çalışmalarla tespit etmek çok güçtür (26). Erişkin KBY'li olgularda KAH ve konjestif kalp yetmezliği, kardiyovasküler nedeni ölümlerin en sık sebepleri iken çocuklar ve genç erişkinlerde bu nedenler oldukça nadirdir. KBY'li çocuk olgularda ölümlerin kesin sebebini izah etmek çoğu zaman mümkün olmadığından, yapılan araştırmalarda özellikle dört yas altı çocuklarda ani kalp durmasının en sık ölüm nedeni olduğu tespit edilmiştir (24).

2.9.1.KBY' de Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri

Çocukluk döneminde böbrek yetmezliği sürecine girmiş genç eriksin KBY'li olgularda yapılan çalışmalar KVH gelişiminde rol oynayan patofizyolojik mekanizmaların ve risk faktörlerinin kısmen de olsa belirlenmesine katkıda bulunmuştur. KBY'li erişkin hastalarda olduğu gibi, KVH'nın ilerlemesinde klasik ve KBY ile ilişkili iki grup risk faktörünün rol oynadığı düşünülmektedir (Tablo 4) (23,27). Bu risk faktörlerinin bazılarından kısaca bahsedilecektir.

Tablo 4. KBY' de kardiyovasküler risk faktörleri (23,27)

Klasik risk faktörleri	Üremi ile ilişkili risk faktörleri
• Yas • Beyaz ırk • Erkek cinsiyet • Hipertansiyon • LDL yüksekliği • HDL düşüklüğü • Sigara kullanımı • Psikososyal stres • Diabetes mellitus • Sedanter yaşam • KVH için aile öyküsü • Şişmanlık • Sol ventrikül hipertrofisi	• GFR' de azalma • Proteinüri • Renin anjiyotensin aldosteron sistemi aktivitesinde artma • Hiperparatroidi • Lipit metabolizma bozuklukları • Hipoalbuminemi • Hemodinamik yüklenme • Anemi • Trombojenik faktörler • Hiperhomosisteinemi • Oksidatif stres ve endotel hasarı • Enfeksiyonlar • Kronik enflamasyon

2.9.2.Kardiyovasküler Sistem Hastalığının Oluşum Mekanizması

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda KVS hastalığının meydana gelmesinde birbirine paralel iki olgu mevcuttur. Bunlar SVH ve vasküler hasar oluşumudur (23). Sol ventrikül hipertrofisi başlangıçta artmış hacim ve basınç yüklenmesine bağlı gelişen artmış kalp işini dengelemek için oluşan adaptif bir yanıttır. Maladaptif SVH fazında ise fazla yüklenmiş aktif miyokard hücreleri daha fazla enerji harcamaya başlarlar ve enerji üretimi ile tüketimi arasında açıklık oluşur. Enerji yetersizliği sonucu miyozit ölümü gelişir. Yaşam döngüsü devam eden miyozitlere ise daha fazla iş yükü binmeye başlar. Daha çok enerji açığı, hücre ölümü şeklinde kısır döngü oluşur ve sonuç olarak da kardiyoskleroz ve kalp yetersizliği gelişir (28). İki çeşit SVH tanımlanmıştır. Konsantrik (simetrik) hipertrofi daha çok hipertansiyonla ilişkili olup, hem septum hem de arka duvarda kalınlaşma mevcuttur ve sol ventrikül boşluk çapı normaldir. Eksantrik (asimetrik) hipertrofide ise septumda belirgin kalınlaşma vardır ve daha çok artmış volüm yüküne bağlıdır (23,29). Kardiyak hipertrofi ile ilgili hayvan deneylerinde, basınç ve hacim yüklenmesine bağlı mekanik stresin miyokard şeklini değiştiren birçok mekanizmayı tetiklediği gösterilmiştir (30). Bu faktörler Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, adrenerjik sistem, inflamatuvar sitokinler ve diğer otokrin ve parakrin mekanizmalardır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda bu

mekanizmalar, üremiye bağlı Hemodinamik yüklenmeden bağımsız olarak birçok humoral faktörlerdeki değişikliklerle ilişkili olabilmektedir (27, 31).

Vasküler hasar oluşumu, kardiyovasküler risk faktörlerine maruz kalma sonucunda ateroskleroz ve vasküler kalsifikasyon şeklindedir. Ateroskleroz süreci plak formasyonu veya ateroma oluşması ile kendini göstermektedir. Lipid yüklü monositlerin damar endotelinde birikimi ile lipidden zengin subendotelyal makrofajlar (köpük hücreleri) oluşur. Endotel hasarının başlangıcından sonra damar düz kaslarının proliferasyonu ve damar intimasında biriken depozitler, yağlı çizgi ve plak formasyonunu meydana getirir. Nihai süreçte damar duvarının intimasında aterosklerotik plaklar oluşmaktadır (23,29). Çocukluk çağı SDBY olan hastalarda subklinik aterosklerozun tespitinde intimal plaklar rapor edilmiştir (24). Son dönem böbrek yetmezlikli çocuklarda koroner, aorta ve periferik damarlardaki kalsifikasyonun orta çaplı damar kalsifikasyonu ve arterioskleroz olduğu gösterilmiştir. Son dönem böbrek yetmezlikli çocukların otopsi serilerinde %60 oranında yumuşak doku kalsifikasyonu tespit edilmiş ve bunların %50'si diyaliz tedavisi sırasında kaybedilmiştir (32). Ateroskleroz, arteriosklerozun en yaygın görülen formudur. Arterioskleroz, arter damar duvarının kalınlaşması ve elastikiyetinde azalma ile karakterize bir grup hastalıktır (33). Arterioskleroz başlıca elastik damarlar olmak üzere tüm damarlarda sertliğe yol açar. Ateroskleroz ise daha çok damar intima ve mediasında kalınlaşma ile arteriosklerozdan farklıdır. Kronik böbrek hastalığında belirgin aterosklerotik hastalık bulunmadan arterioskleroz gelişebilir. Arterioskleroz sistolik kan basıncı ve nabız basıncı yüksekliğine sebep olur (23).

Vasküler kalsifikasyon damar duvarının iki tabakasında meydana gelir. İlk önce düz kas hücrelerinin bulunduğu media da daha sonra aterosklerotik plağın bulunduğu intima tabakasında oluşmaktadır. Damar kalsifikasyonu arter duvarını sertleştirir ve büyük elastik arterlerin nabız hızlarını artırır. Sol ventrikül hipertrofisine ve kardiyovasküler mortalite riskinde artışa neden olur. Bu oluşum aort, koroner ve diğer müsküler arterlerde de görülür. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda medial arter kalsifikasyonu kardiyovasküler mortalitenin güçlü bir göstergesidir (34). Vasküler kalsifikasyonu tetikleyen süreç kompleks olup, metabolik, infeksiyöz, inflamatuvar ve mekanik hasarı içermektedir. Artmış kalsiyum-fosfor çarpımı ya da hiperfosfatemi vasküler kalsifikasyon için en önemli iki risk faktörüdür (2). Bunun yanında kalsifikasyon inhibitör proteinlerinin (fetuin-A gibi) azlığı, kalsiyum içeren fosfat

bağlayıcıların kullanımı, kalsitriol tedavisi, Hiperparatroidi, diyaliz süresi, adinamik kemik hastalığı da diğer risk faktörleri olarak sayılabilir (35). Türkiye’den yapılan bir çalışmada SDBY olan 53 çocuk hastanın %15’inde koroner kalsifikasyon tespit edilmiş, diyaliz süresi, artmış kalsiyum alımı, yüksek serum fosforu, artmış kalsiyum-fosfor çarpımı ve Paratiroid hormon (PTH) ile kalsifikasyon arasında ilişki bulunmuştur (36). Başka bir çalışmada SDBY olan 20–30 yaş arası 16 hastanın 14’ünde koroner kalsifikasyon bulunmuş, hiperfosfatemi, artmış kalsiyum-fosfor çarpımı ve artmış kalsiyum alımı ile kalsifikasyon arasında ilişki tespit edilmiştir (37).

2.9.3. Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Sağlıklı kişiler ile karşılaştırıldığında üremik hastalarda diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi geleneksel risk faktörlerinin artmış olduğu bilinmektedir. Genellikle erişkinlerde diyabet ve yaygın aterosklerozun komplikasyonu sonucu SDBY gelişmektedir. Bu hastalarda kardiyak hastalık başlangıcı sıklıkla KBY’nden daha öncedir. Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda da erişkinlere benzer şekilde aterosklerotik (erişkin tip) KVS hastalığı prevalansı yüksektir. Geleneksel risk faktörleri görülme ihtimalinin hayatın geç dönemlerinde de devam etmesi önemli bir problemdir. Çocukluk çağı başlangıçlı KBY olan genç erişkinlerdeki KVS hastalığı ile ilgili risk faktörleri ve patolojik mekanizmalar, çocuklardaki kardiyak mortalite ve morbiditenin izahında yetersiz kalmaktadır. Günümüzde kabul edilen görüş, erişkin KBY’li hastalarda geleneksel ve üremiye bağlı risk faktörlerinin KVS hastalığını artırdığı yönündedir. Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansı Tablo 5’de gösterilmiştir (2).

Tablo 5. Kronik böbrek yetmezlikli çocuklarda kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansı

Risk Faktörleri	KBY (prediyaliz)	Diyaliz	Transplant
Hipertansiyon	% 48	% 52–75	% 63–81
Dislipidemi	% 25–53	% 33–87	% 55–84
Anemi	% 48	% 40–67	% 32–64
Hiperparatiroidizm	% 32,6–43,7	% 58	-
Hiperhomosisteinemi	-	% 87–92	% 25–100
CRP yüksekliği	-	% 76	% 16
Hipoalbuminemi	-	% 40–60	-

Sol Ventrikül Hipertrofisi ve Disfonksiyonu

Erişkin KBY'li hastalarda diyaliz başlangıcında SVH sıklıkla saptanmaktadır, bir seride bu oran %75 bulunmuştur (38). Hem genel popülasyonda hem de diyaliz hastalarında SVH kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür (39).

Kronik böbrek yetmezlikli çocuklarda yapılan birçok çalışma artmış SVH prevalansını göstermektedir (35,40,41). Çocuklarda SVH böbrek yetmezliğinin hafif ve orta olduğu dönemlerde başlayarak böbrek fonksiyonları kötüleştikçe ilerlemektedir. Mitsnefes ve arkadaşları (42), evre 2–4 KBY olan 25 çocukta SVH'ni sol ventrikül kitle indeksine (SVKİ) göre değerlendirmiş ve hastaların %24'ünde SVKİ'nin kontrol grubuna göre artmış olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada SVKİ ile KBY evresi arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ayrıca kontrol grubuna göre KBY'li çocuklarda sol ventrikül fonksiyonlarında daha fazla anormallik saptanmıştır. Çocuklarda yapılan başka bir çalışmada, evre–5 KBY'li hastalar diyaliz başlangıcında değerlendirilmiş, %69'unda SVH ve %83'ünde anormal sol ventrikül geometrisi tespit edilmiştir (43). Johnstone ve arkadaşları (44), KBY olan hastalarda yaptıkları çalışmada %22 oranında SVH bulmuş ve SVH'nin yüksek serum kreatinin değerleri ile anlamlı olarak ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Postmortem çalışmalar SDBY olan hastaların %50'sinden fazlasında SVH olduğunu göstermiştir (45). Küçük çaplı retrospektif çalışmalar daha iyi kan basıncı ve volüm kontrolü ile diyaliz tedavisi alan

genç hastalarda SVH'nde gerileme olabileceğini göstermiştir (43,46). Ancak başka bir çalışmada, diyaliz tedavisi alan çocukların 2 yıllık takibinde SVH'nin ciddi seyrettiği ve gerilemediği bildirilmiştir (47). Çocuklardaki kardiyak hipertrofi nedenleri erişkin KBY'li hastalara benzer özelliktedir. Çocukluk yaş grubunda yapılan çalışmalarda, prediyaliz, diyaliz ve Transplant hastalarında düşük hemoglobin düzeyi ile SVKİ arasında ilişki bulunmuştur (48–51). Ancak erişkin hafif ve orta derecedeki KBY'li ya da kronik diyaliz alan hastalardaki çalışmalar aneminin düzeltilmesinin SVH'nin gerilemesine katkı sağlamadığını göstermiştir (52–55). Bu çalışmalardaki hastaların anemisi sınırda olup, çok ağır anemili hastalarda aneminin düzeltilmesinin SVKİ'ne nasıl bir fayda sağlayacağı bilinmemektedir. Çocuklarda yapılan bir çalışmada, kronik diyaliz tedavisi alan hastalarda aneminin düzeltilmesinin SVKİ'nde azalma sağladığı gösterilmiştir (56). Erişkin KBY'li hastalarda yapılan birçok çalışmada PTH ile SVH arasında ilişki tespit edilmiştir (57,58). Evre 2 4 KBY'li çocuklarda yapılan bir çalışmada artmış PTH düzeyi ile SVH derecesinin ilişkili olduğu bulunmuştur (50).

Erişkin KBY'li hastalarda hipertansiyon, SVH gelişimi ile direkt ilişkilidir (59). Bu durum KBY olan çocuklarda belirsizdir. Sol ventrikül hipertrofisi ile kan basıncı arasındaki ilişki sadece SDBY'nde tespit edilmiştir (48,60). Prediyaliz KBY'li çocuklarda, ambulator kan basıncı monitörizasyonu (AKBM) ile yapılan çok merkezli bir çalışmada kan basıncı ile SVKİ arasında anlamlı ilişki olmadığı bildirilmiştir (49). Bu durum, hipertansiyonun erken evre KBY'ndeki SVH patogenezinde çok küçük bir rolü olduğunu desteklemektedir. Ancak prospektif yapılan çalışmalarda gece artan sistolik kan basıncı değerlerinin SVKİ artışında bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Bu ise persistan ve kronik kan basıncı artışının SVH gelişiminde önemli bir yeri olduğunu düşündürmektedir (50).

Sistolik disfonksiyonun sıklıkla erken kalp yetmezliği ve azalmış sağ kalım ile ilişkilendirildiği erişkinlere zıt olarak, KBY'li çocuklarda sol ventrikül sistolik fonksiyon korunmuştur (23). Diğer taraftan KBY'li çocuklarda, kardiyak fonksiyon anormalliğinin başlangıç bulgusu olan diyastolik disfonksiyon genellikle mevcuttur. Mitral akım velositesinin Doppler ile ölçülmesi, sol ventrikül diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesinde en sık kullanılan metodudur (23). Goren ve arkadaşları (61), bu metodu kullanarak diyaliz tedavisi alan çocuklarda sol ventrikül relaksasyonunun (E/A oranı) kontrol grubuna göre azaldığını göstermişlerdir. Johnstone ve arkadaşları (44), kronik periton diyalizi ve preterminal böbrek yetmezliği olan çocuklarda E/A oranının

azaldığını tespit etmekle birlikte, bu hastaların hiç birinde E/A oranı anormal olarak kabul edilen 1.0'ın altında değildi. Fakat transmitral Doppler akımı ve dolayısıyla E/A oranı, sol atrial basınç ve preload gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Bu durum hipervolemili ileri evre KBY hastaları için önemlidir. Bugün ise diyastolik fonksiyonları değerlendirmede daha güvenilir yöntem olan doku Doppler görüntüleme kullanıma girmiştir (23). Yapılan çalışmalar E/A' ya zıt olarak doku Doppler sonuçlarının yüke daha az bağımlı ve daha doğru diyastolik fonksiyon ölçümleri sağladığını göstermiştir (62,63). Bu çalışmalarda kronik diyaliz alan çocukların diyastolik fonksiyonu hafif ve orta derecedeki KBY olan veya postransplant hastalara göre önemli ölçüde bozulmuştur. Diyaliz hastalarında bozulmuş diyastolik fonksiyonlar anemi, hiperfosfatem, artmış kalsiyum-fosfor çarpımı ve SVH ile ilişkilidir. Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda diyastolik disfonksiyonun klinik önemi bilinmemektedir. Bu hastalarda anormal diyastolik fonksiyonun, sistolik disfonksiyon ve kalp yetmezliği gelişmesini gösterip göstermeyeceği ile ilgili prospektif araştırmalara ihtiyaç vardır.

Hipertansiyon

Hipertansiyon yaş, boy ve vücut ağırlığına göre sistolik veya diyastolik basıncın tekrarlayan ölçümlerde 95 persentilin üzerinde olmasıdır. Çocukluk yaş grubunun %7'sinde SDBY' nin primer nedenidir. Patogenez multifaktöriyeldir ve primer böbrek hastalığı, ekstrasellüler sıvı volümünde artış, sodyum alımı, renin-anjiyotensin-aldosteron sistem aktivasyonu, obezite, endotelial ilişkili faktör değişiklikleri, eritropoetin uygulanması ve artmış sempatik sinir sistemi aktivasyonunu içermektedir (39).

