

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA
ARTERİYEL SERTLİK İLE VASKÜLER
HİSTOMORFOMETRİK BULGULARIN KORELASYONU**

Dr. Müge ÖZCAN

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Kenan KEVEN

ANKARA

2010

ÖNSÖZ

Tıp eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen, başta Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Selim Karayalçın olmak üzere tüm hocalarıma, tez çalışmamın yürüyebilmesi için her türlü kolaylığı gösteren tüm Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyelerine, tezimin her aşamasında bana yol gösteren ve deneyimlerini benimle paylaşan sevgili tez danışman hocam Prof. Dr. Kenan Keven'e, değerli vaktini bana ayıran Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden sayın hocam Prof. Dr. Arzu Ensari'ye, tezimin yürütülmesine olanak sağlayan Genel Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Selçuk Hazinedaroğlu ve Doç. Dr. Acar Tüzüner'e teşekkür ederim.

Ayrıca İç Hastalıkları Uzmanlığı seçmemde büyük etkisi olan değerli hocalarım Prof. Dr. Muhit Özcan'a ve Prof. Dr. Şehsuvar Ertürk'e, uzmanlık sürem boyunca bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen Doç. Dr. Sim Kutlay'a ve her zaman örnek aldığım yüzünden gülücük hiç eksilmeyen canım ablam Doç. Dr. Teslime Atlı'ya teşekkürü borç bilirim.

Hastaların tetkiklerinin düzenli yürümesine olan katkılarından dolayı Nefroloji Bilim Dalı Laboratuvarı çalışanlarından Çiğdem Sümer ve Senem Koçak'a ve tüm Transplantasyon Ünitesi personellerine, çalışmaya katılan tüm hastalarımıza, uzmanlık sürem daha zevkli geçmesini sağlayan, başta Uzm. Dr. Özgür Demir, Uzm. Dr. Bilge Ceydilek ve Uzm. Dr. Mehmet Altan olmak üzere tüm arkadaşlarıma ve son olarak eğitim hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan canım aileme teşekkür ederim.

Dr. Müge Özcan

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----|
| Kabul ve onay | i |
| Önsöz ve Teşekkür | ii |
| İçindekiler | iii |
| Kısaltmalar Dizini | iv |
| Şekiller Dizini | v |
| Tablolar Dizini | vi |
| | |
| 1.GİRİŞ | 1 |
| | |
| 2.GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Son Dönem Böbrek Yetmezliği ve vasküler kalsifikasyon | 3 |
| 2.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Vasküler Kalsifikasyon Gelişimiyle İlişkili Biyokimyasal Parametreler | 5 |
| 2.3. Tedavi Modaliteleri ve Vasküler Kalsifikasyon İlişkisi | 7 |
| 2.4. Arteriyel Sertlik | 8 |
| | |
| 3.HASTA VE YÖNYEM | 10 |
| 3.1. Çalışma Grubunun Belirlenmesi | 10 |
| 3.2. Karotiko-femoral Nabız Dalga Hızı Ölçümü | 10 |
| 3.3. Histopatolojik inceleme | 11 |
| 3.4. Radyolojik değerlendirme | 12 |
| 3.5. İstatiksel Yöntemler | 13 |
| 3.6. Etik Kurul Onayı | 13 |
| | |
| 4. BULGULAR | 14 |
| | |
| 5.TARTIŞMA | 20 |
| | |
| 6.SONUÇ | 24 |
| | |
| ÖZET | 25 |
| | |
| SUMMARY | 27 |
| | |
| KAYNAKLAR | 29 |

KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|-----|--------------------------------|
| KBY | : Kronik böbrek yetmezliği |
| NDH | : Nabız dalga hızı |
| PTH | : Parathormon |
| HD | : Hemodiyaliz |
| SKB | : Sistolik kan basıncı |
| DKB | : Diastolik kan basıncı |
| HDL | : Yüksek dansiteli lipoprotein |
| LDL | : Düşük dansiteli lipoprotein |
| TG | : Trigliserit |
| GFR | : Glomeruler filtrasyon hızı |
| PWV | : Pulse wave velocity |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | Sayfa No |
|--|-----------------|
| Şekil 1. Radyolojik kalsifikasyon skorlaması | 12 |
| Şekil 2. Lateral lomber grafi - Aorta kalsifikasyonu | 18 |
| Şekil 3. Renal arter örneği, Hematoksilen-Eozin x4 büyütme Damar tabakaları | 18 |
| Şekil 4. Renal arter örneği, Elastik VanGieson x4 büyütme İntima-media kalınlığı | 18 |
| Şekil 5. İliak arter örneği, Elastik VanGieson x4 büyütme Medial Kalsifikasyon | 19 |
| Şekil 6. İliak arter örneği, Hematoksilen-Eozin x4 büyütme Medial Kalsifikasyon | 19 |
| Şekil 7. İliak arter örneği, Hematoksilen-Eozin x10 büyütme İntimal Kalsifikasyon | 19 |
| Şekil 8. İliak arter örneği, Hematoksilen-Eozin x40 büyütme Köpük hücre - Ekstraselüler lipid birikimi | 19 |

TABLÖLAR DİZİNİ

| | Sayfa No |
|--|-----------------|
| Tablo 1. Çalışma hastalarına ait demografik ve klinik özellikler | 14 |
| Tablo 2. Çalışma hastalarına ait laboratuvar özellikler | 15 |
| Tablo 3. NDH ölçümlerine göre sınıflanan alıcıların klinik özellikleri | 16 |
| Tablo 4. NDH ölçümlerine göre sınıflanan alıcıların laboratuvar özellikleri | 17 |

1.GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), morbidite ve mortalite açısından önemli bir risk faktörüdür. Kronik böbrek yetmezlikli hastaların çoğunluğu, renal replasman tedavisine başlayana kadar kardiyovasküler hastalıklardan kaybedilmektedirler. Kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek yetmezliğinin oldukça erken evrelerinde gelişmektedir. Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında, diyaliz hastalarında kardiyovasküler mortalite 10 ile 30 kat daha fazladır [1]. İlerlemiş yaş, diabetes mellitus, dislipidemi ve hipertansiyon gibi koroner arter hastalığı risk faktörlerine ek olarak, anormal kalsiyum/fosfor metabolizması, kronik hipervolemi, anemi gibi kronik böbrek yetmezliğine özgü bir takım risk faktörlerine de sahip olan bu hasta grubunda kardiyovasküler hastalık prevalansında artış olması kaçınılmazdır. Buna ek olarak, üremik ortamda açığa çıkan inflamasyon, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonun da ateroskleroza arttırdığı gözlenmiştir [1].

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda aterosklerotik sürecin bir göstergesi de vasküler kalsifikasyondur. Ateroskleroz, arter duvarının intima ve media tabakalarında kalınlaşmaya neden olan kronik inflamatuvar bir durumdur. Gelişiminde birçok hücre sel elemanlar ve sistemik faktörler yer almaktadır. Vasküler kalsifikasyon ise arter duvarında iki yerde gelişir; intima ve media tabakaları. İntimadaki kalsifikasyon aterosklerozun ileri düzeyde olduğuna işaret eder ve daha çok plak gelişimi ve tıkaçıcı lezyonlarla ilişkilidir. Media kalsifikasyonu ise daha çok yaşlanmakla, diyabet ve son dönem böbrek yetmezliğiyle (SDBY) ilişkili olan tiptir ve arterin tıkanmasına neden olmaz. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda genel popülasyona göre ateroskleroz gelişme prevalansı çok daha yüksektir. Bu yüksek prevalans kardiyovasküler mortalitenin artmasına neden olmaktadır. Ayrıca arteriyel mediadaki remodelling arterioskleroza arttırarak arteriyel sertliği arttırmaktadır.

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda önemli kardiyovasküler risk belirleyicilerinin başında ateroskleroz ve arteriyel sertlik gelmektedir. Arteriyel sertlik sol ventrikül afterloadunu arttırarak koroner perfüzyonu azaltır ve kardiyovasküler hastalıklara neden olur [19]. Yapılan çalışmalarda arteriyel sertlikteki artışın ileri dönem

kardiyovasküler komplikasyonların gelişimi için bağımsız bir gösterge olduğu saptanmıştır [17].

Bu çalışmada, böbrek nakli alıcılarında ve sağlıklı popülasyondan oluşan vericilerde, arteriyel sertlik ile vasküler kalsifikasyon arasındaki histomorfometrik ilişkinin araştırılması amaçlandı. Bu nedenle alıcı ve vericilerden nabız dalga hızı ölçümü yapılması, arter biyopsi örnekleri alınarak ateroskleroz, vasküler kalsikasyon derecesi ve intima-media kalınlığı değerlendirilmesi ve nabız dalga hızıyla histopatolojik değişiklikler arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Son Dönem Böbrek Yetmezliği ve Vasküler Kalsifikasyon

Kronik böbrek yetmezliğinde vasküler kalsifikasyonun patogenezi net olarak bilinmemekle beraber, sağlıklı popülasyondakiyle benzer olarak multifaktöriyeldir. Yapılan çalışmalarda vasküler kalsifikasyon ve ossifikasyon süreci arasındaki benzerlik ortaya koyulmuştur; öncelikle damar duvarında bir matriks sentezi olmakta ve daha sonra bu matriksin kalsifikasyonu gerçekleşmektedir. Vasküler kalsifikasyon gelişimine kalsifikasyon inhibitörleri (Fetuin-A, Matriks Gla protein (MGP), Osteoprotegerin, Osteopontin, Parathormon ilişkili peptid) ve kalsifikasyon aktivatörleri (okside olmuş LDL kolesterol, TNF- α , Kalsitriol, Fibronektin, Kollajen I, TGF- $1\ \alpha$, 25-hidroksikolesterol) arasındaki dengenin bozulması neden olmaktadır. Dengenin kalsifikasyon aktivatörleri lehine bozulmasıyla vasküler düz kas hücrelerinde osteoblastik diferansiyasyon gelişmekte ve vasküler kalsifikasyon süreci başlamaktadır [11]. Vasküler kalsifikasyon arter duvarında intima ya da mediada görülür, ancak oluşum mekanizmalarının farklı olduğu düşünülmektedir. Medial kalsifikasyonda membranöz kemik formasyonunda olduğu gibi mezenşimal hücrelerin direkt olarak osteoblastlara dönüştüğüne inanılmaktadır. İntimal kalsifikasyon ise encondral kemik formasyonuna benzemektedir; mezenşimal hücre öncelikle kondrosite dönüşüp ardından ossifiye olmaktadır [5].