Hipertansiyon SVH ve disfonksiyonu, kardiyak yetmezlik ve iskemik kalp hastalığı için risk faktörüdür ve prediyaliz KBY'li çocuklarda sıklıkla gözlenmektedir (39). Kuzey Amerika Pediatrik Renal Transplantasyon Çalışma Grubu prediyaliz KBY hastalarında hipertansiyonun böbrek yetmezliğinin ilerlemesinde etkili olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada 2–17 yaş arası GFR'leri 75 ml/dk/1.73 m² ve altında olan 3834 hasta incelenmiştir. Hastaların %48'inde hipertansiyon tespit edilmiş, %41'inde sadece sistolik hipertansiyon, %28'inde sadece diyastolik hipertansiyon, %34'ünde ise hem sistolik hem de diyastolik hipertansiyon mevcuttu. Hipertansiyon etnik köken, obezite, yaş, GFR ve primer böbrek hastalığının tipi ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca GFR 50–75 ml/dk/1.73 m² olan hastalarda GFR' deki hızlı düşüşler ile hipertansiyon arasında ilişki tespit edilmiştir (64). Prospektif, randomize, 2 yıllık çok merkezli bir

çalışmada 191 KBY'li çocuk hastada (2–18 yaş arası) hipertansiyon ve proteinürinin KBY'nin ilerlemesinde bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (65). Bu çalışmada hipertansiyonlu hastalardaki kan basıncının sirkadien ritmi değişmiş ve AKBM uygulaması ile hipertansiyon prevalansının daha yüksek olabileceği bildirilmiştir.

Çocukluk yaş grubu için optimum kan basıncı seviyelerinin, KBY ve KVS hastalığının ilerlemesini geciktirdiği bilinmese de, yapılan çalışmalar kan basıncının etkin olarak düşürülmesi ve olası renin-anjiyotensin-aldosteron aktivasyonunun inhibe edilmesinin haklılığını göstermektedir (39). Kronik böbrek yetmezliğinde hipertansiyonun olası sonuçları Tablo 6'de verilmiştir (28).

Tablo 6. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hipertansiyonun Sonuçları

-
- Glomerüler hiperfiltrasyon veya glomerüler iskemiye bağlı olarak KBY'nin gidişatında bozulma
 - Damar duvar kalınlaşması ve yeniden şekillenmesi
 - Sol ventrikül disfonksiyonu (sistolik, diyastolik)
 - Elastik arterlerin kompliyansında değişme
 - Aterosklerotik damar hastalıkları
 - Endotel hücre disfonksiyonu
 - Sol ventrikül hipertrofisi
 - Konjestif kalp yetersizliği
-

Anemi

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda aneminin primer sebebi eritropoetin eksikliğidir (39). Glomerüler filtrasyon hızının 35 ml/dk/1.73 m²'nin altına inmesi ile eritropoetin üretiminde yetersizlik ortaya çıkmaktadır. Erişkin KBY olan hastalarda anemi artmış kardiyak debiye neden olur ve SVH, sol ventrikül dilatasyonu ve konjestif kalp yetmezliği için risk faktörüdür (38,66). Klinik uygulamada GFR 60 ml/dk/1.73 m² altında olan hastalarda aneminin araştırılması ve evre–5 KBY'li çocuk ve erişkinde hemoglobinin 11–12 g/dl arasında tutulması tavsiye edilmektedir (39). Çocukluk yaş grubundaki araştırmalar prediyaliz KBY'li hastalarda anemi prevalansının yüksek olduğunu göstermiştir (39). Kuzey Amerika Pediatrik Renal Transplantasyon Çalışma Grubunun verilerine göre başlangıç anında GFR 75 ml/dk/1.73 m²'nin altında olan

4186 hastanın %46'sında hemoglobin değeri 11 g/dl'nin altında bulunmuştur (64). Amerika ulusal veri bankasının kayıtlarına göre evre-5 KBY'li tüm çocuklarda (0-19 yaş) kronik diyalizin başlangıcında ortalama hemoglobin değeri 9,1 gr/dl' dir (39). Bu çocukların sadece %37'si diyaliz tedavisi öncesinde eritropoetin kullanmıştır. Kuzey Amerika Pediatrik Renal Transplantasyon Çalışma Grubu, evre-5 KBY'li çocuklarda aneminin artmış mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (67). Bu çalışmada 0-17 yaş arası 1942 pediatrik hastanın %67'sinde anemi tespit edilmiş ve aneminin mortaliteyi %52 artırdığı gösterilmiştir. Anemili hastalarda majör ölüm sebebi kardiyopulmoner hastalıktır ve bu da ölümlerin %22'sinden sorumludur. Sonuç olarak prediyaliz KBY'li çocuklarda da anemi tedavisinin evre-5 KBY'ndeki gibi optimal şekilde yapılması önerilmektedir.

Dislipidemi

Dislipidemi geleneksel bir risk faktörü olup erişkin KBY olan hastalarda yüksek prevalans göstermektedir. Kronik böbrek yetmezliği ve diyaliz hastalarında hiperlipidemi ile ilgili ilk bulgu genellikle hipertrigliseridemidir. Hastaların %40-50'sinde trigliserid düzeyi 200 mg/dl'den yüksek, %20-30'unda total kolesterol düzeyi 240 mg/dl, LDL kolesterol (LDL-K) düzeyi 130 mg/dl'nin üzerindedir (68).

Kronik böbrek yetmezlikli çocuklarda dislipidemi ile ilgili geniş kapsamlı çalışmalar yoktur. Bununla birlikte çocuk ve genç erişkinlerde yapılan çalışmalarda total kolesterol, HDL kolesterol (HDL-K), LDL-K ve trigliserid değerlerindeki anormalliklerin erken aterosklerotik lezyon için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (69,70). Lipid düzeyleri yaş, cins ve pubertal duruma göre değişmektedir. Bu nedenle çocuklarda dislipidemisinin tanımı yayınlanan verilere göre yapılmalıdır. Evre-5 KBY olan çocuklarda dislipidemi prevalansı yüksektir. Bununla ilgili yayınlanan prevalans oranları hiperkolesterolemi için %14-71, yüksek LDL-K düzeyi için %29-87, düşük HDL-K düzeyi için %19-84 arasındadır (23,39). Evre-5 KBY'li çocuklarda hipertrigliseridemi tanımı için ortak bir fikir birliği yoktur. Birçok çalışma kontroller ile kıyaslandığında ortalama değerleri yüksek bulmuştur (23). Chavers ve arkadaşlarının (71) yaptığı bir çalışmada transplantasyon öncesi 54 çocuk hastadan 29'unda (%54) trigliserid seviyeleri 200 mg/dl'den yüksek bulunmuştur.

Prediyaliz KBY olan çocuklarda dislipidemi prevalansı ile ilgili çok az çalışma vardır. Querfeld ve arkadaşları (72), lipoprotein-a ve apoprotein-a düzeylerini KBY'li

çocuk, adolesan ve genç erişkinde araştırmıştır. Lipoprotein-a kolesterolden zengin ve primer olarak LDL-K kolesterol ve apoprotein-a içermektedir. KBY'li hastalarda hipertrigliserideminin yanı sıra artmış plazma lipoprotein-a düzeyi ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörüdür (68). Querfeld ve arkadaşlarının (72) çalışmasında diyaliz tedavisi almayan ve GFR 70 ml/dk/1.73 m²'nin altında olan 20 hasta alınmış ve bu hastaların %40'ında lipoprotein-a düzeyi yüksek bulunmuştur. Ayrıca kontrol grubuyla kıyaslandığında KBY'li hastaların ortalama trigliserid, VLDL kolesterol (VLDL-K) ve total kolesterol düzeyleri yüksek, HDL-K'nin düşük olduğu bulunmuştur. Berger ve arkadaşları (73), 4–18 yaş arası prediyaliz KBY'li 21 hastanın %12'sinde artmış kolesterol, %27'sinde artmış trigliserid, %43'ünde anormal bir Lipid değeri olduğunu bildirmiştir. Klinik uygulamada evre-5 KBY olan adolesanlar da dislipideminin araştırılması ve tedavi edilmesi tavsiye edilmektedir (23).

Hiperhomosisteinemi

Böbrek fonksiyonları plazma homosistein konsantrasyonu için önemli bir belirleyicidir ve azalan böbrek rezervi ile homosistein düzeyleri arasında yakın bir ilişki vardır. Böbrek yetmezliği gelişen hastalarda homosistein düzeyleri normal şahıslara oranla en az 3–4 kat artmakta normal popülasyonda %5–7 olan Hiperhomosisteinemi prevalansı %85-90'a ulaşmaktadır (74).

Kronik böbrek yetmezliği olan erişkinlerde yapılan çalışmalar artmış homosistein düzeyinin KVS mortalite ve morbidite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (75,76). Plazma homosistein konsantrasyonu ile kreatinin düzeyi arasında pozitif, kreatinin klirensi ile negatif korelasyon mevcuttur (74).

Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda Hiperhomosisteinemi ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır. Sağlıklı çocuklarda olduğu gibi üremik çocuklarda da homosistein düzeylerinin yaşla paralel olarak arttığı bilinmektedir (77). Erişkinlerdekine benzer şekilde üremik çocuk hastalarda da Hiperhomosisteinemi geliştiği, bunun son dönem böbrek yetmezliği gelişmeden önce ortaya çıktığı ve renal transplantasyon yapıldıktan sonraki dönemlerde de sebat ettiği gösterilmiştir (77,78). Çocukluk yaş grubunda konservatif tedavi ile izlenen prediyaliz dönemdeki hastaları, hemodiyaliz hastalarını ve renal transplantasyon hastalarını kapsayan bir çalışmada tüm gruplarda plazma homosistein düzeyleri aynı yaştaki sağlıklı çocuklara oranla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (77).

Üremide homosisteinin remetilasyonu veya folik asid, piridoksin ve vitamin B12 eksiklikleri plazma homosistein düzeylerinde kısmi bir yükseklığe neden olsa da, bu vitaminlerin normal düzeylerde olduğu üremik hastalarda da Hiperhomosisteinemi görülmektedir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda homosistein konsantrasyonunu düşürmek için folat, piridoksin ve vitamin B12 tedavileri denenmiş ve sadece folatın yararlı olduğu gösterilmiştir. Üremik çocuk hastalarda folat tedavisi ile homosistein düzeylerinde düşüş elde edilebildiği halde Hiperhomosisteinemi tedavisinde kullanılacak optimum folat dozu tam olarak belirlenememiştir (79).

Hiperparatiroidizm

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda sekonder hiperparatiroidizme sıklıkla rastlanılmaktadır. Paratiroid hormon tüm dokularda intraselüler kalsiyum içeriğini artırır ve hücrelerden kalsiyum atılımını sağlayan mekanizmalar bozulur (30,80). Bu durum invitro olarak kardiyak miyositlerin kontraksiyon gücünü artırırken ömrünü azaltır. Paratiroid hormon bağımlı kalsiyumun hücre içine sürekli girişi, mitokondrial oksidasyon ve ATP üretiminde azalmaya yol açar. Bu yüksek kalsiyum ve düşük ATP sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu düşürür.

Hiperparatiroidizmin, kalsiyum içeren fosfat bağlayıcılar veya vitamin D ile tedavisi yumuşak doku kalsifikasyonuna neden olacak hiperkalsemi ve artmış kalsiyum-fosfor çarpımı ile sonuçlanır (81). Kalsifikasyonun en önemlisi de koroner arterlerde oluşmaktadır. Oh ve arkadaşları (82), çocukluk çağında SDBY tanısı almış 39 genç erişkin hastada yaptıkları çalışmada %92 oranında koroner arterlerde kalsifikasyon tespit etmişlerdir. Vasküler kalsifikasyon kümülatif serum kalsiyumu, kalsiyum-fosfor çarpımı, Paratiroid hormon, C reaktif protein (CRP) ve homosistein ile korele iken KİMK ile korele değildi. Mitsnefes ve arkadaşları (79), prediyaliz ve SDBY hastalarında yaptıkları çalışmada anormal kalsiyum fosfor metabolizmasının artmış KİMK ve vasküler disfonksiyonla korele olduğunu bildirmişlerdir. Sonuç olarak KBY olan hastalarda sekonder hiperparatiroidizm kardiyovasküler mortalite ve morbidite için önemli bir risk faktörüdür (81).

C-reaktif Protein

Bir akut faz reaktanı olan CRP seviyesi inflamasyon ve doku hasarının varlığını göstermektedir. Aterosklerozun başlangıç ve ilerlemesinde inflamasyonun önemli bir etken olduğu bilinmektedir (83).Yükselmiş serum CRP sistemik inflamasyonun bir belirteci olup, KBY olan hastalarda kardiyak morbidite ve kardiyak ölümlerin güçlü bir göstergesidir (84,85).

CRP ölçümü için kullanılan mevcut yöntemlerin saptama sınırı 3–5 mg/L iken yeni geliştirilen yüksek duyarlılık CRP (hs-CRP) ölçüm yöntemleri 0,007 mg/L'ye kadar CRP düzeylerini saptayabilme olanağı sağlamaktadır. Böylece kronik, hafif inflamasyon varlığının tespiti mümkün olmaktadır (83).

Çocuklarda kronik inflamasyon prevalansı ve klinik sonuçları ile ilgili veriler yetersizdir. Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklardan (prediyaliz ve diyaliz) ilk elde edilen bilgilere göre yaklaşık %40'ında CRP seviyesi 1 mg/L'nin (ortalama 4 mg/L) üzerindedir. Ve bu değer erişkin KVS hastalığı için orta derecede risk faktörüne eşdeğerdedir (84).

Diğer Risk Faktörleri

Albüminin antioksidan özelliği nedeniyle ve düşük albümin düzeyi olanların artmış oksidatif stres nedeniyle ateroskleroza yatkınlığı fazladır. İnflamasyon varlığında serum albümin düzeyi belirgin şekilde baskılanmaktadır. Bu da artmış inflamasyon bulguları taşıyan hastaların daha düşük serum albümin düzeyine sahip olacağını düşündürmektedir. Serum albümin düzeyi özellikle SDBY hastalarında sağ kalımın önemli bir göstergesidir (86).Kronik böbrek yetmezlikli hastaların %50'den fazlasında glukoz intoleransı görülmektedir. Glukoz intoleransı ve insülin rezistansının derecesi kan üre seviyesi ile doğrudan ilişkilidir (26). Transplantasyon öncesi çocuklarda yapılan araştırmalar, anormal glukoz tolerans testinin varlığını göstermiştir (87).Son zamanlarda prediyaliz KBY'li çocuklarda yapılmış bir çalışmada hiperinsülinemi ve yükselmiş tümör nekrozis faktör-alfa birlikteliğinin kardiyovasküler riski artırdığı bildirilmiştir (88). Asimetrik dimetil arginin (ADMA) endojen nitrik oksit sentez inhibitörü ve oksidatif stresin belirteci olup, yüksek ADMA düzeyinin diyaliz hastalarında kardiyovasküler olay riskini %34, ölüm riskini %52 artırdığı gösterilmiştir (89). Adipokinler (leptin ve adinopektin) yağ dokusunda üretilir ve lipid ve glukoz metabolizmasının regülasyonu ile ilişkilidir. Anormal adipokin seviyeleri ile insülin

rezistansı arasında güçlü bir ilişki mevcuttur ve KBY olan hastalarda kardiyovasküler risk faktörü olduğu bildirilmiştir (90).

Kronik diyaliz tedavisi alan çocuklarda KVS hastalığına bağlı ölümlerin yaklaşık %14'ünden aritmiler sorumludur. Prediyaliz KBY olan çocuklarda aritmi prevalansı ile ilgili benzer bilgi bulunmamaktadır (39). Kronik böbrek yetmezliği ve SDBY olan çocuklarda kardiyovasküler mortalite ve morbiditesini artıran potansiyel neden düzeltilmiş QT (QTc)'i uzatan aritmilerin gelişmesidir (91). Ancak KBY ve SDBY'li çocuklarda uzamış QTc hakkında çok az bilgi vardır (39,91). Ülkemizden yapılan bir çalışmada KBY olan çocuklarda uzamış QTc insidansı yüksek bulunmuştur (92).

Karotid Arter İntima Media Kalınlığı

Aterosklerozun klinik belirti ve bulgularının saptanabilmesi için lezyonların orta ya da ileri evre olmaları gerekmektedir. Erken evrelerde aterosklerotik lezyonlar arter duvarındaki eş zamanlı dilatasyon sonucu lümen çapını azaltmadan ilerleyebilmektedir. Erken dönemdeki bu değişiklikler iki boyutlu B-mod ultrasonografi ile değerlendirilebilir. Karotid arter intima media kalınlığı ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrasonografi ile ölçülmüştür (93,94). Pignoli ve arkadaşları (94), ultrasonografik ve histolojik ölçümlerin uyumluluğunu aterosklerotik ve sağlıklı karotid arterlerinde göstermişlerdir. Ölçümlerde daha sabit ve tekrarlanabilir olduğu için karotidin arka duvarı kullanılmıştır. Ateroskleroz karotid arterinde genellikle bifurkasyondan başlar ve proksimal olarak arteria karotid komminise doğru ilerler. İnternal karotid arterde daha ziyade fokal plak oluşumu görülmekte iken, karotid komministe kalınlaşma diffüz olmakta, bu nedenle ölçümlerde karotid komminis tercih edilmektedir (95).

Ateroskleroz çocukluk çağından başlayarak sessiz bir ilerleme gösterir, orta ve ileri yaşlarda klinik bulgu vermektedir (96). Çocukluk ve adolesan döneminde risk faktörlerinin bulunması bu ilerlemeyi hızlandırır. Bu nedenle erken aterosklerotik değişikliklerin gösterilmesi risk faktörlerinin azaltılabilmesi için çok önemlidir. Bu erken değişiklikler KİMK'nın artması ve arterlerin vazodilatatör fonksiyonlarının bozulmasıdır (97). Karotid arter intima media kalınlığının ultrasonografi ile görüntülenmesi intima ile mediayı birbirinden ayıramaz. Karotid arter intima media kalınlığının artışı intima ve/veya media tabakasının kalınlaşması sonucunda olmaktadır. İntimal kalınlaşmadan

primer olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan ateroskleroz, medianın kalınlaşmasından ise genellikle hipertansiyona bağlı oluşan düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır. Hipertansiyonda gözlenen bu vasküler hipertrofi genellikle sol ventrikül hipertrofisi gelişmeden gözlenen erken ilk bulgudur (98,99). Sağlıklı erişkinlerde normal KİMK 0.25- 1, mm olarak kabul edilmektedir. Karotid arter intima media kalınlığı yaş ile ilişkilidir ve yılda 0.01–0.02 mm artış gösterir (93).

Karotid arter intima media kalınlığı, değişik kardiyovasküler risk faktörleri bulunan hastalıklarda artmıştır ve kardiyak infarktüs ve inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır (93). Erişkin SDBY hastalarında yapılan çalışmalar KİMK ile vasküler hasarın ilişkisini göstermiştir (100,101). London ve arkadaşları (100), 70 SDBY'li hastada KİMK'nın Posterior duvar kalınlığı ve sol ventrikül kitle indeksi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Zoccali ve arkadaşları (101), 138 SDBY'li hastada yaş, serum CRP düzeyi, plazma homosistein düzeyi, diyaliz süresi ve kan basıncının KİMK'nı etkileyen bağımsız bir gösterge olduğunu bildirmiştir. Değişik hasta gruplarında yapılan çocukluk çağı çalışmalarda subklinik ateroskleroz ile KİMK arasındaki pozitif korelasyon gösterilmiştir (102,103). Primer hipertansiyon tanısı ile takip edilen 10–18 yaş arası 28 hastada yapılan bir çalışmada KİMK'nın kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde arttığı tespit edilmiştir (104). Son zamanlarda SDBY'li ve az sayıdaki prediyaliz KBY'li çocuklarda yapılan kesitsel çalışmalar KİMK'nın subklinik ateroskleroz tespitinde önemini ortaya koymaktadır ve erken dönemde vasküler hasarın saptanması mümkün olabilmektedir (105,106). Oh ve arkadaşları (82), çocukluk çağında tanı alan 39 SDBY hastasında KİMK'nın kontrollere göre artmış olduğunu ve kümülatif kalsiyum düzeyi ve diyaliz süresinin KİMK için bağımsız bir gösterge olduğunu bildirmiştir. Mitsnefes ve arkadaşları (107), transplantasyon yapılan 31 hastada KİMK'nın kontrol grubuna göre artmış olduğunu ve yüksek sistolik kan basıncı ile KİMK'nın ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Başka bir pediatrik çalışmada 44 prediyaliz (evre 2–4) ve 16 SDBY hastasında KİMK sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuş ve artmış kalsiyum-fosfor çarpımının KİMK'nda belirleyici rol oynadığı bildirilmiştir (79). Poyrazoğlu ve arkadaşları (106), 34 SDBY hastasında KİMK ile SVKİ, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı arasında anlamlı pozitif ilişki tespit etmişler, SVKİ'nin KİMK için bağımsız bir gösterge olduğunu bildirmişlerdir. Yine ülkemizden yapılan bir çalışmada Saygılı ve arkadaşları (105), SDBY olan çocuklarda KİMK'nın sağlıklı kontrollere göre artmış olduğunu tespit

etmişlerdir.

2.9.4.Kronik Böbrek Hastalarında Mineral Metabolizması Ve Vasküler Kalsifikasyon Oluşumu

Fosfor

Fosfor (P) vücutta en fazla bulunan anyondur. Normal serum fosfor konsantrasyonu 2,7 – 4,5 mg/dl'dir. Total vücut fosforu 700 gr'dır, bunun 600 gr'ı kemikte, 100 gr'ı yumuşak dokuda depolanır. Yaklaşık %1'i serbest olarak dolaşımda bulunur. Fosforun önemli biyolojik fonksiyonları vardır.

- Hidroksiapatit kristallerinin yapısında bulunarak kemik mineralizasyonunda,
- ATP' nin yapısında bulunarak enerji metabolizmasında,
- 2,3DPG in yapısında bulunarak hemoglobinin dokulara oksijen taşımasında,
- Fosfolipidlerin yapısında bulunarak hücre zarında,
- cAMP ve cGMP'nin yapısında bulunarak hücre içi sinyal iletiminde,
- Plazmada asit-baz dengesinin düzenlenmesinde tamponlayıcı olarak,
- Nükleik asit sentezinde rol oynar (107).

Fosforun günlük diyetle alınan miktarı 1500 mg'dır. Diyetteki fosforun büyük bölümü (%60–80) duodenumun distal kesiminden ve jejunumdan basit difüzyonla ya da Na-Pi kotransporter 2b aracılı aktif transport ile emilir. Aktif emilimi D vitamini kontrolü altındadır (108). Böbreklerden süzülen fosforun %95'i proksimal tübülden geri emilir. Böbrekten fosfor geri emiliminde Na-Pi kotransporter NaP-2a ve NaP-2c rol alır (109). FGF–23 ve PTH, Na-Pi kotransporterlerin böbrekte ekspresyonunu azaltarak fosfor emilimini azaltır.

Kalsiyum

Vücuttaki kalsiyumun %99'u kemikte %1'i yumuşak dokularda ve vücut sıvılarında bulunur. Normal serum kalsiyum (Ca) değerleri 8,4–10,2 mg/dl aralığındadır. Kalsiyum kemik mineralizasyonu dışında çeşitli biyolojik olaylarda rol alır. Bunlardan bazıları; kanın pıhtılaşması, hücre bölünmesi, hücre içi sinyal iletimi, kas kasılması ve enzimatik reaksiyonlardır. Ca dengesi CaSR yoluyla sağlanır. Normal ya da yüksek Ca düzeyleri CaSR ü aktive ederek, PTH sentezlenmesini ve salgılanmasını baskılar. Düşük Ca düzeyleri CaSR „ü inhibe ederek PTH üzerindeki inhibitör etkinin kalkmasına neden olur. PTH böbrekte TRPV5 kalsiyum kanallarını artırarak Ca

emilimini artırır, osteoklast aktivasyonuna neden olarak kemikten kalsiyum salınımını artırır, sekonder olarak da aktif vitamin D sentezini artırarak ince bağırsaktan Ca emilimini artırır (110).

Mineral Metabolizması Üzerine Etki Eden Hormonlar

D Vitamini

D vitamini endojen olarak ciltte ultraviyole (UV) ışınları yardımı ile 7-dehidrokolesterolün pre-vitamin D3'e çevrilmesi ile sentezlenir. Pre-vitamin D3'ün çift bağlarında termal olarak yeniden yapılanma gelişmesi ile oluşan vitamin D3 (kolekalsiferol) dolaşıma salınır. Karaciğerde 25hidroksivitamin D (kalsidiol)'e çevrilir, böbrekte 1 α -hidroksilaz enzimi ile aktif formu 1,25dihidroksivitamin D (kalsitriol)'e ya da 24-hidroksilaz enzimi ile inaktif 24,25dihidroksivitamin D (kalsitroik asit)'e çevrilir (111). D vitamini ince bağırsaktan Ca ve fosfor emiliminini, böbrekten Ca emilimini sağlar, kemik mineralizasyonunu regüle eder. Kronik böbrek hastalığının erken evrelerinden itibaren D vitamini düzeyleri düşmeye başlar (112). Barreto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KBH hastalarının %42'sinde D vitamini eksikliği tespit edilmiştir. Bu hastalarda D vitamini eksikliği ile kardiyovasküler mortalite arasında ve aort kalsifikasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (113). D vitamininin yüksek dozlarının vasküler kalsifikasyonu artırıcı olduğu bilinmektedir (114). Ancak fizyolojik dozları özellikle D vitamini eksikliği olan hastalarda vasküler kalsifikasyondan koruyucu olabilir.

Parathormon

Parathormon paratiroid bezi tarafından salgılanan primer olarak kalsiyum dengesinden sorumlu 84 aminoasit içeren bir hormondur. Parathormon un İntakt formu biyolojik olarak aktiftir. Parathormon böbrekte Na-Pi kotransporter NaP-2a'nin ekspresyonunu azaltarak renal fosfor atılımına neden olurken, aktif vitamin D oluşumunu artırarak intestinal P emilimini artırır, osteoklastları aktive ederek kemikten de P mobilizasyonuna neden olur (115). Kronik böbrek hastalarında GFH düştükçe böbrekten fosfor atılımında azalma meydana gelir. Fosfor retansiyonu renal aktif

vitamin D yapımını baskılar. D vitamini eksikliğinde PTH üzerindeki inhibitör etki ortadan kalkar. D vitamini eksikliği Ca düşüklüğüne neden olarak sekonder hiperparatiroidizm gelişmesine neden olur (116–117). GFH çok düşük değilken PTH salgılanmasındaki bu artış Ca ve P düzeylerini normale getirebilir. GFH 30 ml/dk nin altına düştüğünde PTH renal fosfor atılımını daha fazla arttıramaz ancak kemikten fosfor salınımı devam eder. Oluşan dirençli hiperfosfatemisi direkt olarak PTH salgılanmasını artırır ve böylece bir kısır döngü meydana gelir (118).

Son yıllarda fosfor dengesini PTH ve D vitamininden bağımsız olarak kontrol eden dolaşımda bulunan fosfatonin olarak adlandırılan bazı maddeler bulunmuştur, bunlar: Fibroblast büyüme faktörü (FGF–23), matriks ekstrasellüler fosfoglikoprotein (MEPE), FRP–4 (fizzled related protein–4) ve FGF–7'dir (119). Ancak bunların arasından fosfor metabolizmasının ana regülatörü olan FGF–23'tür.

Vasküler kalsifikasyon

Tanım

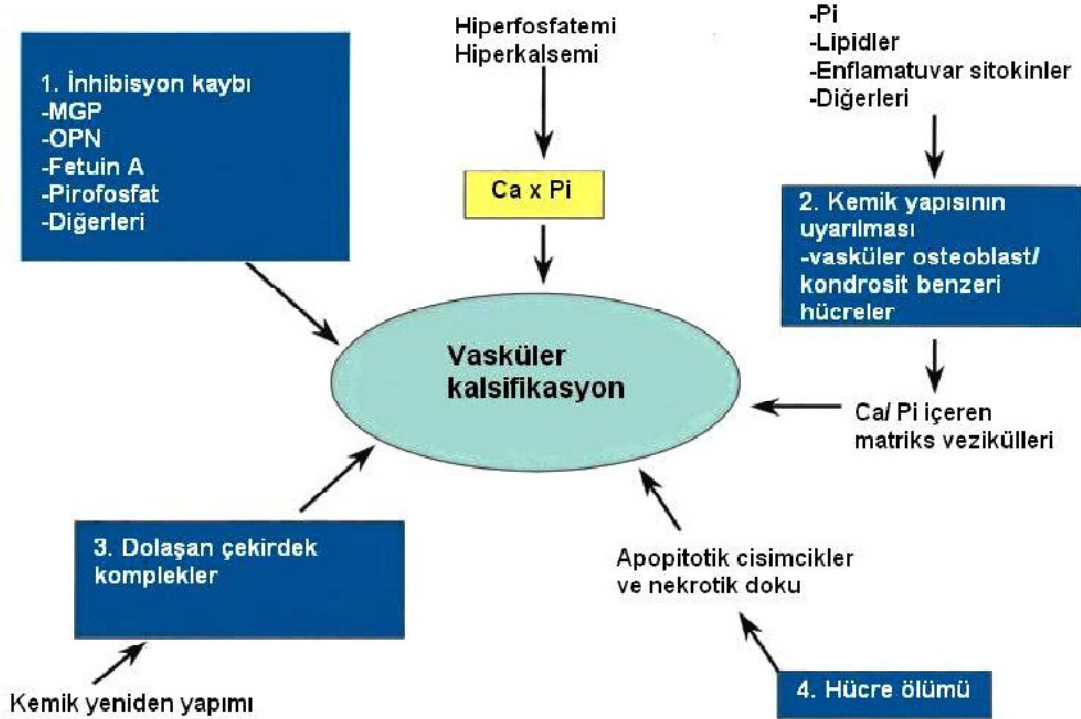
Vasküler kalsifikasyon özellikle son dönem böbrek yetmezlikli (SDBY) hastalarda kardiyovasküler hastalığın mortalitesi ile yüksek oranda ilişkilidir(2). Arteriyel duvarda kemiktekine benzer biyoapatit formunda kalsiyum fosfat depolanması şeklinde tanımlanabilir(120). Vasküler kalsifikasyon damar duvarında iki tabakada oluşabilir; intima ve medya. Bu iki kalsifikasyon alanı farklı antitelerdir. intimal kalsifikasyonlar, aterosklerotik plağın içinde oluşan dağınık yama tarzında depolanmalar olarak görülürler. Aksine, medyal kalsifikasyonlar intimal kalsifikasyondan bağımsız olarak oluşabilir. Elastin fiberlerle ilişkili olarak çizgisel devamlı depolanmalar olarak görülürler(2). Geniş elastik damarlarda (özellikle aorta), kalsifikasyonunun zararlı Hemodinamik sonuçları olduğu öne sürülmektedir(121). Bu etkiler artmış arteriyel sertlik (stiffness) ile ilişkilidir ve bu da artmış aortik atım dalga hızı ile sonuçlanır. Sistol esnasında sol ventrikülden kan ejeksiyonu periferik doğru ilerleyen bir arteriyel basınç dalgası başlatır. Damarlarda esneklik kaybının olduğu durumlarda, yüksek dirençli arteriollerde dalga yansıması oluşur. Hızla ilerleyen basınç dalgası, ulaştığı periferik dolaşımdan yansır. Arterler esnek olabildiklerinden ve nabız dalga hızı kısmen yavaş olduğundan, yansıyan dalgalar diastolde aortaya döner ve diastolik kan basıncını ve koroner kan akımını artırır. Arterler sertleştiğinde nabız dalga hızı artar, erken yansıyan dalgalar diastolik kan basıncından ziyade sistolik kan

basıncını artırır. Bu durum sol ventrikül is yükünde artış, sol ventrikül hipertrofisi, artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacı ve subendokardiyal iskemi ile sonuçlanır. Bu etkiler kalsifikasyon miktarı ile orantılıdır ve son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda artmış mortalite ile ilişkilidir (121).

Vasküler kalsifikasyon oluşum mekanizmaları

Güncel olarak vasküler kalsifikasyonun birbirine bağlı birçok özel mekanizmalarla aktif olarak düzenlendiği düşünülmektedir(Şekil 1) (2).