Kronik böbrek yetmezliğinde vasküler kalsifikasyonun iki çeşidi görülür; intimadaki yeni gelişmiş plakların kalsifikasyonu ve arteriyel medial kalsifikasyon. İntimal kalsifikasyon çoğunlukla aterosklerozla görülür. Aterosklerotik kalsifikasyon, ikinci dekatta yağ çizgilenmesi oluştuktan sonra başlar [8]. Osteogenezdekine benzer bir mekanizmayla, %40 oranında kalsiyum içeren bir molekül olan kalsiyum fosfat, arter duvarında çöker. Yaş ilerledikçe hücreler arası alanda lipid birikmeye başlar. Bu hücre dışı lipid birikintilerinin bir araya gelmesiyle lipid çekirdeği; "ateroma" oluşur. Ateroma, arter duvarını kalınlaştırır ama damar içine doğru çıkıntı yapmaz. Üç ve dördüncü dekadlarda, lipid çekirdeğin üstündeki yüzeyel intimanın yerini yavaş yavaş içinde düz kas hücrelerinin de bulunduğu granülasyon dokusu alır. Buna fibröz

örtü, lezyona da fibröz plak denir. Burada makrofajlar da bulunmasına rağmen baskın hücre tipi düz kas hücreleridir. Aterosklerozun karakteristik lezyonu, bir endotel tabakası ile kaplı, düz kas hücreleri ve fibröz dokuyla örtülü, sarımsak renkli lipid içeren bir çekirdekten oluşmuş fibröz plaktır. İlerlemiş aterosklerotik lezyonlar, hemoraji, kalsifikasyon veya tromboz nedeniyle arter lümenine girinti yaparak damarın daralmasına neden olabilir. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda, aynı yaş grubundaki popülasyonla kıyaslandığında, aterosklerozun daha ileri evreleri görülmektedir [8].

Medial kalsifikasyona, son dönem böbrek yetmezliği ve diyabette sıkça rastlanmasına rağmen, sıklığı intimal kalsifikasyondan azdır [5]. Medial kalsifikasyon aterosklerozdan bağımsız olarak da görülebilir. Yapılan bir çalışmada, kronik böbrek yetmezlikli hastalardan, böbrek nakli sırasında alınan epigastrik arter örneklerinde ateroskleroza rastlanmazken, %44 oranında medial kalsifikasyon izlenmiştir [8]. Çalışmada oniki hastanın onbirinde sadece medial kalsifikasyon, birinde de medial kalsifikasyon ve intima kalsifikasyonu saptanmıştır.

Medial duvar kalsifikasyonu arteriyel sertliği artırır ve vasküler kompliyansı azaltır. Vasküler kompliyans azalması artmış fibrozis, elastin lif kaybı nedeniyledir [1]. Kompliyanstaki azalma, sistolik kan basıncında yükselmeye, diastolik kan basıncında da düşmeye neden olur, böylece nabız basıncı artar.

Arterin media tabakasında ortaya çıkan kalsifikasyonun, kronik böbrek yetmezliğinde, artan parathormon (PTH) ve endotelin-1 etkisiyle dolaşan kalsiyumun fazlalığı, mikro-inflamasyon, oksidatif stres ve kalsifikasyon inhibitörlerinin yokluğu nedeniyle oluştuğu ileri sürülmektedir [8].

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda üreminin sebep olduğu risk faktörlerinin kalsifikasyonla ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak bu çalışmalar neden sonuç ilişkisini açıklamak için yeterli değildir. Kalsifikasyonun nedeniyle ilgili olarak en çok diyaliz süresi ve mineral metabolizması hakkında veri mevcuttur.

2.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Vasküler Kalsifikasyon Gelişimiyle İlişkili Biyokimyasal Parametreler

2.2.1. Kalsiyum-Fosfor Dengesi

Kronik böbrek yetmezliğinde en sık görülen mineral bozuklukları arasında anormal kalsiyum, fosfor, PTH ve vitamin D düzeyleri yer alır. Serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri altta yatan hastalık, KBY'nin evresi, PTH düzeyi, vitamin D düzeyi, medikal tedavi ve beslenme alışkanlığı gibi birçok faktöre bağlı olarak, değişkenlik gösterebilir [3]. Evre 4–5 böbrek yetmezlikli hastalarda azalan renal 1-alfa hidroksilaz aktivitesi sonucu, barsaktan kalsiyum emilimi azalır ve yüksek fosfor seviyesine rağmen sekonder hiperparatiroidi gelişir. Kalsiyum düzeyini dengelemek için kemik kaybı artar. Bu durum renal osteodistrofiye ve kemikten ayrılan kalsiyumun damar duvarlarında birikerek vasküler kalsifikasyon oluşturmaya neden olur [18].

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda, serum kalsiyum ve fosfor düzeylerindeki ve dolayısıyla kalsiyum fosfor çarpımındaki artış, vasküler kalsifikasyon patogenezi içindeki major faktörlerden biridir. Hiperfosfatemide bir sodyum kotransporter olan Pit 1 aktivitesini arttırarak vasküler düz kas hücrelerinde fenotipik değişimi tetikler ve matriks mineralizasyonuna yol açar [12]. Pit 1 reseptör aktivasyonu ateroskleroz oluşumunda temel stimulusdan biri gibi görülmektedir. İn vitro hücre kültürü çalışmalarında gösterilmiştir ki, yüksek fosfor düzeyine maruz bırakılan düz kas hücrelerinde kalsifikasyon gelişir [24]. Artmış kalsiyum seviyelerinde ise direkt presipitasyon yoluyla vasküler kalsifikasyon gerçekleşir. Bazı çalışmalarda sadece fosforla ilişki kurulmuşken, birçok çalışmada kalsiyum-fosfor çarpımı önem kazanmıştır [3]. Serum fosfor düzeyinin >5 mg/dl, kalsiyum-fosfor çarpımının >55 mg²/dl² olması halinde mortalite riskinin de arttığı gösterilmiştir [2]. Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler ölümlerle kalsiyum düzeyi arasında, fosfor düzeyine göre daha az ilişki olduğu gösterilmiştir [3]. Çalışmaların çoğunda kalsiyum düzeyi ve kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişki nonlineerdir. Ancak hiperkalsemi varlığının, kardiyovasküler kötü prediktif bir etken olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur [4]. Ancak yine de vasküler kalsifikasyon gelişiminde birçok faktör rol

oynadığı için muhtemelen güvenilir bir kalsiyum-fosfor çarpımı değeri yoktur. Bu yüzden her parametreyi ayrı ele almak daha uygun olacaktır. Stevens ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada fosfor ve kalsiyum yüksekliğinin PTH düzeyinden bağımsız olarak mortaliteyi daha fazla arttırdığını göstermişlerdir [10].

2.2.2. Hiperparatiroidi

Primer hiperparatiroidinin vasküler kalsifikasyonu, kan basıncı ve sol ventrikül hipertrofisini artırarak, kardiyovasküler hastalık gelişimi için risk oluşturduğu bilinmektedir. Sekonder veya tersiyer hiperparatiroidinin de kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu birçok hayvan deneyinde gösterilmiştir [13]. Bir hayvan modelinde paratiroidektomili sıçanlara suprafizyolojik dozda PTH infüzyonu yapılmıştır. Üremi olsun olmasın, fosfor düzeyinden bağımsız olarak sıçanların aortalarında yaygın kalsifikasyon saptanmıştır [24]. Bunun tersine başka bir sıçan modelinde ise sentetik PTH infüzyonun vasküler kalsifikasyona yararlı etkilerinden söz edilmektedir [24]. Bu çelişkili sonuçları metodoloji farklılıkları açıklayabilir. Yapılan çalışmalarda PTH ile ilgili sonuçlar çelişkilidir.

2.2.3. Lipid Metabolizması

Lipidler ve lipid ilişkili bir takım faktörler de vasküler kalsifikasyona sebep olabilir. Okside lipidler inflamasyonu tetikleyerek, vasküler düz kaslarda hasar oluşturur ve ateroskleroz gelişimine sebebiyet verir.

Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol vasküler hücrelerin osteoblastik diferansiasyonun ve kalsifikasyonunun düzenlenmesinde görev alır. HDL düzeyi düşük olduğunda, okside düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolün yan etkileri artar. Sonuç olarak düşük HDL'li hastalarda böbrek yetmezliği olmaksızın da arteriyel kalsifikasyon izlenebilir [14]. Ayrıca yapılan çalışmalarda HDL ile nabız dalga hızı ölçümü arasında ters bir korelasyon saptanmıştır [33].

Yapılan çalışmalarda statin tedavisinin kalsifikasyonun ilerlemesini durdurmadığı ancak antiinflamatuvar etkiyle lipidden zengin plakların stabilleşmesini sağlayarak kardiyovasküler hastalıkları azalttığı gösterilmiştir [31].