Şekil 1. Vasküler kalsifikasyonun oluşumunda rol oynadığı düşünülen birbirinden bağımsız 4 teorinin şematizasyonu



- İnhibisyon kaybı, dolaşımda ki veya dokudaki inhibitörlerin eksikliği apatit kristalizasyonuna yola açar.
 - Vasküler düz kas veya ana hücrelerde kemik yapısının oluşumunun uyarılması.
 - Aktive yeni kemik oluşumu esnasında salınan, dolaşımdaki çekirdek yapılar.
 - Hücre ölümü ile salınan ve çekirdek oluşturan apopitotik cisimcikler ve nekrotik yapılar.
- MGP; Matris G1a protein, OPN; Osteopontin (iki numaralı referanstan alınmıştır)

Bazı alışmalar, yüksek serum Ca ve Pi konsantrasyonunun vasküler kalsifikasyonu önemli derecede arttırdığını ne sürmektedir. Ca içermeyen fosfor bağlayıcısı (Sevelamer) ile yapılan güncel alışmalar, Ca içeren fosfor bağlayıcılarla karşılaştırıldığında torasik aorta ve koroner arterlerdeki vasküler kalsifikasyonu önemli derecede azalttığını göstermektedirler(122). İnvitro çalışmalarda, insan vasküler düz kas hcreti (VSMCs) yüksek inorganik fosfat (Pi) düzeylerine maruz bırakıldığında, ekstrasellüler matriksle ilişkili bir Ca-PO₄ knts oluşur. Artmış hücre dışı Ca düzeyi de benzer etkilere sahiptir. İnsan VSMCs, yüksek Ca ve Pi içeren solüsyonlarda bekletildiğinde kalsifikasyon üzerine etkilerinin sinerjik olduğu görülmüştür(123,124). Bu sürecin bir Na-PO₄ taşıyıcı antagonisti olan Fosfonofomik asit ile inhibe edilmesi, kalsifikasyonun fosfatın hücre içine alınımına bağlı aktif bir süreç olduğunu düşündürmektedir. Artmış hücre içi Pi, kalsifikasyonu 'core binding factor 1'(Cbfa-1) aracılığıyla uyarmaktadır. Cbfa-1 osteogenezisin asıl transkripsiyonel düzenleyicisidir(123-125). VSMCs ve osteoblastlar mezenkimal prekürsörlerden gelişirler ve Cbfa-1'in osteogenetik farklılaşma ve kalsifikasyonda etkili olduğu düşünülmektedir (2)

Matriks vezikülleri

Kemik gelişimi esnasında, hücresel kaynaklı küçük kalıntılar saptanmış olup bunlar matriks vezikülleri olarak adlandırılırlar. Kristalizasyon için başlangıç odağı olarak fonksiyon görmektedirler. Benzer kalıntılar kalsifiye insan aortasında da gözlemlenmiştir. İnvitro olarak benzer kalıntıların apoptotik VSMCs' den salındığı ve Ca kristalizasyonu için çekirdek yapı oluşturduğu gösterilmiştir. Pi ve Ca'nın vasküler düz kas hücrelerinin ölümüne ve apoptotik cisimciklerin salınımına aynı zaman da, yasayan vasküler düz kas hücrelerinden matriks veziküllerinin salınımına neden oldukları düşünülmektedir(120,124). Kalsiyum ve fosfat içeriğine uzamış maruziyet sonrasında VSMCs'den matriks veziküllerinin salındığı, CaPO₄ apatitleri ve yaygın kalsifikasyon oluştuğu gözlemlenmiştir(124). Oysa serumda bulunan bu veziküller kalsifikasyon veya kristalizasyonu oluşturmaksızın dolaşmaktadırlar. Bu yüzden matriks veziküllerinin veya apoptotik cisimciklerin fagosite edildiği spekülasyonları ortaya atılmıştır(124).

Kalsifikasyon inhibitörleri

Serumda Ca ve fosfat karışık olarak bulunmasına rağmen, invivo olarak yaygın kalsifikasyonun olmaması doğal inhibitörlerin var olduğunu düşündürmektedir.

Matriks Gla protein (MGP) saptanan ilk inhibitördür. Damar yatağında yaygın medial kalsifikasyonu olan farelerde bu alanlarla MGP' nin ilişkili olduğu bulunmuştur(126). Warfarin MGP inhibitörüdür ve yüksek dozlarda verildiğinde sıçanlarda vasküler kalsifikasyona neden olabilmektedir. İnsanlarda benzer etkiler tanımlanmamasına rağmen warfarin kullanımı bazı kalsiflaksi vakaları ile ilişkilendirilmiştir. Kalsiflaksi sadece SDBY olan hastalarda görülen, küçük arteriollerin aşırı medial kalsifikasyonu ile karakterize, yaygın cilt nekrozu ile sonuçlanan ve ölüme neden olabilen bir durumdur(124). Yüksek Ca düzeyleri VSMCs hücrelerinde Ca duyarlı reseptörler aracılığıyla MGP' nin ekspresyonunu arttırabilir ve kalsifikasyona karşı koruma sağlayabilir. Bu durum Ca duyarlı reseptör agonist'i olan kalsimimetik ilaçları gündeme getirmektedir. Bunlar MGP ekspresyonunu arttırarak kalsifikasyonu inhibe edebilirler(127).

Fetuin A insan serumunda bulunan kalsifikasyonun majör inhibitörüdür. Kalsiyum ve fosfat içeren solüsyonlarda, apatit kristal formasyonunun potent inhibitörüdür. Hemodiyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada, serum fetuin A düzeyi ile bilgisayarlı tomografi (BT) ile ölçülen koroner kalsifikasyon skoru arasında ters ilişki olduğu saptanmıştır(128). Diyaliz hastalarında serum fetuin A düzeyleri düşük saptanmış olup, apatit kristal biçimlenmesini inhibe edici etkisi daha azdır ve bunun fetuin A' nın ortama eklenmesiyle geri çevrildiği gösterilmiştir(128). Fetuin A' nın MGP gibi VSMCs veziküllerinde bulunduğu gösterilmiştir(125).

Pirofosfat bir diğer inhibitördür. Pirofosfatla enkübe edilen sıçan damarlarında yüksek Ca ve fosfat düzeylerine maruz bırakılmalarına rağmen kalsifikasyonun oluşmadığı gösterilmiştir(129). Pirofosfattan oluşturulan, hücre yüzeyi ektonükleotid pirofosfat-fosfodiesteraz 1(ENPP1) enziminde mutasyon infantil idyopatik arteriyel kalsifikasyona yol açar. Bu hastalık yaşamın ilk 6 ayında ölüme yol açan tıkaçıcı intimal proliferasyonla karakterizedir(130). Pirofosfatta MGP ve fetuin A gibi VSMCs veziküllerinde oluşabilir ve kalsifikasyon inhibitörü olarak fonksiyon görür(125).

Osteopontin, normalde kemik, diş, böbrek ve epitelyumda bulunan bir fosfoproteindir. Normalde kan damarlarında bulunmamasına rağmen şiddetli kalsifikasyon gösteren damar duvarlarında saptanmıştır(131). Osteopontin in vitro VSMCs de apatit kristal büyümesini inhibe eder. Osteopontin dedektif farelerde aşırı medyal kalsifikasyon gözlenmiş olup bunlara Osteopontin verilmesiyle kalsifikasyonun durduğu gözlenmiştir(132).

Fibroblast Büyüme Faktörü- 23 (FGF–23), mineral metabolizmasını regüle eden 30 kDA ağırlığında bir proteindir. 251 aminoasitten oluşur. Geni 12. kromozomda lokalizedir (133). İntakt formu biyolojik olarak aktiftir. NH₂ terminal ve COOH terminal olmak üzere iki küçük fragmana proteolitik yolla ayrılır (134). Kemikte osteoblastlar tarafından salgılanır. İlk defa rikets ve osteomalazi ile ilişkili olan hipofosfatemiyeye neden olan bir faktör olarak tanımlanmıştır (135). Otozomal dominant hipofosfatemik rikets, Otozomal resesif hipofosfatemik rikets, X kromozomu bağlı hipofosfatemik rikets, tümör ilişkili osteomalazi, McCune–Albright sendromu ilişkili hipofosfatemik osteomalazi, FGF–23 yüksekliği ile karakterize hastalıklardır (133,135–137).

FGF–23 fosfatürik etkili ve kemik ilişkili bir peptittir. 1 α hidroksilaz aktivitesini artırarak aktive vitamin D düzeyini azaltır(138). FGF- 23 eksik farelerde hiperfosfatemiyeye ve aşırı vasküler kalsifikasyon gözlenir. FGF–23 ve 1 α hidroksilaz eksik farelerde bu etki gözlenmez. Bu da vitamin D'nin hiperfosfatemik kalsifikasyonda rolü olduğunu düşündürmektedir(139). Yinede FGF' ün etkisi tam açıklanamamıştır.

Üremik serumda vasküler kalsifikasyonun uyarılması

Çeşitli çalışmalar SDBY olan hastaların serumlarında prekalsifik faktörlerin var olduğunu öne sürmektedir. Üremik serumda bekletilen sıgır VSMCs de normal serumda bekletilenle karşılaştırıldığında osteoblast transkripsiyon faktör (Cbfal) ün fazla oluşturulduğu tespit edilmiştir(140). Üremik serumun in vitro sıgır VSMCs de kalsifikasyonu arttırdığı görülmüştür(125). Üremik serumun Cbfal ekspresyonunu arttırıcı etkisi kısmen Na-PO₄ kotransporter (Pit–1) blokajı yoluyla inhibe edilir(125).

Üremik serumda vasküler kalsifikasyonu uyardığı düşünülen bir diğer üye kemik morfogenetik protein 2 (BMP–2) dir. BMP2 mezenkimal stemcell hücrelerinde potent osteogenetik farklılaşma faktörüdür. Kalsifiye insan arterlerinde BMP2

ekspresyonu saptanmıştır. Üremik serumda BMP2 düzeyi normal serumdakinden iki katı fazla saptanmıştır(141). BMP2 ile vasküler kalsifikasyon arasındaki nedensel ilişkisi saptamak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Serum lipitleri bir diğer olası vasküler kalsifikasyon uyarıcısıdır. Üremik hastalarda sıklıkla LDL düzeyi yükselmiştir ve üremik stres oksidize LDL konsantrasyonunun artışı ile sonuçlanır ki bu da oldukça reaktiftir ve aterojenik özelliğe sahiptir. Asetilize LDL' nin in vitro VSMCs'de osteogenetik farklılaşmayı geliştirerek kalsifikasyonu uyardığı gösterilmiştir(142). Bu etki scavenger (çöpçü) reseptör (SRA1) blokajıyla inhibe edilmektedir. Asetilize LDL apoptozisi arttırmamasına rağmen apoptotik cisimciklerde artışa yol açmaktadır. Asetilize LDL' nin apoptotik cisimciklerle SRA1'e bağlanmak (fagosit olmak için) yarıştığı düşünülmektedir(142). Ayrıca, statinlerin üremik olmayan hastalarda BT ile ölçülen koroner arter kalsifikasyonu ve ateroskleroz progresinde yavaşlamaya yol açtığı görülmüştür. İlginç olarak kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcıları (Sevelamer) LDL düşürücü özelliğiyle birlikte safra asidi bağlayıcısıdır. Böylece sevelamerin lipid düşürücü etkisi ile ilişkili olarak vasküler kalsifikasyonun progresini yavaşlatması olasıdır(122). Lipid düşürücü ilaçlar ve statinlerin üremik vasküler kalsifikasyon üzerine etkilerini incelemek için ileri çalışmalar yapılmaktadır

2.9.5.Kronik Böbrek Hastalığı ve Fetuin A

Son dönem böbrek yetmezliğinde ölümlerin yaklaşık yarısı kardiyovasküler nedenlerdendir. Geleneksel risk faktörlerine ek olarak üremi ile ilişkili faktörler; inflamasyon süreci, oksidatif stres, yüksek serum homosistein, asimetrik dimetil arginin ve glikolizasyon son ürünlerinin birikimiyle bağlantılı endotelial disfonksiyon bu artmış mortaliteden sorumlu olabilir (143). Hiperhomosisteinemi, genel popülasyonda aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür. Prediyaliz, diyaliz ve transplant hastalarında prevalansı artmıştır (144,145). Hiperhomosisteinemi diyaliz hastalarının % 80 den fazlasında gözlemlenmekte ve bu hastalarda kardiyovasküler mortaliteye katkıda bulunduğu düşünülmektedir (146,147). Kalsifikasyon, kronik böbrek hastalığında şiddetlenmiş aortik duvar sertliğinin nedenidir. Yaşlanma, aortik elastikiyet kaybının temel nedenidir. GFH' de azalma da aortik duvar elastikiyetini negatif olarak etkiler. Vasküler kalsifikasyonla ilişkili arteriyel duvar sertliğini ölçmede nabız dalga hızı (PWV) en sık kullanılan girişimsel olmayan tekniktir. GFR' de ılımlı bir azalma (<75 ml/dk) olduğunda bile PWV (nabız dalga hızı) de anlamlı bir artış olduğu gözlemlenmiştir(148). Son dönem

böbrek yetmezlikli hastalarda, aortik duvarda elastik özelliklerin kaybı, yaş'a ilave olunan üremi ile ilişkili faktörler sonucunda belirgin şekilde artmıştır. Normal de 20–80 yaş arasında, aortik PWV yılda $9,0 \pm 0,4$ cm artarken, diyaliz hastalarında bu artış yıllık $11,0 \pm 0,9$ cm'dir (148). Diyaliz hastalarında ki bu durum kalsifikasyon inhibitörleri ve aktivatörleri yoluyla kontrol edilen, medyal kalsifikasyonla bağlantılı hücresel bir süreçtir (149,150). Diyaliz hastalarında Ca-Pi dengesizliği ile kardiyovasküler hastalık nedenli mortalite arasındaki ilişki gösterilmiştir (151). Block ve ark.'nın 40,000 hastada yaptıkları analizlerde, Ca x P ile mortalite arasında ilişki saptanmıştır. CaxP, $70-75 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ arasında olduğunda ölüm riski 1,5 kat, $80 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ 'nin üzerinde olduğunda ise 1,8 kat artmaktadır (151). Birçok sağlıklı kişide Ca ve P doyumluğu olmasına rağmen şiddetlenmiş kalsifikasyon oluşmaz. Bu durum kalsifikasyon inhibitörleri ile açıklanabilir. Lokal olarak Matriks Gla protein (MGP) ve dolaşımda özellikle fetuin A bilinen en iyi örneklerdir. Fetuin A (alpha-2-Heremans Schmid glycoprotein), fetal gelişim esnasında birçok dokudan üretilmesine rağmen erişkin dönemde karaciğerden sentezlenen 59 kDa glikoproteindir (152). Sistein proteaz inhibitörlerinden sistatin süper ailesinin bir üyesidir. Fetuin gen ablasyonunun yapıldığı farelerde doğuştan kalsifikasyona yatkınlık oluşmakta ve bunlar da böbrek, testisler, deri, kalp ve damarlarda ölümcül kalsifikasyonlar oluşmaktadır (153). Fetuin A, insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini inhibe edebilir ki bu da insülin direnci ile sonuçlanır (154,155). Bu glikoprotein aynı zamanda TGF- β 'nin etkisini antagonize ederek kemik büyümesini ve yeniden yapılanmasını düzenlemektedir (156,157). Fetuin A serum elektroforezinde geniş α -2 bandı oluşturur. Normal serum konsantrasyonu 0,5–1 g/L'dir ve inflamasyonda düzeyi azalır (158). Serum fetuin A ile CRP arasında ters ilişki rapor edilmiştir (159). Hemodiyaliz hastalarında düşük fetuin A düzeyleri, yüksek kardiyovasküler hastalık ve artmış mortalite ile ilişkilidir. Asıl rolü Ca-Pi çökmesinin inhibisyonudur. İn vitro osteoblast kültürlerinde apatit oluşmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (160). Ek olarak, makrofajlar aracılığıyla apoptotik cisimciklerin fagositozunu düzenleyerek antiinflamatuvar etki gösterir (161,162). Reynolds ve ark., fetuin A aracılı vasküler düz kas hücresi (VSMC) kalsifikasyonun inhibisyonunda birçok mekanizma açıklamışlardır (149). Birincisi, fetuin-A VSMC'de hücre içi veziküllerine alınırlar ve Ca-P çekirdekleşmesini önler. Ca-P'in çekirdekleşmesi, yüksek hücre dışı Ca-P ile uyarılan, vasküler kalsifikasyonun ilk olayıdır. Fetuin A bir Ca-P bağlayıcısı rolü oynar ve solüsyonda Ca ve P'in spontan çökmesini engeller. Eğer çekirdekleşme oluşursa Ca-P içeren

veziküller VSMC'den salınırlar ki bu aşırı hücre içi kalsiyumu çıkarmak için koruyucu mekanizmadır. Fetuin A, Ca içeren veziküllerin fagositozunu uyarır. İkinci olarak serumda Ca ve fosforu sabitleştirerek çökmelerini önler. Aterosklerozlu KBY'li hastaların arterlerindeki kalsifikasyon alanlarında fetuin A depolandığı gösterilmiştir (163). Bu da hasarlı damar duvarlarında, vasküler düz kas hücresinin hasara cevap olarak fenotipik düzenlenmeye başladığını ve düşündürmektedir. Kuzniar ve ark. erişkinlerde yaptığı bir çalışmada, 49 diyaliz öncesi KBY hastası, 77 hemodiyaliz, 29 periton diyalizi hastası ve 30 yaş uygun sağlıklı kişi çalışmaya alınmış ve serum fetuin A düzeyi kontrolle karşılaştırıldığında tüm gruplarda anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır. PWV (nabız-dalga hızı) da kontrolle karşılaştırıldığında tüm gruplarda anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır(143). Mori ve ark.'nın (164) sağlıklı 141 kişide yapmış oldukları bir çalışmada, serum fetuin A düzeyi ile karotis arter de ölçülen stiffnes parameter β (damar duvar sertliği) arasında korelasyon saptanmış ve bilinen diğer aterojenik faktörlerden bağımsız olarak anlamlı birlikteliği gösterilmiştir.

2.9.6.Kronik Böbrek Hastalığı ve FGF-23

FGF-23 kronik böbrek hastalarında artan fosfor yüküne cevap olarak salgılanır, böbrekte NaP-2a ekspresyonunu azaltarak fosfatüri yapar, 1α hidroksilaz aktivitesini bloke eder. D vitamini sentezini bloke ederek diyetdeki fosforun emilimini önler (165). Hiperfosfatemi FGF-23 düzeylerinin artırır, diyaliz hastalarında da FGF-23 düzeyleri artmış bulunmuştur (166). Çalışmalarda kronik böbrek hastalığının erken evrelerinde henüz hiperfosfatemi oluşmadan bile FGF-23 düzeylerinin yükselmeye başladığı gösterilmiştir (165). FGF-23'ün renal klirensi de olması nedeniyle KBH „da böbreklerden atılamayarak birikmesi düzeyinin yükselmesinin bir nedenidir. Aktif vitamin D tedavisi de FGF-23 düzeylerini arttırmaktadır (167,168). Oral fosfor bağlayıcılar FGF-23 düzeylerini düşürebilir (169).

Normal renal fonksiyonlu hastalarda FGF-23'ün aşırı üretilmesi, hiperfosfatüri, hipofosfatemi, $1,25$ dihidroksivitaminD düzeylerinde düşüklük ve kemikte deminerilizasyona neden olur (170). Hayvan çalışmaları FGF-23'ün paratiroid bezinde direk etki ile PTH ekspresyonunu ve sekresyonunu azalttığını göstermiştir (171). Marsell ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada normal renal fonksiyonlu hastalarda FGF-23 ile PTH arasında pozitif bir ilişki gösterilmiştir (172).Yine hayvan

modellerinde PTH'nın FGF-23'ü arttırdığı, paratiroidektomi sonrası FGF-23 düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (173). Ancak Yamashita ve arkadaşlarının normal renal fonksiyonlu primer hiperparatiroidizm hastalarında yaptıkları çalışmada FGF-23 ile PTH arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Paratiroidektomi sonrasında da serum FGF-23 düzeyleri düşmemiştir (174).

Evre 1-3 KBH hastalarında PTH ile FGF-23 arasında pozitif bir ilişki gösterilebilirken evre 4-5 KBH hastalarında bu ilişki kaybolmaktadır. Evre 4-5 KBH hastalarında FGF-23 düzeyi evre 1-2 KBH hastalarına göre daha yüksek saptanmıştır (175). 2008 yılında yayınlanan bir çalışmada yüksek FGF-23 düzeyleri hemodiyaliz hastalarında mortalite ile ilişkili bulunmuştur (176). FGF-23 -/- farelerde yaşamlarının 6. haftasında yaygın vasküler ve yumuşak doku kalsifikasyonu geliştiği gözlenmiştir (177). FGF-23 geni inaktivasyon mutasyonu olan insanlarda da yaygın ektopik kalsifikasyonlar gelişmektedir. Hemodiyaliz hastalarında brakial arter kalsifikasyonu ile FGF-23 düzeyi arasında ilişki bulunmuştur ancak aort kalsifikasyonu ile benzer bir ilişki bulunamamıştır (178).

FGF-23 değerlerinin yüksek kalsifikasyon skoru ile ilişkili olması ayrıca mortalite ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir, nitekim 2008 yılında yapılan bir çalışmada diyaliz hastalarında FGF-23 düzeyleri mortalitenin bağımsız bir göstergesi olarak bulunmuştur (176). Genel popülasyona göre KBH hastalarında kardiyovasküler hastalık (KVH) mortalitesi 20-30 kat daha yüksek olduğu bilinmektedir (179). Yine 2010 yılında yayınlanan başka bir çalışmada bilinen koroner arter hastalığı olan 833 normal renal fonksiyonlu ya da erken evre KBH sürecinde olan hasta 6 yıl takip edilmiş, en yüksek FGF-23 çeyrekliğinde olan hastaların en düşük çeyreklikte olan hastalara göre 2 kat artmış mortalite riski taşıdığı saptanmıştır (180). FGF-23 düzeyi yüksek olan diyaliz hastalarında mortalite daha da artmaktadır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji Bilim Dalı tarafından yürütülmüştür.

3.1.Çalışma Grubunun Seçimi:

Çalışma grubunu Ocak 2010 - Haziran 2011 tarihleri arasında DÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda 25 kronik böbrek yetmezlikli hastalar ve kontrol grubu olarak çalışılan 26 sağlıklı çocuktan oluşturuldu. Çalışmaya katılan çocuklar ve aileleri, genel sağlık ve aile öyküsü durumlarını sorgulayan bir anket formunu doldurmuş olup, çocukların ebeveynlerinden çalışmada yapılacak işlem ve ölçümleri kabul ettiklerini bildirir yazılı onamları alınmıştır. Anket formunda çocukların yaş, cinsiyet, beslenme alışkanlıkları, kronik hastalıkları, Çalışmaya katılan çocukların fizik muayeneleri yapıp; kan basınçları, boyları ve vücut ağırlıkları (VA) ölçülmüş, vücut kitle indeksleri (VKİ), glomerüler filtrasyon hızı (GFR) hesaplandı. Boy, VA ve VKİ değerlendirmesinde persentil eğrilerinden yararlanıldı. Çalışmaya katılan çocuklardan kan örnekleri alınmış hemogram, üre, kreatinin, albümin, total protein, kalsiyum, fosfor, potasyum, paratiroid hormon, lipid profili, serum bFGF düzeyleri, serum Fetuin A düzeyi ölçülmüş ve ultrasonografik olarak karotis İMK'ları değerlendirildi.

Hasta ve kontrol grubunda yer alan çocukların çalışmaya dahil edilme kriterleri şunlardır:

- 1–15 yaş arasında olmak
- Akut veya kronik başka bir hastalığı olmamak
- Hastalığının kronik böbrek yetmezliği olması
- Herhangi bir enfeksiyon veya inflamatuvar hastalığının olmaması,
- Mevcut genel değerlendirme anketini ve yazılı onam formunu doldurmak.

3.2.Kullanılan Yöntemler

Olguların antropometrik ölçümleri (Boy, kilo, VKI, VYA) çocuk asistanı tarafından yapıldı. Ölçümler için hassas olan NAN marka standart boy ve kilo ölçer kullanıldı. Büyüme durumları Neyzi ve ark. (98) Türk çocukları için geliştirdiği büyüme eğrilerine göre değerlendirildi.

3.3.Kan Örneklerinin Alınması ve Ölçümleri

Katılımcıların tamamından toplam 7 cc'yi geçmeyecek şekilde kan örnekleri alınmıştır. hasta ve kontrol grubunun 4 cc kan örneği hemogram, üre, kreatinin, albümin, total protein, kalsiyum, fosfor, potasyum lipit profili ve paratiroid hormon parametreler için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında çalışılmıştır. Serum bFGF ve Serum Fetuin A düzeyini saptamak için alınan 3 cc kan örneği santrifüj edilip (2500 devir/dakika'da 10 dakika) serum örneği ayrılıp, çalışma süresi tamamlanana kadar Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarı derin dondurucusunda -80 °C'de saklandı.

3.3.1.bFGF düzeyi

Serum bFGF düzeyi; 0107059 lot no'lu RayBio Human bFGF eliza kit kullanılarak belirlendi. Plak üzerindeki kuyucuklara 100 µl standart ve örnekler konularak 2,5 saat oda ısısında inkübe edildi. Her kuyucuğa 100 µl bi atın antibody konularak 1 saat oda ısısında inkübe edildikten sonra 100 µl TMB one-step substrat reagent eklenerek oda ısısında 30 dakika bekletilir.50 µl stop solüsyon eklenerek reaksiyon durduruldu. Mikrotitrasyon plağı 450 nm'lik plak optik okuyucusunda Ddynex cihazında okunarak absorpsiyon ölçümleri yapıldı. Sonuçlar P9/ml olarak değerlendirildi.

3.3.2.Karotis İntima-Media Kalınlığının Ölçümü

Olguların karotis İMK'ları Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı tarafından ölçülmüştür. Bu ölçümler yüksek çözünürlüklü B-mod ultrasonografi ile gerçekleştirilmiştir. Her iki taraf karotis arterler, ölçüm yapılan 51 kişinin klinik ve biyokimyasal verilerini bilmeyen, deneyimli bir radyolog tarafından, katılımcı sırtüstü yatar pozisyonda iken değerlendirilmiştir. Tüm çocuklar yüksek çözünürlüklü ultrason

tekniki kullanan Logiq 9 (GE Medical Systems, Milwaukee, Wisc. USA) sistemi ve 7,5 MHz lineer yerleşimli transdüser ile incelenmiştir. İMK, karotis arterin media-adventisya arayüzü ile lümen-intima arayüzünün ön kenarı arasındaki mesafe olarak tanımlanmıştır. Sağ ve sol ana karotis arterlerin İMK'ları, karotis soğancığının dilatasyon bölgesinin proksimal deki 1 cm'lik bölümünde ve sagittal düzlemde ölçülmüştür. Çocuklar için karotis İMK'ları <0,7 mm olması gerekmektedir. Tüm ölçümler sonografik görüntüleme sırasında elde edilen durdurulmuş görüntülerde gerçekleştirilmiştir.

3.3.3.Fetuin A

Serum Fetuin A düzeyi E10–104 lot nolu Biovendor human Fetuin A Eliza kiti ile ölçüldü Antibody e emdirilmiş kuyucuklara standart ve örneklerden 100 µl kondu. Oda ısısında horizontal karıştırıcı üzerine de (300 rpm) 1 saat inkübe edildi 3 defa yıkama yapıldıktan sonra 100 µl konjugat eklenerek yeniden horizontal karıştırıcı üzerine (300 rpm) 1 saat inkübe edildi. Tekrar 3 kez yıkama yapılarak 100 µl substrat solüsyon eklendi. Oda ısısında 100 dakika inkübe edildikten sonra 100 µl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu. ELİSA okuyucusunda 450 nm'de absorbans ölçümleri yapıldı. Sonuçlar µg / ml olarak değerlendirildi.

3.3.4.İstatistiksel analiz

Veriler ortalama±standart sapma olarak verildi. Değişkenlere ait nümerik verilerin normal dağılıma uyup uymadığı tek örneklem Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Hasta ve kontrol grupları arasındaki farklılıkları araştırmak için normal dağılıma uyan değerler için Bağımsız gruplar t testi, normal dağılıma uymayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verileri gruplar arasında karşılaştırmak amacıyla Ki-kare testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson veya Spearman korelasyon analizleri ile araştırıldı. İstatistiksel farklılık için p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

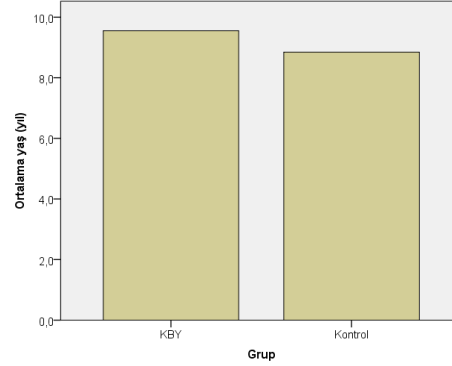
4.BULGULAR

Araştırmamızda toplam 51 çocuk çalışmaya alınmış olup kontrol grubu 26 çocuktan oluşturulmuştur. KBY gurubundaki çocukların yaşları ortalama $9,56 \pm 1,99$ yıl, kontrol grubundaki çocukların yaşları ortalama $8,85 \pm 3,01$ yıl olarak tespit edildi ($p > 0.05$)

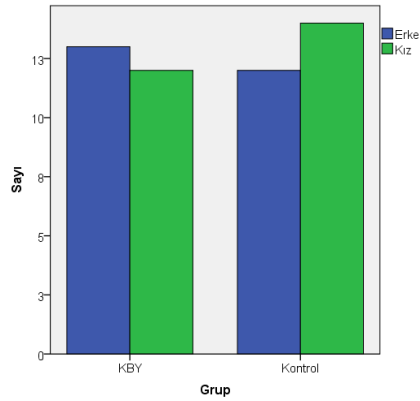
Grafik 1.

KBY gurubunda erkek / kız oranı 13/12, kontrol grubunda ise erkek / kız oranı 12/14 olarak bulundu ($p > 0.05$) **Grafik 2.**

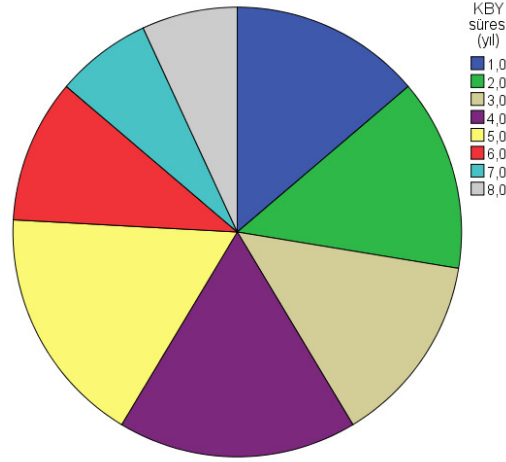
Boy uzunluklarına bakıldığında KBY grubunda ortalama boy uzunluğu 123 ± 17 cm olup kontrol grubunda ise ortalama boy 119 ± 14 cm idi. Ağırlık ortalamaları ise KBY li grupta $24,6 \pm 7,7$ kg, kontrol grubunda ise $22,6 \pm 7,1$ kg idi.



Grafik 1. Hasta ve kontrol grubu yaş ortalamaları



Grafik 2. Hasta ve kontrol grupları erkek/kız dağılımı



Grafik 3. Hasta grubunda kronik böbrek yetersizliği (KBY) tanı süresi

Her iki grup karşılaştırıldığında; yaş, cinsiyet, boy, kilo değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

KBY li grupta Sistolik Kan Basıncı (KB) ortalama değeri 126 ± 13 mmHg, kontrol grubunda diyastolik KB ortalama değeri 76 ± 13 mmHg iken kontrol grubunda Sistolik KB ortalama değeri 95 ± 9 mmHg, diyastolik KB ortalama değeri ise 58 ± 6 mmHg olarak tespit edildi. KBY'li çocuklarda sistolik ve diyastolik kan basınçları kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$).

Hastaların her iki taraf intima media kalınlıkları (İMK) ölçüldüğünde KBY li grupta Sağ İMK $0,423\pm0,073$ cm, Sol İMK $0,462\pm0,119$ cm bulunurken; kontrol grubunda Sağ İMK $0,262\pm0,050$ cm, Sol İMK $0,288\pm0,072$ cm olarak bulundu. Böylece hem sağ hem de sol intima media kalınlıkları KBY'li grupta kontrol grubuna nazaran anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$).

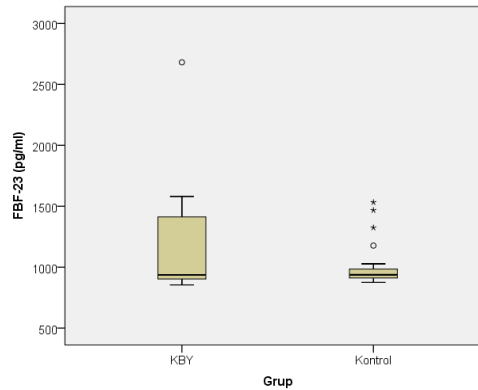
Hastalar ve kontrol grubunun antropometrik ölçümleri, kan basıncı değerleri ve intima media kalınlık değerleri **Tablo 7** de verilmiştir.

Tablo 7. Hastalar ve kontrol grubunun antropometrik ölçümleri, kan basıncı değerleri ve intima media kalınlıkları (ortalama±standart sapma)

	KBY grubu (n=25)	Kontrol grubu (n=26)	P
Yaş, yıl	9,56±1,99	8,85±3,01	0,365
Erkek/Kız	13/12	12/14	0,676
Boy, cm	123±17	119±14	0,459
Ağırlık, kg	24,6±7,7	22,6±7,1	0,428
Sistolik KB, mmHg	126±13	95±9	<0,001
DiyastolikKB, mmHg	76±13	58±6	<0,001
Sağ İMK, cm	0,423±0,073	0,262±0,050	<0,001
Sol İMK, cm	0,462±0,119	0,288±0,072	<0,001

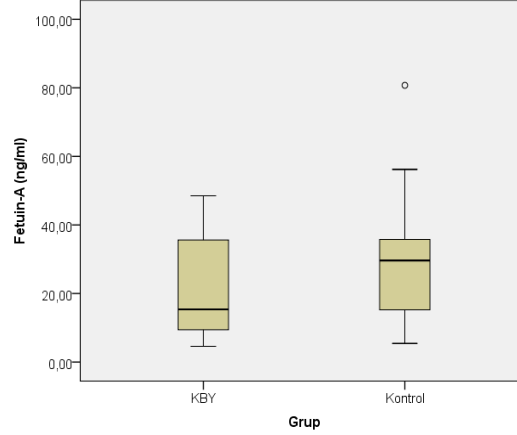
KBY: Kronik böbrek yetersizliği, KB: Kan basıncı, İMK: İntima media kalınlığı

Hastalar ve kontrol grubu serum Fibroblast büyüme faktörü-23 (FBF-23) ve fetuin A düzeyleri, glomerüler filtrasyon hızları (GFR), yüksek duyarlı C-reaktif protein (hs-CRP), parathormon (PTH), ferritin, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri incelendiğinde; KBY li grupta FBF-23 düzeyi ortalama olarak 1198±435 pg/ml, kontrol grubunda 1002±177 pg/ml olduğu görüldü. Böylece FBF-23 düzeyleri açısından KBY'li çocuklar ile kontrol grubundaki çocuklar arasında anlamlı farklılık saptandı (P=0, 043). **Grafik 4**

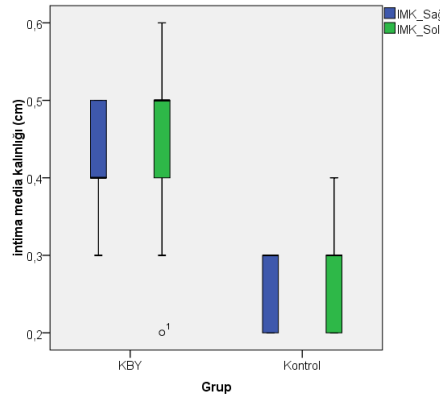


Grafik 4. Kronik böbrek yetersizliği (KBY) bulunan çocuklar ve kontrol bireylerinde FGF-23 düzeylerinin karşılaştırılması

KBY li grupta Fetuin A düzeyi ortalama olarak $21,0 \pm 9,0$ ng/ml, kontrol grubunda $28,2 \pm 17,3$ idi. Fetuin A düzeyleri açısından da KBY ve Kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($P=0,676$). **Grafik 5, Grafik 6**



Grafik 5. Kronik böbrek yetersizliği (KBY) bulunan çocuklar ve kontrol bireylerinde fetuin-A düzeylerinin karşılaştırılması



Grafik 6. Hasta ve kontrol gruplarının sağ ve sol karotis arter intima media kalınlıklarının karşılaştırılması

KBY li grupta ölçülen GFR ortalama değeri $21,5 \pm 19,1$ ml/dk/1.73 m², kontrol grubunda $90,5 \pm 13,2$ ml/dk/1.73 m² olarak ölçüldü. Glomerüler filtrasyon hızları KBY'li grupta kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı düşük bulundu ($P<0,001$).