2.2.4. İnflamasyon

Üremide görülen kronik inflamatuvar ortam vasküler kalsifikasyon üzerine etkili olabilir [34]. Osteopontin, osteoprotegerin ve fetuin gibi birçok proinflamatuvar ve antiinflamatuvar madde kalsifikasyon gelişiminde rol alır. Osteopontin; osteoklastlar için antiapoptotik rol oynarken, monosit ve makrofajlar için kemotaktik bir faktördür. Hemodiyaliz hastalarında serum ve aterosklerotik plak osteopontin konsantrasyonları sağlıklı kontrollere göre artmıştır ve aortik kalsifikasyon skoruyla korele bulunmuştur [35]. Kemik dışı kalsifikasyona karşı koruyucu maddelerden olan osteoprotegerin seviyesi kronik böbrek hastalarında değişik düzeylerde saptanabilir [36]. Kronik inflamatuvar durumlarda ve KBY'de gözlenebilen düşük fetuin seviyesinin artmış vasküler kalsifikasyon ve kardiyovasküler mortaliteye neden olduğu gösterilmiştir [36, 37].

2.3. Tedavi Modalitelerinin Vasküler Kalsifikasyona Etkisi

Hiperfosfatemide vasküler kalsifikasyona sebep olan önemli risk faktörlerindedir. Diyaliz hastalarında yapılan geniş bir kohort çalışmasının verileri retrospektif olarak değerlendirildiğinde fosfor bağlayıcıların mortaliteyi azalttığı görülmüştür [18]. Alüminyum içeren fosfor bağlayıcılar yan etkileri nedeniyle yerlerini kalsiyum içerenlere bırakmışlardır. Bazı çalışmalarda bu bağlayıcılarla alınan kalsiyum miktarının artmasının vasküler kalsifikasyonu arttırdığı gösterilmiştir [3]. Ancak alınan kalsiyumla vasküler kalsifikasyon arasında ilişki gösterilmemiş yayınlar da mevcuttur [31].

Otuz yaşından önce hemodiyaliz tedavisine başlayan genç hastalarda yapılan bir kohort çalışmasında koroner arter hastalığı riskinin diyaliz süresi uzadıkça arttığı gösterilmiştir [18]. Yapılan bir hayvan deneyinde sol ventrikül hipertrofisi, diastolik disfonksiyon ve aortik sertlik vasküler kalsifikasyonla ilişkilendirilememişken,

kronik böbrek yetmezliğinin derecesi ve subendotelial disfonksiyonla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle bazı araştırmacılar hemodiyaliz kardiyak fonksiyon değişiminde bir sebep değil de yardımcı bir faktör olabileceğini düşünmektedirler [18]. Shroff ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada damar duvarında kalsiyumun prediyaliz döneminde birikmeye başladığını ve diyalize başlandıktan sonra vasküler kalsifikasyonun arttığını göstermişlerdir [30].

2.4. Arteriyel Sertlik:

Arterlerin görevleri arasında ventrikülden pompalanan kanı dokulara ulaştırmak yer alır. Arterler bu görevi yerine getirirken damar duvarını gererek ventrikülden gelen yüksek basıncı azaltır ve pulsatil akımı devamlı hale getirirler [29]. Arterlerin sol ventrikülden pompalanan basınca ve volüme anında uyumlanabilme özelliğine elastikiyet denir. Arteriyel elastikiyet kaybı sonucu arteriyel sertlik oluşur [29]. Artmış arteriyel sertliğin ana belirleyicileri yaş ve kan basıncıdır. Moleküler düzeydeki belirleyicileri ise elastin, kolajen ve fibronektin gibi ekstraselüler matriks ile ilişkilidir [32]. Birçok çalışmada arteriyel sertliğin gelişiminde inflamasyonun rolünden bahsedilmektedir. Endotel disfonksiyonu, matriks metalloproteinazlarının salınımı, medial kalsifikasyon ve proteoglikan yapısında değişme gibi çeşitli mekanizmalarla geliştiği ileri sürülmektedir [32]. Ayrıca yapılan çalışmalarda arteriyel sertliğin fetuin A eksikliği, yüksek IL-6 ve CRP varlığında hızlandığı gösterilmiştir [39].

Arteriyel sertliği değerlendirmede altın standart nabız dalga hızı ölçümüdür [29]. Karotiko-femoral nabız dalga hızının (NDH) ölçümü aortik arteriyel sertlik hakkında bilgi veren en yararlı noninvaziv yöntemlerden biridir[9]. Nabız dalga hızı, arteriyel sistemde belli mesafeler arasında nabız dalgasının ilerleme hızıdır [33]. Karotiko-femoral NDH'nın 24–62 yaşlar arası sağlıklı bireyler için belirlenmiş normal değerleri 6–10 m/sn arasındadır [15]. Khoshdel ve arkadaşları tarafından yapılan metaanalizde 20–90 yaşlar arasındaki hastalar kardiyovasküler hastalık riski açısından düşük, orta ve yüksek olarak gruplanmış ve NDH değerlendirilmiştir. Düşük risk grubunda ortalama NDH 8.86 m/sn (% 95 CI), orta risk grubunda 10.64

m/sn (% 95 CI) ve yüksek risk grubunda 14,9 m/sn (% 95 CI) olduğu gösterilmiştir [16].

Kronik böbrek yetmezliğinde görülen artmış arteriyel sertlik, vasküler kalsifikasyon, kronik volüm yükü, inflamasyon, endotel disfonksiyonu, oksidatif stres ve daha birçok nedene bağlı olarak görülebilir [33]. Pek çok yazar esas patofizyolojik mekanizmanın azalmış arteriyel kompliyans olduğunu vurgulamaktadır. Son dönemde yapılan çalışmalar göstermiştir ki özellikle aortadan yapılan nabız dalga hızı ölçümüyle ortaya konan arteriyel sertlik, SDBY'li hastalarda kardiyovasküler olayların ve mortalitenin bağımsız bir göstergesidir [6, 27]. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki; büyük arterlerdeki yapısal ve fonksiyonel değişiklikler üremik hastalarda yüksek mortaliteye neden olmaktadır. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda aortik sertlik kardiyovasküler hastalığın kliniği ortaya çıkmadan oluşmaktadır [27]. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda ateroskleroz ve arteriyoskleroza bağlı makrovasküler komplikasyonların böbrek hastalığı olmayan grup ile karşılaştırıldığında prevalansının daha yüksek olduğu ve daha erken dönemde ortaya çıktığı saptanmıştır [7]. Yaşın ilerlemesi, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, ateroskleroz ve son dönem böbrek yetmezliği gelişimi ile birlikte arteriyel sertlikte artış olur. Ayrıca aortik nabız dalga hızının artışı KBY hastalarında koroner arter hastalığının şiddeti ile korelasyon gösterir.

Aterosklerozun erken belirleyicisi olan ve arteriyel sertliği değerlendirmede kullanılan karotiko-femoral NDH ölçümü hem kardiyovasküler olayların, hem de kardiyovasküler mortalitenin bağımsız bir göstergesidir. Arteriyel sertlik günümüzde kardiyovasküler bir risk faktörü olarak belirlendikten sonra, tedavi açısından da hedef bir parametre olmuştur [6].

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Belirlenmesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Transplantasyon Ünitesi'nde Ocak 2007-Temmuz 2009 tarihleri arasında canlı veya kadavradan böbrek nakli yapılan 62 son dönem böbrek yetmezlikli hasta ve 57 sağlıklı verici çalışmaya alındı. Alıcı ve verici gruplarında nakil öncesi karotiko-femoral NDH ile arteriyel sertlik değerlendirildi. Nakil sırasında aynı cerrahi ekip tarafından hasta grubundan iliak arter, verici grubundan renal arter örnekleri alındı. Tüm hastalar ve sağlıklı bireylerin biyokimyasal parametreleri dosyalarından alınarak işlendi. Araştırmaya katılan tüm hastalar ve sağlıklı vericiler bilgilendirilerek onay formları alındı.

Değerlendirme sırasında kullanılan parametreler;

- Yaş ve cinsiyet
- Beden kitle indeksi
- Sistolik ve diyastolik kan basıncı
- Nakil öncesi kardiyovasküler olay
- Diabetes mellitus ve hipertansiyon
- Sigara kullanım öyküsü
- Diyaliz süresi ve tipi
- Lipid profili (LDL, HDL, Trigliserid)
- CRP düzeyi
- Nakil öncesi biyokimyasal parametreler (Glukoz, BUN, kreatinin, kalsiyum, fosfor, albumin, PTH düzeyi)

3.2. Karotiko-femoral Nabız Dalga Hızı Ölçümü

Nabız dalga hızı ölçümleri, Nefroloji Bilim Dalı'nda hastaların klinik ve laboratuvar verilerini bilmeyen aynı tekniker tarafından SphygmoCor® Pulse Wave Velocity System cihazı kullanılarak yapıldı. Olguların boy, vücut ağırlığı ve arteriyel kan basıncı bilgileri sisteme girildikten sonra, sakin bir ortamda sırt üstü uzanmış olan hastalarda suprasternal çentik ile femoral nabız arası ve suprasternal çentik ile karotis

nabız arası uzunluklar ölçüldü. Bu uzunluklar arası fark, nabız dalgasının aldığı yol olarak kaydedildi. Daha sonra cihaza bağlı olan üç elektrokardiyogram elektrodu hastanın gövdesine yapıştırıldı ve nabız dalga hızı kaydı yapıldı. Nabız dalga hızı ölçümleri cihazın yazılım programı tarafından analiz edilerek, sonuçlar m/sn \pm standart sapma şeklinde sunuldu.

3.3 Histopatolojik Değerlendirme

Transplantasyon sırasında 62 alıcıdan iliak arter, 57 sağlıklı vericiden renal arter örnekleri alındı. Toplam 119 vakanın arter duvarındaki değişikliklerin histopatolojik olarak değerlendirilmesi, hastaların klinik ve laboratuvar verilerini bilmeyen, aynı patolog tarafından yapıldı. Rutin formalin fikse dokular, Hemotoksilen-Eozin ile boyanarak ışık mikroskopik incelemede aterosklerotik değişiklikler ve vasküler kalsifikasyon açısından değerlendirildi. Bunun yanı sıra Elastik Van Gieson boyalı preparatlarda, arter duvarında intima ve media kalınlıkları ölçüldü.