KBY li grupta ölçülen hs-CRP ortalama değeri ($1,15 \pm 2,32$ mg/dl) kontrol grubundaki hs-CRP değeriyle ($0,35 \pm 0,30$ mg/dl) karşılaştırıldığında, hs-CRP ortalaması KBY grubunda daha fazla olmakla birlikte bu fazlalıktan oluşan farklılık anlamlı bir düzeye ulaşmadı ($P=0,165$).

KBY li grupta ortalama PTH değeri (235 ± 194 pg/dl), kontrol grubundan (37 ± 16 pg/dl) anlamlı yüksek bulundu ($P=0,001$). Benzer şekilde KBY li grupta ortalama Ferritin değeri (270 ± 488 mg/dl), kontrol grubundan (31 ± 14 mg/dl) anlamlı yüksek bulundu ($P=0,050$).

KBY li grup ile kontrol grubu arasında ortalama B12 vitamini düzeyi açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Sırasıyla, 438 ± 301 pg/ml ve 301 ± 124 pg/ml, $P=0,091$). Ancak KBY li grupta ortalama Folik asit düzeyi ($14,6\pm6,4$ ng/ml), kontrol grubundan ($10,3\pm3,2$ ng/ml) anlamlı yüksek bulundu ($P=0,014$).

Özetle; her iki gruba bakıldığında serum Fibroblast büyüme faktörü-23 (FBF-23) anlamlı fark saptanırken ($P=0,043$) serum fetuin A düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($P>0,05$).

Glomerüler filtrasyon hızları (GFR) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($P<0,001$).

Yüksek duyarlı C-reaktif protein (hs-CRP) düzeyi iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($P>0,05$).

Her iki gruba arasında Parathormon (PTH) düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken ($P<0,001$), ferritin, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri açısından KBY grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmadı ($p>0,05$). **Tablo 8**

Gruplar arası serum biyokimyasal değerleri karşılaştırıldığında; KBY'li grupta serum Albümin değeri ortalaması $3,3\pm1,0$ g/dl ile kontrol grubundan ($4,1\pm0,2$ g/dl) olarak anlamlı düşük bulundu ($P=0,003$).

KBY'li grupta Kontrol grubuna kıyasla serum Üre değeri (148 ± 52 mg/dl ve 22 ± 5 mg/dl, $P <0,001$), serum kreatinin değeri ($4,34\pm2,42$ mg/dl ve $0,45\pm0,05$ mg/dl, $P <0,001$) ve ürik asit değeri ortalaması ($5,3\pm2,1$ mg/dl ve $2,9\pm0,6$ mg/dl, $P=0,001$) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Tablo 8. Kronik böbrek yetmezlikli çocuk hastalar ve sağlıklı kontrol grubu serum Fibroblast büyüme faktörü-23 (FBF-23) ve fetuin A düzeyleri, glomerüler filtrasyon hızları (GFR), yüksek duyarlı C-reaktif protein (hs-CRP), parathormon (PTH), ferritin, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri (ortalama±standart sapma)

	KBY grubu (n=25)	Kontrol grubu (n=26)	P
FBF-23, pg/ml	1198±435	1002±177	0,043
Fetuin A, ng/ml	21,0±9,0	28,2±17,3	0,153
GFR, ml/dk	21,5±19,1	90,5±13,2	<0,001
hs-CRP, mg/dl	1,15±2,32	0,35±0,30	0,165
PTH, pg/dl	235±194	37±16	0,001
Ferritin, mg/dl	270±488	31±14	0,050
B12 vitamini, pg/ml	438±301	301±124	0,091
Folik asit, ng/ml	14,6±6,4	10,3±3,2	0,014

Ancak KBY'li çocukların oluşturduğu hasta grubunda ölçülen serum Kalsiyum ortalama değeri (8,3±1,6 mEq/L), kontrol grubundan (9,8±0,3 mEq/L) anlamlı düşük bulunurken (P=0,001), fosfor düzeyi (sırasıyla, 5,9±2,2 mEq/L ve 4,8±0,5 mEq/L, P=0,027) ve alkalin fosfataz düzeyi (sırasıyla, 167±61 U/L ve 217±49 U/L, P=0,014) KBY'li çocuklarda kontrol grubundan anlamlı yüksek bulundu.

KBY li grupta ölçülen serum Total kolesterol ve trigliserid düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunmakla birlikte iki grup arasındaki farklılık sadece trigliserid için anlamlı düzeye ulaştı (Tablo 9).

KBY'li grupla kontrol grubu arasında serum HDL-Kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı (P>0.05) (**Tablo 9**).

Kronik böbrek yetmezlikli hastalar ve kontrol grubu hastaların tam kan sayımı sonuçları karşılaştırıldığında; KBY grubunda ortalama Hemoglobin ve hematokrit düzeyi kontrol grubundan anlamlı düşük, ortalama eritrosit hacmi ise farksız bulundu (P=0,001).

KBY li grupta arteriyel kan gazı örneğinde pH ve bikarbonat değerleri kontrol grubundan anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$) **Tablo 10.**

Tablo 9. Kronik böbrek yetersizliği (KBY) bulunan çocuklar ile kontrol grubu serum biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması (ortalama±standart sapma)

	KBY grubu (n=25)	Kontrol grubu (n=26)	P
Albümin, g/dl	3,3±1,0	4,1±0,2	0,003
Üre, mg/dl	148±52	22±5	<0,001
Kreatinin, mg/dl	4,34±2,42	0,45±0,05	<0,001
Ürik asit, mg/dl	5,3±2,1	2,9±0,6	0,001
Kalsiyum, mEq/L	8,3±1,6	9,8±0,3	0,001
Fosfor, mEq/L	5,9±2,2	4,8±0,5	0,027
Alkalen fosfataz, U/L	167±61	217±49	0,014
Total kolesterol, mg/dl	183±80	149±16	0,094
Trigliserid, mg/dl	160±89	88±65	0,011
HDL-K, mg/dl	51±21	50±9	0,902
LDL-K, mg/dl	113±72	80±16	0,092

KBY: Kronik böbrek yetersizliği, HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol, LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubu tam kan sayımı sonuçları ile kan gazı değerlerinin karşılaştırılması (ortalama±standart sapma)

	KBY grubu (n=25)	Kontrol grubu (n=26)	P
Hemoglobin, g/dl	9,52±2,67	12,10±1,35	0,001
Hematokrit, %	28,5±7,9	36,5±3,7	0,001
OEH, fl	79,6±3,6	75,3±10,1	0,112
Kan pH	7,32±0,14	7,43±0,05	0,025
HCO ₃ , mmol/L	18,7±6,5	26,3±3,2	0,012

KBY: Kronik böbrek yetersizliği, OEH: Ortalama eritrosit hacmi

Hasta grubunda hastalık süresi ile fetuin A arasındaki pozitif korelasyon saptandı (p=0.010). Aynı şekilde serum FBF-23 ile trigliserid değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (p=0.024).

5.TARTIŞMA

Yapılan çalışmalar, kronik böbrek yetmezlikli diyaliz hastalarında ve böbrek nakli sonrasındaki ölümlerin çoğundan kardiyovasküler hastalıkların sorumlu olduğunu göstermektedir. Genel nüfusla karşılaştırıldığında son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda kardiyovasküler hastalık nedeniyle ölüm oranı belirgin şekilde artmıştır ve USRDS(US Renal Data System) verilerine göre bu risk genç hastalarda en yüksek düzeydedir(1,14). Çocukluk çağı başlangıçlı son dönem böbrek yetmezliği olan 283 Alman hastanın incelendiği bir çalışmada, bu hastalardaki toplam mortalitenin %50'sinden kardiyovasküler ve serebrovasküler nedenlerin sorumlu olduğu görülmüştür(82).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda kardiyovasküler risk faktörleri olarak bilinen hipertansiyon, dislipidemi, diyabetin yanısıra; plazma homosistein düzeyi, asimetrik dimetil arjinin (ADMA), yüksek sensitif C-reaktif protein (Hs-CRP) düzeyleri, karotis intima media kalınlığı (KİMK) gibi yeni tanımlanan bazı faktörlerin de KBY olan hastalarda ateroskleroz gelişimine katkıda bulunduğu ve kardiyovasküler mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (4, 5).

Son yıllarda diyaliz hastalarında mortalitenin yeni belirteçlerinden biri olarak fosfatürik etkili bir hormon olan Fibroblast büyüme faktörü (FGF)-23 ün üzerinde durulmaktadır (7). FGF-23 hiperfosfatemiyeye cevap olarak salgılanır, böbreklerden fosfor atılımını artırır, 1,25 dihidroksivitamin D sentezini ve parathormon salgılanmasını baskılar. FGF-23 kronik böbrek hastalığı erken evrelerinde normofosfatemiyi sağlayarak vasküler kalsifikasyonun önlenmesine katkıda bulunur. Diyaliz hastalarında fosfor ilişkili vasküler toksisitenin bir belirticidir. Vasküler kalsifikasyon, lokal veya sistemik olarak inhibitörler ve aktivatörleri tarafından düzenlenen aktif bir süreçtir. Fetuin A, bir glikoprotein olup vasküler kalsifikasyonun potent inhibitörüdür.(6,127) Hem dolaşım da sistemik hem de damar duvarında lokal olarak Ca-PO₄ apatit çöküntüsü oluşmasını engellediği gösterilmiştir(6).

KBY hastalarında aterosklerozda hipertansiyon önemli bir etiyolojik nedendir. Böbrek hasarı sonucunda, vücutta sodyum miktarının ve buna bağlı olarak da plazma hacminin artmasına, renin angiotensin aksının ve sempatik sinir sisteminin aşırı

duyarlılığına, dolaşımda bulunan endojen vazoaaktif maddelerin birikimine bağlı olarak hipertansiyon gelişmektedir. Hipertansiyon, böbrek hasarını daha da artırarak bir kısır döngünün oluşmasına yol açmaktadır (181). Kan basıncı değerlerinin KBY olan hastalarda sağlıklı kişilere göre yüksek olduğu bilinmektedir. Bunda renal faktörlerin yanı sıra KBY nedeniyle gelişen kardiyak bozuklukların da etkili olabileceği düşünülmektedir (181,182). Bu çalışmada kan basıncı değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında KBY li grupta kan basıncı değerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yükseklik bulunmuştur. Bu durum KBY gruplarında antihipertansif tedavi ile kan basıncı kontrolünün kısmen sağlandığını göstermektedir. Bu sonuç kan basıncının kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde ve mortalitede daha etkin olması (183) nedeniyle önemlidir.

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda aneminin primer sebebi eritropoetin eksikliğidir (39). Glomerüler filtrasyon hızının $35 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ 'nin altına inmesi ile eritropoetin üretiminde yetersizlik ortaya çıkmaktadır. Erişkin KBY olan hastalarda anemi artmış kardiyak debiye neden olur ve SVH, sol ventrikül dilatasyonu ve konjestif kalp yetmezliği için risk faktörüdür (38,66). Klinik uygulamada GFR $60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ altında olan hastalarda aneminin araştırılması ve evre-5 KBY'li çocuk ve erişkinde hemoglobinin $11-12 \text{ g/dl}$ arasında tutulması tavsiye edilmektedir (39). Amerika ulusal veri bankasının kayıtlarına göre evre-5 KBY'li tüm çocuklarda (0-19 yaş) kronik diyalizin başlangıcında ortalama hemoglobin değeri $9,1 \text{ gr/dl}$ ' dir (39). Yapmış olduğumuz çalışmada KBY ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ortalama hemoglobin değerinin KBY grubunda düşük olduğu görüldü bu durum literatür bilgisi ile uyumlu görünümündedir. Amerika Pediatrik Renal Transplantasyon Çalışma Grubu, evre-5 KBY'li çocuklarda aneminin artmış mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (67). Bu çalışmada 0-17 yaş arası 1942 pediatrik hastanın %67'sinde anemi tespit edilmiş ve aneminin mortaliteyi %52 artırdığı gösterilmiştir. Anemili hastalarda majör ölüm sebebi kardiyopulmoner hastalıktır ve bu da ölümlerin %22'sinden sorumludur. Sonuç olarak KBY'li çocuklarda da anemi tedavisinin en uygun şekilde yapılması önerilmektedir.

Kronik böbrek yetmezliği ve diyaliz hastalarında hiperlipidemi ile ilgili ilk bulgu genellikle hipertrigliseridemidir(68). Bununla birlikte çocuk ve genç erişkinlerde yapılan çalışmalarda total kolesterol, HDL kolesterol (HDL-K), LDL-K ve trigliserid değerlerindeki anormalliklerin erken aterosklerotik lezyon için risk faktörü olduğu

gösterilmiştir (69,70). Chavers ve arkadaşlarının (71) yaptığı bir çalışmada organ nakli öncesi 54 çocuk hastadan 29'unda (%54) trigliserid seviyeleri 200 mg/dl'den yüksek bulunmuştur. Yapmış olduğumuz çalışmada KBY li grup ve kontrol grubunda ölçülen Total kolesterol, Trigliserid, HDL-K,LDL-K düzeyleri gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı. Klinik uygulamada evre-5 KBY olan adolesanlar da dislipideminin araştırılması ve tedavi edilmesi tavsiye edilmektedir (23).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda sekonder hiperparatiroidizme sıklıkla rastlanılmaktadır. Paratiroid hormon tüm dokularda intraselüler kalsiyum içeriğini artırır ve hücrelerden kalsiyum atılımını sağlayan mekanizmalar bozulur (30,80). Mitsnefes ve arkadaşları (79), prediyaliz ve SDBY hastalarında yaptıkları çalışmada anormal kalsiyum fosfor metabolizmasının artmış KİMK ve vasküler disfonksiyonla korele olduğunu bildirmişlerdir. Yapmış olduğumuz çalışmada KBY li grup ve kontrol grubunda ölçülen PTH, Kalsiyum, Fosfor düzeyleri arasından PTH değeri kontrol grubuna kıyasla yüksek olarak ölçüldü. Kalsiyum değeri ölçümler sonucunda KBY li grupta düşük olarak tespit edildi. Bu iki değer de istatistiksel olarak anlamlıydı ve literatür ile uyumluydu. Sonuç olarak KBY olan hastalarda sekonder hiperparatiroidizm kardiyovasküler mortalite ve morbidite için önemli bir risk faktörüdür (81).

Yükselmiş serum CRP sistemik inflamasyonun bir belirteci olup, KBY olan hastalarda kardiyak morbidite ve kardiyak ölümlerin güçlü bir göstergesidir (84,85). CRP ölçümü için kullanılan mevcut yöntemlerin saptama sınırı 3-5 mg/L iken yeni geliştirilen yüksek duyarlılık CRP (hs-CRP) ölçüm yöntemleri 0,007 mg/L'ye kadar CRP düzeylerini saptayabilme olanağı sağlamaktadır. Böylece kronik, hafif inflamasyon varlığının tespiti mümkün olmaktadır (83). Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklardan ilk elde edilen bilgilere göre yaklaşık %40'ında CRP seviyesi 1 mg/L'nin (ortalama 4 mg/L) üzerindedir. Ve bu değer erişkin KVS hastalığı için orta derecede risk faktörüne eşdeğerdedir (84). Çalışmamızda KBY li grupta ölçülen hs-CRP düzeyi yüksek olmasına rağmen kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunamamıştır.