Hemotoksilen Eozinle boyalı preparatlarda aterosklerotik değişiklikler Amerikan Kalp Vakfı gruplamasına göre değerlendirildi:

1. Tip 1 lezyon (başlangıç): İzole makrofajlar, köpük hücreler
2. Tip 2 lezyon (yağ çizgileri): Ağırlıklı olarak intraselüler lipid birikimi
3. Tip 3 lezyon (intermediyet): Tip 2 değişikliklere ek olarak ekstraselüler lipid birikimi
4. Tip 4 lezyon (aterom): Tip 2 değişikliklere ek olarak ekstraselüler lipid çekirdek
5. Tip 5 lezyon (fibroaterom): Lipid çekirdek ve fibrotik yüzey, veya multipl lipid çekirdekler ve fibrotik yüzeyler, veya ağırlıklı kalsifiye plak veya ağırlıklı fibrotik plak
6. Tip 6 lezyon (komplike): Yüzey defekti, hematoma-hemoraji, trombus

3.4. Radyolojik Vasküler Kalsifikasyon Skoru

Abdominal aortadaki vasküler kalsifikasyon skoru değerlendirilmek üzere 62 alıcının lateral lomber grafileri standart radyolojik teknikle çekildi. Abdominal aortadaki kalsifik birikimler yerlerine ve şiddetlerine göre değerlendirildi. Lomber bir ve dördüncü vertebraların arasında kalan kısım incelendi. Her bir vertebranın önüne denk gelen kısımdaki aortik kalsifikasyon ön ve arka duvar olarak ayrı ayrı değerlendirildi. Lezyonlar aşağıdaki gibi derecelendirildi (Şekil 1):

0: Kalsifikasyon yok

1: Küçük kalsifikasyon, bulunduğu segmentin 1/3'ünden az yer kaplayan kalsifikasyon

2: Orta düzeyde kalsifikasyon, bulunduğu segmentin 1/3-2/3'ü kadar yer kaplayan kalsifikasyon

3: Büyük kalsifikasyon, bulunduğu segmentin 2/3'ünden fazla yer kaplayan kalsifikasyon

| | Posterior | Anterior | P+A |
|----|-----------|----------|--------------------------|
| L1 | 0 | 0 | 0 |
| L2 | 2 | 1 | 3 |
| L3 | 3 | 3 | 6 |
| L4 | 3 | 0 | 3 |
| | | | 12 Toplam 24 Maksimum |

Şekil 1. Radyolojik kalsifikasyon skorlaması

3.5. İstatiksel Yöntemler

İstatiksel değerlendirmeler, Statistical Package for Social Sciences for Windows version 16 [SPSS Inc; Chicago, IL, USA] paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson ve Spearman korelasyon analizleri ile yapıldı. $P < 0.05$ değeri istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.6. Etik Kurul Onayı

Çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na sunulmuş olup; 16.04.2007 tarih ve 111–2926 karar numarası ile onay almıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 119 hastaya ait demografik özellikler tablo 1’de, laboratuvar verileri ise tablo2’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Çalışma hastalarına ait demografik ve klinik özellikler

| | Alıcı | Verici | P |
|-------------------------|----------|----------|---------|
| Hasta sayısı | 62 | 57 | |
| Yaş | 35 ± 10 | 46 ± 10 | <0,0001 |
| BKİ(kg/m ²) | 23 ± 4 | 26 ± 4 | <0,0001 |
| Cinsiyet | | | |
| Erkek | 44(%71) | 18(%32) | <0,0001 |
| Kadın | 18(%29) | 39(%68) | |
| SKB (mmHg) | 131 ± 16 | 116 ± 12 | <0,0001 |
| DKB (mmHg) | 83 ± 11 | 74 ± 8 | <0,0001 |

SKB:sistolik kan basıncı, DKB:diastolik kan basıncı , NDH:nabız dalga hızı, BKİ: beden kitle indeksi

Çalışmaya alınan hastalarda iki grupta yaş, beden kitle indeksi, sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı anlamlı olarak farklı bulundu. Alıcı grubunda yaş (35±10) ve beden kitle indeksi (23 ± 4 kg/m²) anlamlı olarak düşük bulunurken, sistolik ve diastolik kan basınçları verici grubunda (sırasıyla 116±12 mmHg, 74±18 mmHg) anlamlı düşük saptandı. Alıcı grubunda yer alan altmış iki hastanın, kırk dördü erkek (%71), onsekizi kadındı (%29). Verici grubundaki 57 hastanın ise 18’i erkek (%32), 39’u kadındı (%68). Toplam olgular değerlendirildiğinde %52’si erkek, %48’i kadın olarak izlendi.

İki grup arasında değerlendirilen biyokimyasal parametrelerden, iki grup arasında sadece kalsiyum ve LDL düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmedi. Alıcı grubunda kreatinin (9,00 ± 3 mg/dl), CRP (5,7 ± 7 mg/dl), trigliserit (159 ± 82 mg/dl), nabız dalga hızı ölçümleri (8,0 ± 1,4 m/sn) ve intima-media kalınlıkları (683 ± 270 µm) anlamlı olarak yüksek saptandı. HDL düzeyleri (47±12 mg/dl) verici grubunda anlamlı yüksek olarak tespit edildi (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışma hastalarına ait laboratuvar ve klinik veriler

| | Alıcı | Verici | P |
|----------------------------|-----------|------------|----------|
| Kreatinin (mg/dl) | 9,00 ± 3 | 0,7 ± 0,16 | < 0,0001 |
| Kalsiyum (mg/dl) | 9,2 ± 1 | 9,4 ± 0,4 | 0,2 |
| Albumin (g/dl) | 4,2 ± 0,6 | 4,4 ± 0,2 | 0,02 |
| Fosfor (mg/dl) | 5,5 ± 1,6 | 3,4 ± 0,6 | < 0,0001 |
| CRP (mg/dl) | 5,7 ± 7 | 1,99 ± 1 | < 0,0001 |
| Trigliserit (mg/dl) | 159 ± 82 | 128 ± 69 | 0,02 |
| LDL (mg/dl) | 101 ± 38 | 108 ± 34 | 0,2 |
| HDL (mg/dl) | 42 ± 14 | 47 ± 12 | 0,04 |
| NDH (m/sn) | 8,0 ± 1,4 | 7,5 ± 1,3 | 0,02 |
| İntimamedia kalınlığı (µm) | 683 ± 270 | 453 ± 196 | < 0,0001 |

Çalışmaya dahil edilen 119 kişiden, sadece alıcı grubundaki 9 kişide diyabet mevcuttu (p=0,007). Tüm olguların % 7,6'sı diyabetik olarak saptandı. Alıcı grubundaki 62 hastanın 42'si (%67,7) hipertansifti, verici grubunda hipertansif kimse yoktu (p<0.001). Tüm olguların %35,2'si hipertansif olarak tespit edildi. Hipertansiyon ve diyabet varlığı ile kalsifikasyon skoru ve intima-media kalınlığı arasında ilişki saptanmadı. Çalışmaya dahil edilen olgular arasında aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü olan mevcut değildi.

Alıcı grubunda yapılan korelasyon analizinde; NDH ile yaş (p=0.005, r=0.35), SKB (p= 0.05, r=0.24), diyabet varlığı (p=0.012, r=0.32) ve vasküler kalsifikasyon skoru (p=0.009, r=0.33) arasında; vasküler kalsifikasyon skoruyla kalsiyum düzeyi (p=0.035, r=0.27), PTH (p<0.001, r=0.52) ve yaş (p=0.01, r=0.41) arasında; aterosklerozun şiddeti ile hipertansiyon (p=0,049, r=0,25) arasında; histolojik ölçümlenmiş intima-media kalınlığı ile yaş (p=0.001, r=0.27) arasında pozitif korelasyon saptandı. Alıcı grubunda hemodiyaliz süresiyle intima-media kalınlığı ve NDH arasında, intima-media kalınlığıyla NDH arasında herhangi bir korelasyon gösterilemedi. Verici grubunda yapılan korelasyon analizinde NDH ile yaş (p<0.001, r=0.52), SKB (p=0.023, r=0.30) ve DKB (p=0.031, r=0.28) arasında pozitif korelasyon saptandı.

Alıcı grubundaki hastalar NDH ölçümlerine göre %25 yüksek (N=16) ve %75 düşük (N=46) olanlar şeklinde ikiye ayrıldı ve grup içi klinik ve laboratuvar özellikler değerlendirildi (Tablo 3 - 4). Nabız dalga hızı %25 yüksek olan grupta yaş (39±11) ve radyolojik kalsifikasyon skoru (2±3) anlamlı yüksek saptandı. Laboratuvar bulgularında anlamlı fark gözlenmedi. Nabız dalga hızı %25 yüksek grupta yer alan hastaların onikisi erkek (%75), dört tanesi kadındı (%25). Bu onaltı hastanın dokuzu (%56,2) sigara kullanmazken, %43,8'lik kısmı oluşturan yedi kişi sigara kullanmaktaydı. Sigara kullanımıyla ateroskleroz derecesi, intima-media kalınlığı ve NDH arasında ilişki gösterilemedi. Bu grupta onbir hasta hipertansifken (%68,7), kalan beş kişi normotansifti (%31,2)

Tablo 3. NDH ölçümlerine göre sınıflanan alıcıların klinik özellikleri

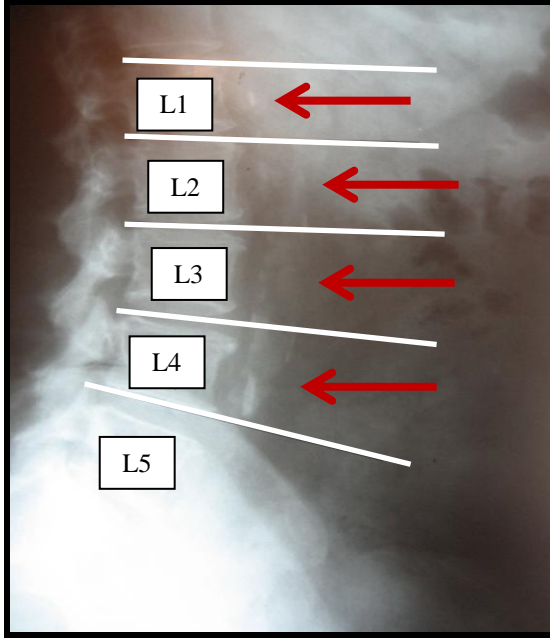
| | NDH %75 Düşük Grup N=46 | NDH %25 Yüksek Grup N=16 | P |
|--------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------|
| Yaş | 33±9 | 39±11 | 0,03 |
| Hemodiyaliz süresi (ay) | 32±42 | 29±28 | 0,8 |
| BKİ (kg/m ²) | 23±4 | 23±3 | 0,7 |
| Cinsiyet | | | |
| Erkek | 32 (%70) | 12 (%75) | 0,7 |
| Kadın | 14 (%30) | 4 (%25) | |
| SKB (mmHg) | 130±16 | 136±17 | 0,2 |
| DKB (mmHg) | 82±10 | 84±12 | 0,5 |

Alıcı grubunda lateral lomber grafisinde kalsifikasyon saptanan beş hasta, geriye kalan diğer alıcılarla karşılaştırıldı (Şekil 2). İki grup arasında yaş, hemodiyaliz süresi, BKİ, SKB, DKB, kreatinin, kalsiyum, albumin, fosfor, TG, LDL, HDL, PTH değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Lateral grafide kalsifikasyon izlenen beş hastanın NDH ölçümü diğer alıcılarla karşılaştırıldığında anlamlı yüksek bulundu (p=0,001), ancak intima-media kalınlıkları arasında fark izlenmedi.

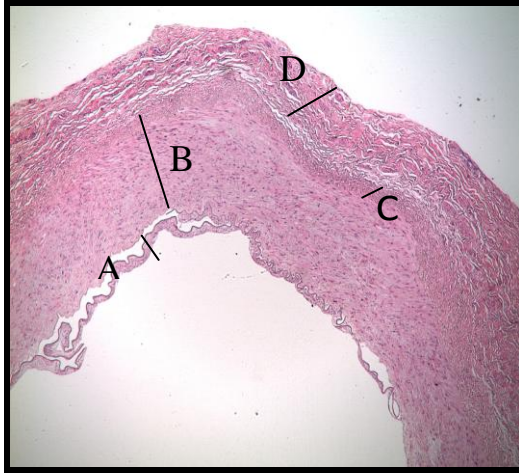
Tablo 4. NDH ölçümlerine göre sınıflanan alıcıların laboratuvar özellikleri

| | NDH %75 Düşük Grup N=46 | NDH %25 Yüksek Grup N=16 | P |
|-----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------|
| Kreatinin (mg/dl) | 8,9 ± 2 | 9,1 ± 3 | 0,8 |
| Kalsiyum (mg/dl) | 9,1 ± 1 | 9,5 ± 0,8 | 0,1 |
| Albumin (g/dl) | 4,1 ± 0,6 | 4,3 ± 0,6 | 0,3 |
| Fosfor (mg/dl) | 5,5 ± 1,6 | 5,6 ± 1,9 | 0,9 |
| Parathormon (mg/dl) | 224±174 | 307±321 | 0,2 |
| CRP (mg/dl) | 6 ± 8 | 5 ± 6 | 0,6 |
| Trigliserit (mg/dl) | 160 ± 87 | 159 ± 68 | 0,9 |
| LDL (mg/dl) | 97± 35 | 111 ± 45 | 0,2 |
| HDL (mg/dl) | 42 ± 14 | 43 ± 14 | 0,6 |
| NDH (m/sn) | 7,3 ± 0,8 | 10 ± 10,7 | <0,001 |
| İntimamedia kalınlığı (µm) | 673 ± 284 | 712 ± 236 | 0,6 |
| Radyolojik kalsifikasyon skoru | 0 | 2±3 | 0,01 |

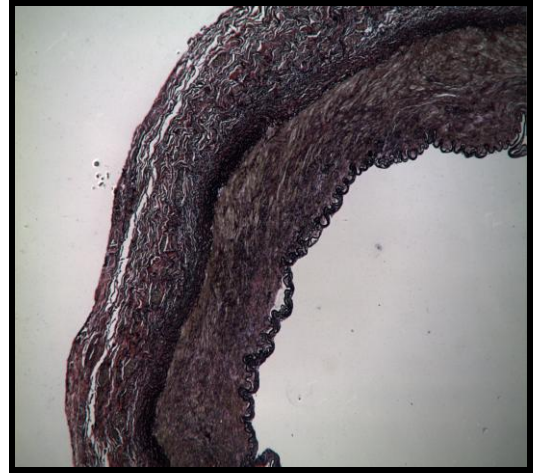
Çalışmaya alınan olgulardan alıcı grubunun histopatolojik değerlendirmesinde sadece bir olguda medial kalsifikasyon (Şekil 5 - 6), iki olguda ise intimal kalsifikasyon (Şekil 7) saptandı. Alıcıların 33 tanesinde (%53,2) herhangi bir aterosklerotik değişiklik izlenmedi. 18 olguda (%29) tip1 değişiklikler izlenirken, 6 hastanın damar incelemesinde (%9,6) tip 2 değişiklikler mevcuttu. Sadece 2 vakada (%3,2) tip3 değişiklikler (Şekil 8) gözlemlendi. Verici grubunda ise olguların 31 tanesinde (%54) herhangi bir aterosklerotik değişiklik izlenmedi (Şekil3 - 4). vericilerden 13 olguda tip1 (%23), 7 olguda tip2 (%12) , 4 olguda tip3 (%7) ve 2 olguda tip 4 (%4) değişiklikler izlendi. Medial veya intimal kalsifikasyon izlenmedi.



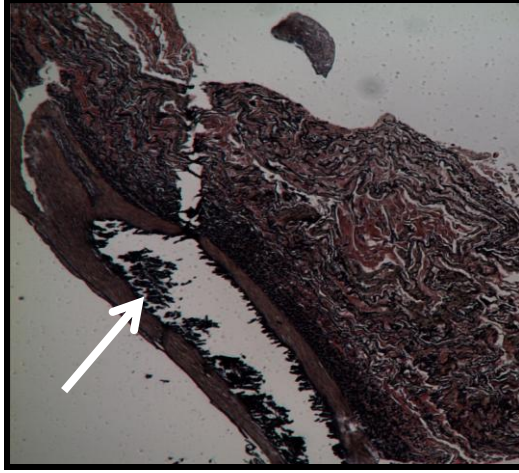
Şekil 2. Lateral lomber grafi: Aorta kalsifikasyonu
Toplam skor: 11



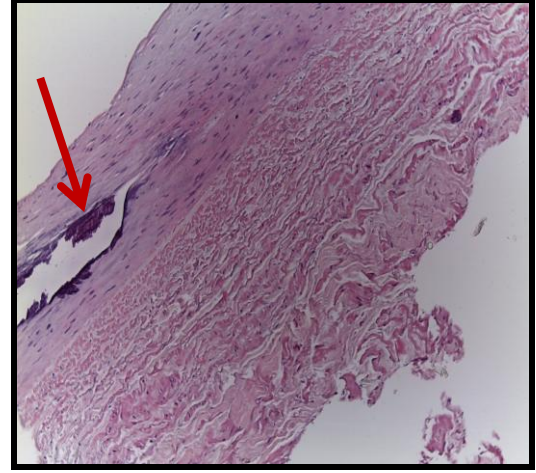
Şekil 3. Renal arter örneği,
Hematoksilen-Eozin x4 büyütme
A. İntima Tabakası
B. Media Tabakası
C. Eksternal elastik membran
D. Adventisya Tabakası



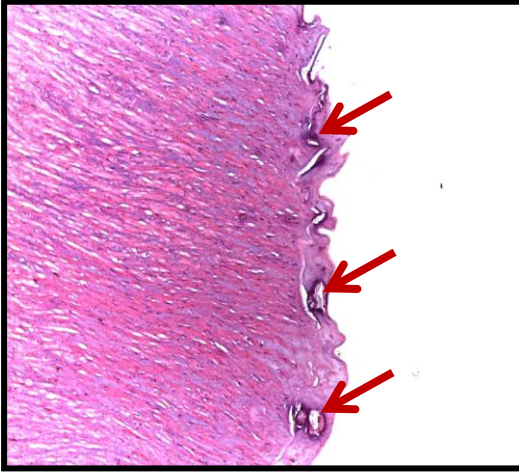
Şekil 4. Renal arter örneği,
Elastik VanGieson x4 büyütme
A. İntima-media kalınlığı



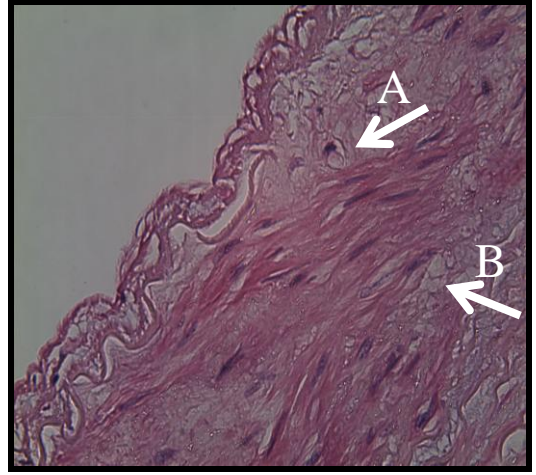
Şekil 5. İliak arter örneği,
Elastik VanGieson x4 büyütme
Medial Kalsifikasyon