Albüminin antioksidan özelliği nedeniyle ve düşük albümin düzeyi olanların artmış oksidatif stres nedeniyle ateroskleroza yatkınlığı fazladır. İnflamasyon

varlığında serum albümin düzeyi belirgin şekilde baskılanmaktadır. Bu da artmış inflamasyon bulguları taşıyan hastaların daha düşük serum albümin düzeyine sahip olacağını düşündürmektedir. Serum albümin düzeyi özellikle SDBY hastalarında sağ kalımın önemli bir göstergesidir (86).yapmış olduğumuz çalışmada albümin değeri KBY li grup ta düşük olarak tespit edildi istatistiksel olarak anlamlı idi.

Aterosklerozun klinik belirti ve bulgularının saptanabilmesi için Karotid arter intima media kalınlığı orta ya da ileri evre olmaları gerekmektedir. Erken evrelerde aterosklerotik lezyonlar arter duvarındaki eş zamanlı dilatasyon sonucu lümen çapını azaltmadan ilerleyebilmektedir(93,94). Ateroskleroz çocukluk çağından başlayarak sessiz bir ilerleme gösterir, orta ve ileri yaşlarda klinik bulgu vermektedir (96). Çocukluk ve adolesan döneminde risk faktörlerinin bulunması bu ilerlemeyi hızlandırır. Bu nedenle erken aterosklerotik değişikliklerin gösterilmesi risk faktörlerinin azaltılabilmesi için çok önemlidir. Bu erken değişiklikler KİMK'nın artması ve arterlerin vazodilatatör fonksiyonlarının bozulmasıdır (97). Oh ve arkadaşları (82), çocukluk çağında tanı alan 39 SDBY hastasında KİMK'nın kontrollere göre artmış olduğunu ve kümülatif kalsiyum düzeyi ve diyaliz süresinin KİMK için bağımsız bir gösterge olduğunu bildirmiştir. Mitsnefes ve arkadaşları (107), transplantasyon yapılan 31 hastada KİMK'nın kontrol grubuna göre artmış olduğunu ve yüksek sistolik k56n basıncı ile KİMK'nın ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Yine ülkemizden yapılan bir çalışmada Saygılı ve arkadaşları (105), SDBY olan çocuklarda KİMK'nın sağlıklı kontrollere göre artmış olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ise KBY li grup ta hem sağ hem de sol taraf KİMK nın kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu tespit edildi istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Vasküler kalsifikasyon özellikle son dönem böbrek yetmezlikli (SDBY) hastalarda kardiyovasküler hastalığın mortalitesi ile yüksek oranda ilişkilidir(2). Fetuin A insan serumunda bulunan kalsifikasyonun majör inhibitörüdür. Kalsiyum ve fosfat içeren solüsyonlarda, apatit kristal formasyonunun potent inhibitörüdür. Hemodiyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada, serum fetuin A düzeyi ile bilgisayarlı tomografi (BT) ile ölçülen koroner kalsifikasyon skoru arasında ters ilişki olduğu saptanmıştır(128). Diyaliz hastalarında serum fetuin A düzeyleri düşük saptanmış olup, apatit kristal biçimlenmesini inhibe edici etkisi daha azdır ve bunun fetuin A' nın ortama eklenmesiyle geri çevrildiği gösterilmiştir(128). Fetuin gen ablasyonunun yapıldığı farelerde doğuştan kalsifikasyona yatkınlık oluşmakta ve bunlar da böbrek,

testisler, deri, kalp ve damarlarda ölümcül kalsifikasyonlar oluşmaktadır (153). Yapmış olduğumuz çalışmada KBY grubu ile kontrol grubunun Fetuin-A düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olup beraberinde KBY li hastalarda hastalık süresi ile fetuin A arasındaki korelasyona bakıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif koreleasyon bulunmuştur.

Son yıllarda fosfor dengesini PTH ve D vitamininden bağımsız olarak kontrol eden dolaşımda bulunan fosfatonin olarak adlandırılan bazı maddeler bulunmuştur, bunlar: Fibroblast büyüme faktörü (FGF-23), matriks ekstrasellüler fosfoglikoprotein (MEPE), FRP-4 (fizzled related protein-4) ve FGF-7'dir (119). Ancak bunların arasından fosfor metabolizmasının ana regülatörü olan FGF-23'tür. FGF-23 fosfatürik etkili ve kemik ilişkili bir peptittir. 1 α hidroksilaz aktivitesini artırarak aktive vitamin D düzeyini azaltır(138). FGF- 23 eksik farelerde hiperfosfatemi ve aşırı vasküler kalsifikasyon gözlenir. FGF-23 ve 1 α hidroksilaz eksik farelerde bu etki gözlenmez(139). Hiperfosfatemi FGF-23 düzeylerinin artırır, diyaliz hastalarında da FGF-23 düzeyleri artmış bulunmuştur (166). Çalışmalarda kronik böbrek hastalığının erken evrelerinde henüz hiperfosfatemi oluşmadan bile FGF-23 düzeylerinin yükselmeye başladığı gösterilmiştir (165). FGF-23 ün renal klirensi de olması nedeniyle KBH da böbreklerden atılamayarak birikmesi düzeyinin yükselmesinin bir nedenidir Evre 4-5 KBH hastalarında FGF-23 düzeyi evre 1-2 KBH hastalarına göre daha yüksek saptanmıştır (175). 2008 yılında yayınlanan bir çalışmada yüksek FGF-23 düzeyleri hemodiyaliz hastalarında mortalite ile ilişkili bulunmuştur (176). Çalışmamızda KBY grubu ile kontrol grubunun FGF-23 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup literatürler ile uyumlu idi. Kronik böbrek yetmezliği bulunan çocuk hastalarda serum fetuin A düzeyi ve FGF-23 düzeylerinin hastalık süresi ve şiddeti ile ilişkisini araştırarak daha fazla sayıda hasta içeren ilave çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

1. Her iki grup karşılaştırıldığında; yaş, cinsiyet, boy, kilo değerleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).
2. Sistolik KB, Diyastolik KB, Sağ ve Sol İMK ölçüm değerleri bakımından KBY'li çocuk hasta grubu ile kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı ($p<0,05$).
3. Glomerüler filtrasyon hızları (GFR) bakımından hasta grubu ile kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$).
4. Yüksek duyarlı C-reaktif protein (hs-CRP) düzeyleri iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($P>0,05$).
5. Her iki gruba bakıldığında Parathormon (PTH) düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır $P<0,001$.
6. Ferritin, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri açısından KBY grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmadı ($p>0,05$).
7. Gruplar arası serum biyokimyasal değerleri karşılaştırıldığında KBY'li grupla kontrol grubu arasında ortalama serum Albümin, üre, kreatinin, ürik asit ve kalsiyum değerleri farkları istatistiksel olarak anlamlı idi ($P<0,05$).
8. Her iki grupta ölçülen serum Fosfor, Alkalen fosfataz, Total kolesterol, Trigliserid, HDL-K, LDL-K düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmadı ($p>0,05$).
9. Kronik böbrek yetmezlikli hastalar ve kontrol grubu hastaların tam kan sayımı sonuçları karşılaştırıldığında gruplar arası hemoglobin ve hematokrit düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($P=0,001$).
10. Hasta grubunda hastalık süresi ile fetuin A arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulundu ($p=0,010$).
11. Hasta grubunda FBF-23 ile trigliserid değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon bulundu ($p=0,024$).
12. Çalışmamızda KBY grubu ile kontrol grubunun FBF-23 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,043$).
13. KBY grubu ile kontrol grubunun Fetuin-A düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

14.KBY grubu ve kontrol gruplarının, sağ ve sol karotis arter intima media kalınlıkları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p<0.001$).

KAYNAKLAR

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:112–119.
2. Giachelli CM. Vascular Calcification Mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2959–2964.
3. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62:245–252.
4. Horl W. Atherosclerosis and uremia: Significance of non-traditional risk factors. *Wien Klin Wochenschr.* 2003; 115: 220-234.
5. Mitsnefes M, Ho PL, McEnery PT. Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children: A Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 2618–2622
6. Gutierrez, O.M., Mannstadt, M., Isakova, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*, 2008;359:584–592.
7. Larsson, T.E. The role of FGF–23 in CKD-MBD and cardiovascular disease: friend or foe? *Nephrol Dial Transplant*, 2010 ;25: 1376–1381.
8. Tisher CC. Structure and functions of the kidneys. In: Goldman L, Ausiello DA, Arend W eds. *Cecil Textbook of medicine*, 23rd edn. Saunders, Philadelphia 2007: 813–820.
9. Erek E, Süleymanlar G. Böbreğin Yapısı ve Fonksiyonları. İlçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları.2. baskı. Ankara: Günes Kitabevi, 2003:1211- 1228.
10. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:266-272.
11. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K ve TND Registry grubu, Türk Nefroloji Derneği Kayıt sistemi Raporları, 1992–2007. İnternet adresi: <http://www.tsn.org.tr/registry>
12. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089–2100.

13. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003; 111: 1416–1421.
14. US Renal Data System. USRDS 2007 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. Erişim: <http://www.usrds.org>
15. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K, Altıparmak MR, Seyahi N. Türkiye'de Nefroloji-diyaliz ve transplantasyon. Registry 2006; İstanbul.
16. Şirin A, Emre S, Alpay H, Nayır A, Bilge I, Tanman F. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol* 1995; 9:549–552.
17. Vogt BA, Avner ED. Renal Failure. In Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia, Saunders; 2004, p.1771–1773.
18. Anarat A. Kronik böbrek hastalığı ve takibi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2008, 4:132–143.
19. Chan JCM, Williams DM, Roth KS. Kidney failure in infants and children. *Pediatrics Rev* 2002; 23:47–59.
20. Rees L, Shaw V. Nutrition in children with CRF and on dialysis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1689-1702.
21. Rigden SPA. The management of chronic and end stage renal failure in children. In. Webb N, Postletwaite R eds. *Clinical Paediatric Nephrology*. 3rd ed. Oxford University Pres; 2003, p.427–445.
22. National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to know? Special report from the National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(Suppl 3):1–121.
23. Mitsnefes MM. Cardiovascular complications of pediatric chronic kidney disease. *Pediatric Nephrol* 2008; 23:27-39.
24. Parekh RS, Carrol CE, Wolfe RA, Port FK. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr* 2002; 141:191–197.
25. Türkiye 2005 yılı Ulusal Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi Raporu. http://www.tsn.org.tr/registry/Registry_2005_Tr_Eng.pdf.

26. Tomson CRV. Cardiovascular disease in chronic renal failure. In: Comprehensive Clinical Nephrology. Johnson RJ, Feehally J (Eds). Mosby, Philadelphia 2003, pp 887–904.
27. London GM, Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia: pathogenesis. *Adv Ren Replace* 1997;4:194–211.
28. Semizel E, Çil E. kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda kardiyak tutulum. *Güncel Pediatri* 2004;2:32–38.
29. Fuster V, Fallon JT, Badimon JJ, Nemerson Y. The unstable atherosclerotic plaque: clinical significance and therapeutic intervention. *Thromb Haemost* 1997;78:247–255
30. Swynghedauw B. Molecular mechanism of myocardial remodeling. *Physiol Rev* 1999;79:215–262.
31. Guerin AP, Adda H, London GM, Marchais SJ. Cardiovascular disease in renal failure. *Minerva Urol Nephrol* 2004;56:279–288.
32. Milliner DS, Morgenstern BZ, Murphy M, Gonyea J, Sterioff S. Lipid levels following renal transplantation in pediatric recipients. *Transplant Proc* 1994;26:112–114.
33. London GM. Cardiovascular calcifications in uremic patients: clinical impact on cardiovascular function. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:305–309.
34. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1731–1740.
35. Kere PG, Guerin AP. Arterial calcification and stiffness in chronic kidney disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34:683–687.
36. Civilibal M, Çalışkan S, Adaletli I, et al. Coronary artery calcifications in children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1426–1433.
37. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342:1478–1483.
38. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995;47:186–192.

39. Chavers BM, Herzog CA. The spectrum of cardiovascular disease in children with predialysis chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004;11:319–327.
40. Brenner RM, Wrone EM. The epidemic of cardiovascular disease in end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999;8:365–369.
41. Groothoff JW. Long-term outcomes of children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2005;20:849–853.
42. Mitsnefes MM, Kimball TR, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, Daniels SR. Left ventricular mass and systolic performance in pediatric patients with chronic renal failure. *Circulation* 2003;107:864–868.
43. Mitsnefes MM, Daniels SR, Schwartz SM, et al. Changes in left ventricular mass in children and adolescents during chronic dialysis. *Pediatr Nephrol* 2001;16:318–323.
44. Johnstone LM, Jones CL, Grigg LE, et al. Left ventricular abnormalities in children, adolescents and young adults with renal disease. *Kidney Int* 1996;50:998–1006.
45. Litwin M, Grenda R, Prokurat S, et al. Patient survival and causes of death on hemodialysis and peritoneal dialysis-single-center study. *Pediatr Nephrol* 2001;16:996–1001.
46. Ulinski T, Genty J, Viau C, Tillous-Borde I, Descheous E. Reduction of left ventricular hypertrophy in children undergoing hemodialysis. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1171–1178.
47. Mitsnefes MM, Barletta GM, Dresner IG, et al. Severe cardiac hypertrophy and long-term dialysis: the Midwest Pediatric Nephrology Consortium study. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1167–1170.
48. Mitsnefes MM, Daniels SR, Schwartz SA, et al. Severe left ventricular hypertrophy in pediatric dialysis: prevalence and predictors. *Pediatr Nephrol* 2000;14:898–902.
49. Matteucci MC, Wuhl E, Picca S, et al. Left ventricular geometry in children with mild to moderate chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:218–226.
50. Mitsnefes MM, Kimball TR, Kartal J, et al. Progression of left ventricular hypertrophy in children with early chronic kidney disease: 2-year follow-up study. *J Pediatr* 2006;149:671–675.

- 51.El-Husseini AA, Sheashaa HA, Hassan NA, et al. Echocardiographic changes and risk factors for left ventricular hypertrophy in children and adolescents after renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2004;8:249–254.
- 52.Levin A, Djurdjev O, Thompson C, et al. Canadian randomized trial of hemoglobin maintenance to prevent or delay left ventricular mass growth in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2005;46:799–811.
- 53.Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, et al. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2000;58:1325–1335.
- 54.Paoletti E, Cassottana P, Bellino D, et al. Left ventricular geometry and adverse cardiovascular events in chronic hemodialysis patients on prolonged therapy with ACE inhibitors. *Am J Kidney Dis* 2002;40:728–736.
- 55.Roger SD, McMahon LP, Clarkson A, et al. Effects of early and late intervention with epoetin alpha on left ventricular mass among patients with chronic kidney disease (stage 3 or 4): results of a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:148–156.
- 56.Morris KP, Skinner JR, Hunter S, Couldthard MG. Cardiovascular abnormalities in end stage renal failure: the effect of anemia or uraemia? *Arch Dis Child* 1994;71:119–122.
- 57.London GM, De Vernejoul MC, Fabiani F, et al. Secondary hyperparathyroidism and cardiac hypertrophy in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1987;32:900–907.
- 58.Rostand SG, Drucke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;56:383–392.
- 59.Zoccali C, Bode-Böger S, Mallamaci F, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patints with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001;358:2113–2117.
- 60.Palcoux JB, Palcoux MC, Jonuan JP, Gourgand JM, Cassagnes J, Malpuech G. Echocardiographic patterns in infants and children with chronic renal failure. *J Pediatr Nephrol* 1982;3:311–314.
- 61.Goren A, Glaser J, Drukker A. Diastolic function in children and adolescents on dialysis and after kidney transplantation: an echocardiographic assessment. *Pediatr Nephrol* 1993;7:725–728.

62. Mitsnefes MM, Kimball TR, Border WL, et al. Impaired left ventricular diastolic function in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 2004;65:1461–1466.
63. Mitsnefes MM, Kimball TR, Border WL, et al. Abnormal cardiac function in children after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004;43:721–726.
64. Mitsnefes MM, Ho P-L, McEnery PT. Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2618–2622.
65. Wingen AM, Fabian-Bach C, Schaefer F, Mehls O. Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children: European study group of nutritional treatment of chronic renal failure in childhood. *Lancet* 1997;349:1117–1123.
66. Levin A, Thompson CR, Ethier J, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: Impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999;34:125–134.
67. Warady BA, Ho M. Morbidity and mortality in children with anemia at initiation of dialysis. *Pediatr Nephrol* 2003;18:1055–1062.
68. Değer SM, Reis KA. Hiperlipidemi ve Renal Hastalıklar. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 2006;15:181–185.
69. Zieske AW, Malcom GR, Strong JP. Natural history and risk factors of atherosclerosis children and youth: The PDAY study. *Pediatr Pathol Mol Med* 2002;21:213–237.
70. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998;338:1650–1656.
71. Chavers BM, Hardstedt M, Gillingham KJ: Hyperlipidemia in pediatric kidney transplant recipients treated with cyclosporine. *Pediatr Nephrol* 2003;18:565–569.
72. Querfeld U, Lang M, Friedrich JB, et al. Lipoprotein (a) serum levels and apolipoprotein (a) phenotypes in children with chronic renal disease. *Pediatr Res* 1993;34:772–776.
73. Berger M, James GP, Davis ER, et al. Hyperlipidemia in uremic children: Response to peritoneal dialysis and hemodialysis. *Clin Nephrol* 1978;9:19–24.