Şekil 6. İliak arter örneği,
Hematoksilen-Eozin x4 büyütme
Medial Kalsifikasyon



Şekil 7. İliak arter örneği,
Hematoksilen-Eozin x10 büyütme
İntimal Kalsifikasyon



Şekil 8. İliak arter örneği,
Hematoksilen-Eozin x40 büyütme
A. Köpük hücre
B. Ekstraselüler lipid birikimi

5. TARTIŞMA

Son dönem böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler komplikasyonlar en önemli ölüm nedenidir. Bu komplikasyonun ortaya çıkmasında aterosklerozun klasik risk faktörleri yanında kronik böbrek yetmezliğine ait faktörlerde önemli rol oynar. Kronik böbrek yetmezliği ise diyaliz veya böbrek transplantasyonu ile sonuçlanan uzun bir süreçtir. Bu süreçte vasküler kalsifikasyon, arteriyel sertlik ve hızlanmış ateroskleroz çoğu kez diyaliz ve transplantasyon aşamasına gelmeden önce gelişmektedir. Vasküler kalsifikasyon ve arteriyel sertlik KBY'de kardiyovasküler hastalık riskinin bağımsız belirleyicileridir. Biz bu çalışmada son dönem böbrek yetmezliği gelişen ve kronik diyaliz tedavisi uygulanan hastalarda böbrek transplantasyonu sırasında alınan iliak arter biyopsi örneklerinde arteriyel histopatolojik özelliklerin yanı sıra nabız dalga hızı ölçümü yaparak her iki bulguyu ilişkilendirmeyi amaçladık. Aynı amaçla kontrol grubu olarak alınan sağlıklı böbrek vericilerinde nefrektomi sırasında alınan renal arter örnekleri değerlendirildi. Çalışmaya alınan olgulardan alıcı grubunda sistolik ve diastolik kan basıncı, kreatinin, fosfor, trigliserit, CRP değerleri, NDH ölçümleri ve intima-media kalınlıkları verici grubuna kıyasla anlamlı yüksek olarak saptanırken, yaş, beden kitle indeksi ve HDL değerleri verici grubunda anlamlı yüksek olarak tespit edilmiştir. Alıcı grubunda yaş, sistolik kan basıncı arttıkça ve diyabet varlığında nabız dalga hızının arttığı gösterilmiştir. Nabız dalga hızı arttıkça vasküler kalsifikasyon skorunda artış olduğu izlenmiştir. Ayrıca vasküler kalsifikasyon skorunun kalsiyum düzeyi, PTH ve yaş arttıkça arttığı saptanmıştır. İntima-media kalınlığı sadece yaşla korele bulunmuştur. Verici grubunda ise benzer olarak yaş, sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı arttıkça nabız dalga hızının arttığı gösterilmiştir.

Çalışmaya tüm olgulardan hastalardan sadece bir olguda medial kalsifikasyon, iki tanesinde intimal kalsifikasyon saptanırken, tüm olguların %46,2'sinde (n=55) aterosklerotik değişiklikler saptanmıştır. Geriye kalan 64 olguda ateroskleroz lehine herhangi bir bulguya rastlanmamıştır.

Nabız dalga hızı değerlerine göre alıcı grubu NDH %75 düşük, %25 yüksek olmak üzere tekrar gruplandırılmıştır. Nabız dalga hızı %25 yüksek olan grupta yaş (39 ± 11) ve radyolojik kalsifikasyon skoru (2 ± 3) anlamlı yüksek saptanmıştır. Laboratuvar bulgularında anlamlı fark gözlenmemiştir.

Ibel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SDBY'li üremik hastalardan nakil sırasında alınan iliak arter örnekleri, üremik olmayan kontrol grubundan elde edilen arterlerle karşılaştırılmıştır. Çalışmada diyaliz hastalarında artmış intimal kalınlaşma (97% vs 38%), konsentrik intimal kalınlaşma (67% vs 4%), intimal kalsifikasyon (67% vs 17%), internal elastik lamina reduplikasyonu (83% vs 38%) ve medial kalsifikasyon (58% vs 17%) saptamışlardır [20]. Nayır ve arkadaşlarının pediatrik hemodiyaliz hastalarında yaptıkları bir çalışmada böbrek nakli sırasında iliak örnekleri alınarak incelenmiştir [21]. Arter örneklerinde fibröz veya fibroelastik intimal kalınlaşma, medial mukoid değişiklikler ve internal elastik membranda parçalanmalar olduğu görülmüştür. Schwarz ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, 27 son dönem böbrek yetmezlikli hasta ve 27 yaş ve cinsiyet benzer böbrek hastalığı olmayan kontrol grubunun otopsi incelemelerinde koroner arterleri değerlendirmişlerdir [28]. Tüm olgularda aterosklerotik plak alanı ve hacmi benzer saptanmışken, plakların SDBY'li grupta daha kalsifiye olduğu izlenmiş. Her iki grupta da intimal kalınlaşma derecesi benzer bulunmuş, ancak SDBY'li hasta grubunda medial kalınlığın daha fazla olduğu izlenmiş. Bu çalışmalar üremik hastalarda arter duvarında değişiklikler olduğunu desteklemektedirler. Bizim çalışmamızda da benzer histopatolojik değişiklikler saptanmıştır. Schwarz ve arkadaşlarının çalışmasındakine benzer olarak, alıcı grubunda intima media kalınlığı verici grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Tüm olguların %46'sında çeşitli aterosklerotik değişiklikler izlenmiştir. Yalnız iki vakada intimal kalsifikasyon, bir vakada medial kalsifikasyon (Tip 5), otuzbir vakada köpük hücreler (Tip 1), on üç vakada intraselüler lipid birikimi (Tip 2), altı vakada intraselüler ve ekstraselüler lipid birikimi (Tip 3) ve iki olguda intraselüler lipid birikimi ve ekstraselüler lipid çekirdek (Tip 4) izlenmiştir. Çalışmaya alınan hastaların genç olması, diyaliz sürelerinin kısa olması nedeniyle tüm hastalarda izlenmemiş olabilir. Ancak alıcı grubu yaş ortalamasının (35 ± 10), verici grubu yaş ortalamasından (46 ± 10) küçük

olmasına rağmen intima-media kalınlığının, alıcı grubunda anlamlı yüksek olması da SDBY hastalarda üremnin arter duvarında değişikliklere neden olduğunu destekler niteliktedir.

Persson ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ultrasonografik ölçülen intima media kalınlığını damar patolojisiyle korele etmişler ve plak skoruyla ultrasonografik ölçümünün pozitif korele olduğunu saptamışlardır [22]. Artmış intima-media kalınlığı arteriyel sertliğin göstergelerindedir. Bizim çalışmamızda alıcı grubunun intima media kalınlıkları verici grubuna göre anlamlı yüksek izlenmiştir, ancak NDH ölçümüyle arasında ilişki bulunamamıştır. Bu çalışmaya dahil edilen olgularda alıcı grubunda, ölçülen en ince intima-media kalınlığı 160µm iken, en kalını 1340µm'dir. Ortalama kalınlık $683 \pm 270\mu\text{m}$ olarak saptanmıştır. Histoloji preparatlarının hazırlanışı sırasında yumuşak dokuda %10'luk küçülme olduğu bilinmektedir [22]. Bu bilgi göze alındığında bu hastalarda beklenen intima media kalınlığının %10 daha fazla olduğu söylenebilir.

Son dönem böbrek yetmezlikli hastaların damar yapısı intima-media kalınlaşmasıyla karakterlidir. Bu yeniden yapılanma arteriyel sertliğin artmasına sebep olur. Arteriyel sertlik arttıkça NDH ölçümü artar. Aoki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada vasküler kalsifikasyonun arteriyel sertliği arttırdığı gösterilmiştir [23]. Çalışmada aortik kalsifikasyon indeksi yaş, diyaliz süresi, nabız basıncı ve NDH ölçümüyle pozitif korele bulunmuş olup sistolik kan basıncı arttıkça NDH'nın arttığı da gösterilmiştir. Aynı çalışmada mineral metabolizmasıyla kalsifikasyon arasında ilişki ortaya konulamamıştır. Sengstock ve arkadaşları glomeruler filtrasyon hızı (GFR) ve NDH arasındaki ilişkiyi araştırdıkları bir çalışmada, NDH ile yaş, sistolik kan basıncı, diyabet varlığı ve obezite arasında pozitif korelasyon saptamışlardır [32]. Bizim çalışmamızda benzer olarak yaş, sistolik kan basıncı arttıkça NDH'nın arttığı saptanmıştır. Nabız dalga hızı arttıkça vasküler kalsifikasyon skorunda artış olduğu gözlenmiştir. Ancak çalışmamızda hemodiyaliz süresi ile vasküler kalsifikasyon arasında ilişki bulunamamıştır. Aoki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama diyaliz süresi $5,6 \pm 3$ yıl iken, bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların ortalama süresi 31.55 ± 38 ay, ortanca değer 22,5 [minimum 0 – maksimum 180] aydır.

Hastaların diyaliz süreleri kısa olduğu için olguların çoğunda damar duvarlarında değişiklik izlenmemiş olabilir. Bizim çalışmamızda literatürdekine benzer olarak vasküler kalsifikasyon skorunun kalsiyum düzeyi arttıkça arttığı saptanmıştır.

Vasküler kalsifikasyon patogenezinin yönü olarak en çok mineral metabolizmasıyla ilgili çalışma mevcuttur. Sigrist ve arkadaşları, vasküler kalsifikasyon progresyon hızını inceledikleri bir çalışmada vasküler kalsifikasyon ile PTH arasında ilişki bulamamışlardır [25]. Sumida ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada karotis arterlerinde izlenen plakların erkek cinsiyet, diyabet varlığı, PTH ve vasküler kalsifikasyonla anlamlı derecede korele olduğunu göstermişlerdir. Vasküler kalsifikasyonunu ise kalsiyum-fosfor çarpımıyla ilişkili bulmuşlardır [26]. Bizim çalışmamızda Sumida ve arkadaşlarınıninkine benzer olarak vasküler kalsifikasyon skorunun PTH ve kalsiyum düzeyi arttıkça arttığı saptanmıştır.

Arteriyel sertliğin moleküler düzeydeki belirleyicileri arasında endotel disfonksiyonu, matriks metalloproteinazlarının salınımı ve proteoglikan yapısında değişimler gibi çeşitli mekanizmalar yer alır [33]. Arteriyel sertlik, kronik böbrek yetmeliği hastalarında erken dönemde açığa çıkmaktadır. Arteriyel sertliğin göstergesi olan NDH kronik böbrek yetmezliğinde artmıştır. NDH böbrek nakli sonrasında anlamlı olarak azalmaktadır [38]. Vasküler kalsifikasyon gelişikten sonra NDH'da gerileme olması mümkün değildir. Bizim çalışmamızda damar duvarında yeterli sayıda hastada vasküler kalsifikasyon gösterilememesine rağmen, hastaların NDH ve intima-media kalınlıkları yüksek ölçülmüştür, ancak aralarında anlamlı ilişki gösterilememiştir. İntima-media kalınlığında ciddi artış olmadan ve vasküler kalsifikasyon gelişmeden NDH artmaktadır. Bu durum arteriyel sertlik gelişiminde moleküler düzeydeki faktörlerin de kalsifikasyon kadar etkili olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda bir takım sınırlayıcı noktalar mevcuttu. Her ne kadar iliak arter ve renal arterler anatomik olarak mükümler arter yapısında olsalar da karşılaştırmanın aynı arterlerde yapılması daha uygun olabilirdi. Hastaların ortalama yaşı 35 ± 10 ve ortalama hemodiyaliz süreleri 31.55 ± 38 aydı. Çalışmaya alınan hastalar genç

oldukları ve diyaliz süreleri kısa olduğu için damar duvarında beklenen değişiklikler yeterli sayıda hastada saptanamadı. Hastalar genç ve diyaliz süreleri kısa olmasına rağmen intima-media kalınlıklarının vericilerden yüksek olması, birçok endotel düzeyinde faktörle beraber, üreminin de damar duvarına etki ettiğini desteklemektedir.

Sonuç olarak vasküler kalsifikasyon kardiyovasküler mortalitenin en önemli göstergelerindendir. Histopatolojik olarak vasküler kalsifikasyonun derecesini belirlemeye yarayan intima-media kalınlığı böbrek nakli alıcılarında sağlıklı vericilerden daha yüksektir. NDH ile vasküler kalsifikasyon skoru arasında anlamlı ilişki saptanırken, intima-media ile NDH arasında ilişki ortaya konulamamıştır. Histopatolojik olarak vasküler kalsifikasyon saptanmamış olmasına rağmen alıcılarda NDH ölçümlerinin yüksek olması arteriyel sertliğin fonksiyonel, endotel düzeyinde artmış sitokinler nedeniyle olduğunu desteklemektedir. Daha geniş hasta grubunda ileri çalışmaların yapılması gerekir.

ÖZET

Son Dönem Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Arteriyel Sertlik ile Vasküler Histomorfometrik Bulguların Korelasyonu

Kardiyovasküler hastalık kronik böbrek yetmezliğinin oldukça erken evrelerinde gelişmektedir. SDBY hastalarda genel populasyona göre ateroskleroz gelişme prevalansı çok daha yüksektir. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda aterosklerotik sürecin bir göstergesi de vasküler kalsifikasyondur. Bu çalışmada, böbrek nakli alıcılarında ve sağlıklı vericilerde, arteriyel sertlik ile vasküler histomorfometrik ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya 62 böbrek nakli alıcısı olan son dönem böbrek yetmezlikli hasta (44E/18K, 35±10) ve 57 sağlıklı verici (18E/39K, 46±10) alınmıştır. Böbrek nakli yapılan alıcı ve verici gruplarında nakil öncesi karotiko-femoral nabız dalga hızı (NDH) ile arteriyel sertlik değerlendirilmiştir. Nakil sırasında hasta grubundan iliak arter, verici grubundan renal arter örnekleri alınmış ve histomorfometrik olarak değerlendirilmiştir. Histomorfometrik değerlendirmede arter örneklerinde; intima-media kalınlığı, kalsifikasyon varlığı değerlendirilip ateroskleroz sınıflaması yapılmıştır. Olguların yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basınçları (SKB, DKB), kardiyovasküler olay öyküleri, sigara kullanım öyküsü, diyaliz süresi ve tipi, lipid profili, CRP, glukoz, BUN, kreatinin, kalsiyum, fosfor, albumin, PTH değerleri kaydedilmiştir. Alıcı grubunda lateral lomber grafi çekilerek abdominal aorta kalsifikasyonu skorlandırılmıştır.

Çalışmaya alınan hasta gruplarından alıcılarda sistolik ve diastolik kan basıncı, kreatinin, fosfor, trigliserit, CRP değerleri, NDH ölçümleri ve intima-media kalınlıkları vericilere kıyasla anlamlı yüksek olarak saptanırken, yaş, beden kitle indeksi ve HDL değerleri verici grubunda anlamlı yüksek olarak tespit edilmiştir. Alıcı grubunda yapılan tekli korelasyon analizinde; NDH ile yaş ($p=0.005$, $r=0.35$), SKB ($p=0.05$, $r=0.24$), diyabet varlığı ($p=0.012$, $r=0.32$) ve vasküler kalsifikasyon

skoru ($p=0.009$, $r=0.33$) arasında; vasküler kalsifikasyon skoruyla kalsiyum düzeyi ($p=0.035$, $r=0.27$), PTH ($p<0.001$, $r=0.52$) ve yaş ($p=0.01$, $r=0.41$) arasında; histolojik ölçümlenmiş intima-media kalınlığı ile yaş ($p=0.001$, $r=0.27$) arasında pozitif korelasyon saptandı. Verici grubunda yapılan tekli korelasyon analizinde NDH ile yaş ($p<0.001$, $r=0.52$), SKB ($p=0.023$, $r=0.30$) ve DKB ($p=0.031$, $r=0.28$) arasında pozitif korelasyon saptandı. Çalışmaya alınan hastalardan sadece bir olguda medial kalsifikasyon, iki tanesinde intimal kalsifikasyon saptandı. Alıcı grubunda nabız dalga hızı ölçümleri %25 yüksek olanlar diğer olgularla karşılaştırıldı. NDH yüksek olan grupta vasküler kalsifikasyon skoru $2\pm3,8$ iken diğer grupta vasküler kalsifikasyon yoktu ($p<0.001$).

Sonuç olarak böbrek nakli alıcılarında histolojik intima-media kalınlığı sağlıklı vericilerden daha yüksektir. NDH ile vasküler kalsifikasyon skoru arasında anlamlı ilişki saptanırken, intima-media ile NDH arasında ilişki ortaya konulamamıştır.

Anahtar Kelime: Vasküler kalsifikasyon, arteriyel sertlik, intima-media kalınlığı, nabız dalga hızı, son dönem böbrek yetmezliği

SUMMARY

The Correlation of Arterial Stiffness and Vascular Histomorphometric Findings in End Stage Renal Disease

Cardiovascular disease can be seen at the early stages of chronic kidney disease. The prevalence of atherosclerosis is greater in patients with end stage renal disease than the normal population. In patients with chronic kidney disease, one of the manifestations of atherosclerosis is vascular calcification. Different types of calcification can be seen at chronic kidney disease. In the present study, we investigated the correlation between the arterial stiffness and the vascular histopathology.

Sixty two renal transplantation patients (44Male/18Female, 35±10) and fiftyseven healthy donors (18Male/39Female, 46±10) were included. Arterial stiffness of each group was assessed using non-invasive SphygmoCor® Pulse Wave Velocity (PWV) System before renal transplantation. At the time of renal transplantation samples of iliac artery from the patients and renal artery samples from the donors were obtained. At the histomorphological evaluation vascular calcification, intima-media thickness and atherosclerosis classification was determined. Age, gender, type and duration of hemodialysis, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) levels, body mass index, creatinine, CRP, serum lipids, albumin, calcium, phosphate, and parathormone levels were also determined.

Systolic and diastolic blood pressure levels, creatinine, phosphate, triglyceride, CRP, PWV values and intima-media thickenings were significantly higher in patient group than the healthy donor group. There was a positive correlation between PWV and age ($p=0.005$, $r=0.35$), SBP ($p=0.05$, $r=0.24$), presence of diabetes mellitus ($p=0.012$, $r=0.32$) and vascular calcification score ($p=0.009$, $r=0.33$) in the patient group. Also there was a positive correlation between vascular calcification score and serum calcium levels ($p=0.035$, $r=0.27$), parathormone ($p<0.001$, $r=0.52$) and age

($p=0.01$, $r=0.41$). Histologically measured intima-media thickness was found to positive correlated with age ($p=0.001$, $r=0.27$) in the patient group. In the healthy donor group PWV was positively correlated with age ($p<0.001$, $r=0.52$), SBP ($p=0.023$, $r=0.30$) and DBP ($p=0.031$, $r=0.28$). During the histological evaluation it was seen that only one patient had medial calcification, and two patients had intimal calcifications. Patient group was categorized by PWV values. At the group with the %25 higher PWV values, vascular calcification score was $2\pm 3,8$, however at the PWV lower group there was no vascular calcification ($p<0.001$).