74. Bakkaloğlu SA. Homosistein ve Kronik Böbrek Yetmezliği. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi. 2002;2:68–73.
75. Bostom AG, Shemin D, Verhoef P, et al. Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients. A prospective study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:2554–2558.
76. Moustapha A, Naso A, Nahlawi M, et al. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. Circulation 1998;97:138–141.
77. Lilien M, Duran M, Hoeck KV, Poll-The BT, Schroder C. Hyperhomocysteinemia in children with renal disease. Nephrol Dial Transplant 1999;14:366–368.
78. Litwin M, Abuauba M, Wawer ZT, Grenda R, Kuryt T, Pietraszek E. Folate, vitamin B12 and sulfur aminoacid levels in patients with renal failure. Pediatr Nephrol 2001;16:127–132.
79. Mitsniefes MM, Kimball TR, Kartal J, et al. Cardiac and vascular adaptation in pediatric patients with chronic kidney disease: role of calcium-phosphorus metabolism. J Am Soc Nephrol 2005;16:2796–2803.
80. Massry S, Smogorzewski M. Mechanisms through which parathyroid hormone mediates its deleterious effects on organ function in uremia. Semin in Nephrol 1994;14:219–231.
81. Flynn JT. Cardiovascular disease in children with chronic renal failure. Growth Hormone&IGF Research 2006; 16: 84–90.
82. Oh J, Wunsch R, Turzer M, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. Circulation 2002;106:100–110.
83. Altekin E, Önvural B. Kardiyovasküler Hastalıklarda Bir Risk Faktörü Olarak C-Reaktif Proteinden Yararlanım. T Klin J Med Sci 2004;24:57–61.
84. Pecoits-Filho R, Sylvestre LC, Stenvinkel P. Chronic kidney disease and inflammation in pediatric patients: from bench to playground. Pediatr Nephrol 2005;20:714–720.
85. Sylvestre LC, Fonseca KP, Stinghen AE, Pereira AM, Meneses RP, Pecoits-Filho R. The malnutrition and inflammation axis in pediatric patients with chronic kidney disease. Pediatr Nephrol 2007;22:864–873.

86. Demir M, Tonbul HZ. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz (MİA Sendromu). Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2005;14:160–165.
87. Shishido S, Sato H, Asanuma H, Shindo M, et al. Unexpectedly high prevalence of pretransplant abnormal glucose tolerance in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2006;10:67–73.
88. Lai HL, Kartal J, Mitsnefes M. Hyperinsulinemia in pediatric patients with chronic kidney disease: the role of tumor necrosis factor-alpha. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1751–1756.
89. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:77–80.
90. Shinohara K, Shoji T, Emoto M, et al. Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1894–1900.
91. Fine RN, Whyte DA, Bodystun II. Conservative management of chronic renal insufficiency. In: Avner ED, Harmon WE, Niaduet P (eds). *Pediatric Nephrology*. 5th edition. Philadelphia USA Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 1296–1298.
92. Koçak G, Atalay S, Bakkaloglu S, Ekim M, Tutar HE, Imamoglu A. QT/corrected QT (QTc) intervals and QT/QTc dispersions in children with chronic renal failure. *Int J Cardiol* 1999;70:63–67.
93. Poredos P. Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis. *Vasc Med* 2004;9:46–54.
94. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399–1406.
95. Kronmal RA, Smith VE, O'Leary DH, Polak JF, Gardin JM, Manolio TA. Carotid artery measures are strongly associated with left ventricular mass in older adults (a report from the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1996;77:628–633.
96. Swan L, Gatzoulis MA. Early atherosclerosis. what does it mean? *Eur Heart J* 2002;23:1317–1319.
97. Fathi R, Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them. *Am Heart J* 2001;141:694–703.

98. Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis? *Curr Opin Cardiol* 2002;17:526–530.
99. Kingwell BA. Wall changes induced by blood pressure and antihypertensive drugs in large arteries. Touboul PJ, Hennerici M, editors. *Intima-Media Thickness, Drugs and Stroke*. 1st edition. 2002; 19–24.
100. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996;50:600–608.
101. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. Creed Investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients. *J Hypertens* 2000;18:1207–1213.
102. Rabago Rodriguez R, Gomez-Diaz RA, Tanus Haj J, et al. Carotid intima-media thickness in pediatric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30:2599–2602.
103. Giannini C, de Giorgis T, Scarinci A, et al. Obese related effects of inflammatory markers and insulin resistance on increased carotid intima media thickness in pre-pubertal children. *Atherosclerosis* 2008;197:448–561.
104. Lande MB, Carson NL, Roy J, Meagher CC. Effects of childhood primary hypertension on carotid intima media thickness: a matched controlled study. *Hypertension* 2006;48:40–44.
105. Saygili A, Barutcu O, Cengiz N, et al. Carotid intima media thickness and left ventricular changes in children with end-stage renal disease. *Transplant Proc* 2002;34:2073–2075.
106. Poyrazoğlu HM, Düşünsel R, Yıkılmaz A, et al. Carotid artery thickness in children and young adults with end stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2007;22:109–116.
107. Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Med* 2005; 118:1094–1101.
108. Chen TC, Castillo L, Korycka-Dahl M, DeLuca HF. Role of vitamin D metabolites in phosphate transport of rat intestine. *J Nutr* 1974;104:1056–1060.
109. Tenenhouse, H.S. Regulation of phosphorus homeostasis by the type iia na/phosphate cotransporter. *Annu Rev Nutr* 2005; 25:97–214.

110. Mensenkamp AR, Hoenderop JG, Bidels RJ, "TRPV5, the gateway to Ca²⁺ homeostasis". *Handb Exp Pharmacol* 2007;179:207–220.
111. Trang HM, Cole D, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (4), 854–858.
112. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71 (1), 31–38.
113. Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, et al. Vitamin D affects survival independently of vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1128–1135.
114. Henley C, Colloton M, Cattley RC, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 but not cinacalcet HCl (Sensipar/Mimpara) treatment mediates aortic calcification in a rat model of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1370–1377.
115. Tanaka S. Signaling axis in osteoclast biology and therapeutic targeting in the RANKL/RANK/OPG system. *Am J Nephrol* 2007; 27 (5):466–478.
116. Stubbs J, Liu S, Quarles LD. Role of fibroblast growth factor 23 in phosphate homeostasis and pathogenesis of disordered mineral metabolism in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2007; 20:302–308.
117. Slatopolsky E, Martin K, Hruska K. Parathyroid hormone metabolism and its potential as a uremic toxin. *Am J Physiol* 1980; 239:1–12.
118. Almaden Y, Hernandez A, Torregrosa V, et al. High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue in vitro. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1845–1852.
119. Amatschek, S, Haller, M, Oberbauer R. Renal phosphate handling in human - what can we learn from hereditary hypophosphataemias? *Eur J Clin Invest* 2010; 40:552–560.
120. Farzaneh-Far A, Shanahan CM. Biology of Vascular Calcification in Renal Disease. *NephronExp Nephrol* 2005;101:134–138.
121. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1014–1021.

122. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62:245–252.
123. Yang H, Curinga G, Giachelli CM. Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization in vitro. *Kidney Int* 2004; 66:2293–2299.
124. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, et al. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2857–2867.
125. Moe SM, Duan D, Doehle BP, O'Neill KD, Chen NX. Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. *Kidney Int* 2003; 63:1003–1011.
126. Luo G, Ducky P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, Karsenty G. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997; 386:78–81.
127. Farzaneh-Far A, Proudfoot D, Weissberg PL, Shanahan CM. Matrix gla protein is regulated by a mechanism functionally related to the calcium-sensing receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 277:736–740.
128. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: A cross-sectional study. *Lancet* 2003; 361:827–833.
129. Lomashvili KA, Cobbs S, Hennigar RA, et al. Phosphate-induced Vascular calcification: role of pyrophosphate and osteopontin. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1392–1401.
130. Rutsch F, Ruf N, Vaingankar S, et al. Mutations in ENPP1 are associated with 'idiopathic' infantile arterial calcification. *Nat Genet* 2003; 34:379–381.
131. Giachelli CM, Steitz S. Osteopontin: A versatile regulator of inflammation and biomineralization. *Matrix Biol.* 2000; 19:615–622.
132. Ohri R, Tung E, Rajachar R, Giachelli CM. Mitigation of ectopic calcification in Osteopontin deficient mice by exogenous osteopontin. *Calcif Tissue Int* 2005; 76:307–315.

133. Liu S, Guo R, Simpson LG, Xiao ZS, Burnham CE, Quarles LD. Regulation of fibroblastic growth factor 23 expression but not degradation by PHEX. *J Biol Chem* 2003; 278:37419–37426.
134. Shimada T, Muto T, Urakawa I, et al. Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo. *Endocrinology*, 2002; 143:3179–3182.
135. **White KE**, Evans WE, *O’Riordan JLH*, M.C. Speer MJ, Econs B, Lorenz-Depiereux M, Grabowski T. Meitinger T. and T. M. Strom. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nature Genetics*, 2000; 26:345–348.
136. Shimada T, Mizutani S, Muto T, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6500–6505.
137. Feng JQ, Ward LM, Liu S, et al. Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat Genet*, 2006; 38:1310–1315.
138. Berndt T, Schiavi S, Kumar R. ‘Phosphatonins’ and the regulation of phosphorus homeostasis. *Am.J. Physiol. Renal Physiol.* 2005; 289:1170–1182.
139. Razzaque MS, St-Arnaud R, Taguchi T, Lanske B. FGF-23, vitaminD and calcification: The unholy triad. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20:2032–2035.
140. Chen N.X, O’Neill K.D, Duan D, Moe S.M. Phosphorus and uremic serum up-regulate Osteopontin expression in vascular smooth muscle cells. *Kidney Int* 2002; 62:1724–1731.
141. Chen XN, O’Neill KD, Koczman JJ, et al. Role of bone morphogenic proteins (BMPs) in uremic serum induced Cbfa1 expression and mineralization in bovine vascular smooth muscle cells (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:691.
142. Proudfoot D, Davies JD, Skepper JN, et al. Acetylated low-density lipoprotein stimulates human vascular smooth muscle cell calcification by promoting osteoblastic differentiation and inhibiting phagocytosis. *Circulation* 2002; 106:3044–3050.

143. Kuz'niar J, Porazko T, Klinger M. Relationship Between Fetuin-A Concentration, Elevated Levels of Inflammatory Markers, and Arterial Wall Stiffness in End-Stage Kidney Disease *Journal of Renal Nutrition*, 2008; 18(1):83–86.
144. Bachmann J, Tepel M, Raidt H, et al. Hyperhomocysteinemia and the risk for vascular disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6(1):121–125.
145. Finkelstein JD. Homocysteine: a history in progress. *Nutrition Reviews* 2000; 58:193–204.
146. Obeid R, Kuhlmann MK, Köhler H, Herrmann W. Response of homocysteine, cystathionine, and methylmalonic acid to vitamin treatment in dialysis patients. *Clin Chem* 2005; 51(1):196–201.
147. Bucciatti G, Baragetti I, Bamonti F, et al. Plasma homocysteine levels and cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *J Nephrol* 2004; 17(3):405–410.
148. Mourad JJ, Pannier B, Blacher J, et al. Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension. *Kidney Int* 2001; 59:1834–1841.
149. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Arterial calcifications, Arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001; 38:938–942.
150. Reynolds JL, Skepper JN, McNair R, et al. Multifunctional roles for serum protein fetuin-A in inhibition of human Vascular smooth muscle cell calcification. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2920–2930.
151. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2208–2218.
152. Brown WM, Saunders NR, Mollgard K, Dziegielewska KM. Fetuin an old friend revisited. *Bioessays* 1992; 14:749–755.
153. Jahnen-Dechent W, Schinke T, Trindl A, et al. Cloning and targeted deletion of the mouse fetuin gene. *J Biol Chem* 1997; 272: 31496–31503.
154. Auberger P, Falquerho L, Contreres J.O, et al. Characterization of a natural inhibitor of the insulin receptor tyrosine kinase: cDNA cloning, purification, and anti-mitogenic activity. *Cell* 1989; 58:631–640.

155. Mori K, Emoto M, Yokoyama H, et al. Association of serum fetuin-A with insulin resistance in type 2 diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2006; 29:468.
156. Demetriou M, Binkert C, Sukhu B, et al. Fetuin/alpha2-HS glycoprotein is a transforming growth factor-beta type II receptor mimic and cytokine antagonist. *Journal of Biological Chemistry*, 1996; 271:12 755–12 761.
157. Szweras M, Liu D, Partridge E.A, et al. Alpha 2-HS glycoprotein/fetuin, a transforming growth factor-beta/bone morphogenetic protein antagonist, regulates postnatal bone growth and remodelling. *Journal of Biological Chemistry* 2002; 277:19 991–19 997.
158. Lebreton JP, Joisel F, Raoult JP, et al. Serum concentration of human alpha 2 HS glycoprotein during the inflammatory process: evidence that alpha 2 HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant. *J Clin Invest* 1979; 64:1118-1129.
159. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003; 61:827-833.
160. Schinke T, Amendt C, Trindl A, et al. The serum protein alpha2-HS glycoprotein/fetuin inhibits apatite formation in vitro and in mineralizing calvaria cells: a possible role in mineralization and calcium homeostasis. *Journal of Biological Chemistry* 1996; 271: 20 789–20 796.
161. Heiss A, DuChesne A, Denecke B, et al. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem* 2003; 278:13333- 13341.
162. Jersmann HP, Dransfield I, Hart SP. Fetuin/alpha2-HS glycoprotein enhances phagocytosis of apoptotic cells and macropinocytosis by human macrophages. *Clin Sci* 2003; 105:273-278.
163. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, et al. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int* 2005; 67:2295–2304.
164. Mori K, Emoto M, Araki T, et al. Association of serum Fetuin-A with carotid Arterial stiffness. *Clinical Endocrinology* 2007; 66:246-250.

165. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al. Fibroblast growth factor–23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2205–2215.
166. Imanishi Y, Inaba M, Nakatsuka K, et al. FGF–23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Kidney Int* 2004; 65:1943–1946.
167. Saito H, Maeda A, Ohtomo S, et al. Circulating FGF–23 is regulated by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and phosphorus in vivo. *J Biol Chem* 2005; 280:2543–2549.
168. Nishi H, Nii-Kono T, Nakanishi S, et al. Intravenous calcitriol therapy increases serum concentrations of fibroblast growth factor–23 in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephron Clin Pract* 2005; 101:94–99.
169. Koiwa F, Kazama JJ, Tokumoto A, et al. Sevelamer hydrochloride and calcium bicarbonate reduce serum fibroblast growth factor 23 levels in dialysis patients. *Ther Apher Dial* 2005; 9:336–339.
170. Shimada T, Yamazaki Y, Takahashi M, et al. Vitamin D receptor-independent FGF23 actions in regulating phosphate and vitamin D metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289:1088–1095.
171. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 2007; 117:4003–4008.
172. Marsell R, Mirza MA, Mallmin H, et al. Relation between fibroblast growth factor–23, body weight and bone mineral density in elderly men. *Osteoporos Int* 2009;20:1167–1173.
173. Kawata T, Imanishi Y, Kobayashi K, et al. Parathyroid hormone regulates fibroblast growth factor–23 in a mouse model of primary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2683–2688.
174. Yamashita H, Yamashita T, Miyamoto M, et al. Fibroblast growth factor 23 in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2004; 151:55–60.
175. Westerberg PA, Linde T, Wikstrom B, Ljunggren O, Stridsberg M, Larsson TE. Regulation of fibroblast growth factor–23 in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3202–3207.
176. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359:584–592.

177. Sitara D, Razzaque MS, St-Arnaud R et al. Genetic ablation of vitamin D activation pathway reverses biochemical and skeletal anomalies in Fgf-23-null animals. *Am J Pathol* 2006; 169:2161–2170.
178. Inaba M, Okuno S, Imanishi Y, et al. Role of fibroblast growth factor-23 in peripheral vascular calcification in non-diabetic and diabetic hemodialysis patients. *Osteoporos Int* 2006; 17:1506–1513
179. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (5 Suppl 3):112–119.
180. Parker BD, Schurgers LJ, Brandenburg VM, et al. The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease: the Heart and Soul Study. *Ann Intern Med* 2010; 152:640–648.
181. Benetos A, Safar M, Rudnicki A, et al. Pulse pressure: A predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension*. 1997; 30: 1410–1415
182. Faruqi RM, Dicorleto PE. Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. *Br Heart J*. 1993; 69: 19–29
183. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality. *JAMA*. 1982; 248:1465–1477.