As a result, vascular intima-media thickness is higher in patients with end stage kidney disease than the healthy donors. There is a significant relationship between PWV and vascular calcification score, but we did not find any relationship between intima-media thickness and PWV. Further studies are needed to clarify the pathophysiology of arterial stiffness in end stage renal disease and also relationship between vascular histopathology and arterial stiffness.

Key Words: Vascular calcification, arterial stiffness, intima-media thickness, pulse wave velocity, end stage renal disease

KAYNAKLAR

1. Shioi A, Nishizawa Y. Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis and Clinical Implications. *Journal of Renal Nutrition* 2009, 19: 78–81.
2. Block GA. Mineral Metabolism, Mortality, and Morbidity in Maintenance Hemodialysis. *Journal of American Society of Nephrology* 2004, 15: 2208–2218.
3. Nikolov IG, Mozar A, Drücke T, Massy AZ. Impact of Disturbances of Calcium and Phosphate Metabolism on Vascular Calcification and Clinical Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease. *Blood Purification* 2009, 27: 350–359.
4. Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L, Jaar BG, Fink NE, Coresh J, Klag MJ, Powe NR. Changes in Serum Calcium, Phosphate and Parathormone and the Risk of Death in Incident Dialysis Patients: a Longitudinal Study. *Kidney International* 2006, 70: 351–357.
5. Mehrotra R. Disordered Mineral Metabolism and Vascular Calcification in Nondialyzed Chronic Kidney Disease Patients. *Journal of Renal Nutrition* 2006, 16: 100–118.
6. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive Assesment of Arterial Stiffness and Risk of Atherosclerotic Events. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2003, 23: 554–566.
7. Covic A, Haydar AA, Bhamra-Ariza P, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Aortic Pulse Wave Velocity and Arterial Wave Reflections Predict the Extent and Severity of Coronary Artery Disease in Chronic Kidney Disease Patients. *Journal of Nephrology* 2005, 18: 388–396.
8. Amann K. Media Calcification and Intima Calcification Are Distinct Entities in Chronic Kidney Disease. *Clinical Journal of American Society of Nephrology* 2008, 3: 1599–1605.
9. Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E, Islam T, Muntner P, Block GA. Association of Pulse Wave Velocity With Vascular and Valvular

- Calcification in Hemodialysis Patients. *Kidney International* 2007, 71: 802–807.
10. Stevens LA, Djurdev O, Cardew S, Camron E, Levin A. Calcium, Phosphate, and Parathyroid Hormone Levels in Combination and as a Function of Dialysis Duration Predict Mortality: Evidence for the Complexity of the Association between Mineral Metabolism and Outcomes. *Journal of the American Society of Nephrology* 2004, 15: 770–779.
 11. Shantouf R, Kovesdy CP, Kim Y, Ahmed N, Luna A, Luna C, Rambod M, Nissenson AR, Budoff MJ, Kalantar-Zadeh K. Association of Serum Alkaline Phosphatase with Coronary Artery Calcification in Maintenance Hemodialysis Patients. *Clinical Journal of American Society of Nephrology* 2009, 4: 1106–1114.
 12. Huybers S, Bindels RJ. Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: New Developments in Drug Therapy. *Kidney International* 2007, 72: 663–665.
 13. Neves KR, Graciolli FG, dos Reis LM, Graciolli RG, Neves CL, Magalhães AO, Custódio MR, Batista DG, Jorgetti V, Moysés RMA. Vascular calcification: contribution of parathyroid hormone in renal failure. *Kidney International* 2007, 71: 1262–1270.
 14. Parhami F, Basseri B, Hwang J, Tintut Y, Demer LL. High-Density Lipoprotein Regulates Calcification of Vascular Cells. *Circulation Research* 2002, 91: 570–576.
 15. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical Applications of Arterial Stiffness; Definitions and Reference Values. *Hypertension* 2002, 15: 426–444.
 16. Ali Reza K, Ammarin T, Shane L, John A. Estimation of an Age-Specific Reference Interval for Pulse Wave Velocity: a Meta-analysis. *Journal of Hypertension* 2006, 24: 1231–1237.
 17. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F. Impairment of Arterial Function in Chronic Kidney Disease: Prognostic Impact and Therapeutic Approach. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2002, 17: 13–15.

18. Bhan I, Thadhani R. Vascular Calcification and ESDR: A Hard Target. *Clinical Journal of American Society of Nephrology* 2009, 4: 102–105.
19. Deloach SS, Townsend RR. Vascular stiffness: Its Measurement and Significance for Epidemiologic and Outcome Studies. *Clinical Journal of American Society of Nephrology* 2008, 3: 184–192.
20. Ibel LS, Alfrey AL, Huffer WE, Craswell PW, Anderson JT, Weil R. Arterial Calcification and Pathology in Ureamic Patients Undergoing Dialysis. *American Journal of Medicine* 1979, 66: 790-796.
21. Nayır A, İlmay B, Kılıçaslan I, Ander H, Emre S, Şirin A. Arterial Changes in Paediatric Haemodialysis Patients Undergoing Renal Transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2001, 16: 2041-2047.
22. Persson J, Formgren J, Israelson B, Berglund G. Validation of Ultrasound-Determined Intima-media Thickness and Atherosclerosis. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1994, 14: 261-264.
23. Aoki A, Kojima F, Uchida K, Tanaka Y, Nitta K. Associations Between Vascular Calcification, Arterial Stiffness and Bone Mineral Density in Chronic Hemodialysis Patients. *Geriatrics and Gerontology International* 2009, 9: 246-252.
24. Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, Drüeke TB, Massy ZA. Effects of Uremic Toxins on Vascular and Bone Remodelling. *Seminars in Dialysis* 2009, 22: 433-437.
25. Sigrist MK, Taal MW, Bungay P, McIntyre C. Progressive Vascular Calcification over 2 Years Is Associated with Arterial Stiffening and Increased Mortality in Patients with Stages 4 and 5 Chronic Kidney Disease. *Clinical Journal of American Society of Nephrology* 2007, 2: 1241-1248.
26. Sumida Y, Nakayama M, Nagata M, Nakashita S, Suehiro T, Kaizu Y, Ikeda H, Izumaru K. Carotid Artery Calcification and Atherosclerosis at the Initiation of Hemodialysis in Patients with End-Stage Renal Disease. *Clinical Nephrology* 2010, 73: 360-369.
27. Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of Capacitive and Conduit Arteries. Prognostic Significance for End-Stage Renal Disease Patients. *Hypertension* 2005, 45: 592-596

28. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, Stein G, Raabe G, Wiest G, Mall G, Aman K. Morphology of Coronary Atherosclerotic Lesions in Patients with End-stage Renal Failure. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2000, 15: 218-223.
29. Guérin AP, Pannier B, Metivier F, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Assessment and Significance of Arterial Stiffness in Patients with Chronic Kidney Disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2008, 17: 635-641.
30. Shroff RC, McNair R, Figg N, Skepper JN, Schurgers L, Gupta A, Hiorns M, Donald AE, Deanfield J, Rees L, Shanahan CM. Dialysis Accelerates Medial Vascular Calcification in Part by Triggering Smooth Muscle Cell Apoptosis. *Circulation*. 2008, 118:1748-1757.
31. McCullough PA, Agarwal M, Agrawal V. Review Article: Risks of Coronary Artery Calcification in Chronic Kidney Disease: Do the Same Rules Apply? *Nephrology* 2009, 14: 428-436.
32. Sengstock D, Sands RL, Gillespie BW, Zhang X, Kiser M, Eisele G, Vaitkevicius P, Kuhlmann M, Levin NW, Hinderliter A, Rajagopalan S, Saran R. Dominance of Traditional Cardiovascular Risk Factors Over Renal Function In Predicting Arterial Stiffness in Subjects with Chronic Kidney Disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2010, 25: 853-861.
33. Agabiti-Rosei E, Porteri E, Rizzoni D. Arterial Stiffness, Hypertension, and Rational Use of Nebivolol. *Vascular Health and Risk Management* 2009, 5: 353-60.
34. Gusbeth-Tatomir P, Covic A. Causes and Consequences of Increased Arterial Stiffness in Chronic Kidney Disease Patients. *Kidney and Blood Pressure Research* 2007, 30: 97-107.
35. Nitta K, Ishizuka T, Horita S, Hayashi T, Ajiro A, Uchida K, Honda K, Oba T, Kawashima A, Yumura W, Kabaya T, Akiba T, Nihei H. Soluble Osteopontin and Vascular Calcification in Hemodialysis Patients. *Nephron* 2001, 89: 455-458.
36. Westenfeld R, Schäfer C, Krüger T, Haarmann C, Schurgers LJ, Reutelingsperger C, Ivanovski O, Drueke T, Massy ZA, Ketteler M, Floege J,

- Jahnen-Dechent W. Fetuin-A protects against atherosclerotic calcification in CKD. *Journal of American Society of Nephrology* 2009, 20: 1264-1274.
37. Stenvinkel P, Wang K, Qureshi AR, Axelsson J, Pecoits-Filho R, Gao P, Barany P, Lindholm B, Jogestrand T, Heimbürger O, Holmes C, Schalling M, Nordfors L. Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: Impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney International* 2005, 67: 2383-2392.
38. Keven K, Calayoglu R, Sengul S, Dincer I, Kutlay S, Erturk S, Erbay B, Nergizoglu G. Comparative Effects of Renal Transplantation and Maintenance Dialysis on Arterial Stiffness and Left Ventricular Mass Index. *Clinical Transplantation* 2008, 22: 360-365.
39. Porazko T, Kuźniar J, Kuszczal M, Kuźniar TJ, Weyde W, Kuriata-Kordek M, Klinger M. Increased Aortic Wall Stiffness Associated with Low Circulating Fetuin A and High C-reactive protein in Predialysis Patients. *Nephron Clinical Practice* 2009, 113: 81-87.