

T 1816



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

**PERİTON DİALİZİ HASTALARINDA ENDOTELYAL
FONKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ †**

UZMANLIK TEZİ

Dr. B. Çağlar Ruhi

Tez Danışmanı : Doç.Dr. Murat Tuncer

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

Antalya, 2005

TEŐEKKÜR

Sayın Prof. Dr. Gülőfen Yakupoğlu başta olmak üzere, asistanlığım süresince eğitimime katkıda bulunan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tüm hocalarıma, asistanlığım süresince aynı ortamı paylaŐtıđım çalışma arkadaşlarıma, bu tezin oluşumunda yakın ilgisi ve yardımlarından dolayı değerli hocam Doç. Dr. Murat Tuncer' teŐekkürlerimi sunarım.

Dr. B. Çadılar Ruhi

Antalya, 2005

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
SİMGE VE KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
2. GENEL BİLGİLER	3-14
2.1 Son dönem böbrek yetmezliği insidans/prevalans/etyoloji	3
2.2 Son dönem böbrek yetmezliğinde renal replasman tedavisi	3-4
2.3 Periton Dializi	5-6
2.4 Son dönem böbrek yetmezliğinde mortalite	6-7
2.5 Aterosklerotik kalp hastalığı	8-9
2.6 Endotel	9
2.7 Endotel disfonksiyonu	9-10
2.8 Endotel disfonksiyonu tanı yöntemleri	12
2.8.1 Doppler-USG	12
2.8.2 İntrakoronar Çalışmalar	13
2.8.3 Pletismografi	13
2.8.4 Pozitron Emisyon Tomografi	13
2.8.5 Serum Belirteçleri	14
3. MATERYAL ve METOD	15-17
3.1 Çalışma Grubu	15
3.2 Metod	16
3.3 Endotel fonksiyon değerlendirilmesi	16
3.4 İstatistik	17
4. BULGULAR	18-20
5. TARTIŞMA	21-23
SONUÇ	24
ÖZET	25
KAYNAKLAR	26-36

SİMGE VE KISALTMALAR

ACE-İ	Angiotensin converting enzim inhibitörü
ARB	Angiotensin reseptör blokörü
ABD	Akıma bağı dilatasyon
AGE	İleri glukilizasyon son ürünleri
CRP	C- reaktif protein
DM	Diabetes Mellitus
EKG	Elektrokardiografi
EKO	Ekokardiografi
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
GTN	Sublingual gliseril trinitrat
HT	Hipertansiyon
HD	Hemodiyaliz
KAH	Koroner arter hastalığı
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KVO	Kardiovasküler olay
PD	Periton Dializi
SDBY	Son dönem böbrek yetmezliği

ŒEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Œekil 4.1: PD grubu ve kontrol grubunda Akıma Bağlı Dilatasyon 20

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Çizelge 2.1: Türkiye' de SDBY hastalarında etyoloji TND 2003	4
Çizelge 2.2: Türkiye'de dializ modalitelerinin oranı TND 2002	4
Çizelge 2.3: Türkiye' de Hemodializde mortalitenin etyolojisi	7
Çizelge 2.4: Türkiye' de periton dializinde mortalitenin etyolojisi	7
Çizelge 2.5: Endotel hücrelerinin fonksiyonel özellikleri	11
Çizelge 4.1: Demografik ve biokimyasal parametreleri	19
Çizelge 4.2: Hemodinami ve endotel fonksiyonları karşılaştırması	19

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) çeşitli nedenlere bağlı olarak nefronların ilerleyici kaybının olduğu , 3 aydan uzun süren glomerüler filtrasyon hızının 60ml/dk dan düşük olması ile karakterize bir sendromdur. GFR aylar/yıllar içerisinde azalma gösterir ve bu azalma hızı altta yatan nedene göre değişkenlik gösterir (1,2). Klinik açıdan KBH asemptomatik renal fonksiyon azalmasından son dönem böbrek yetmezliğinde görülen üremik tabloya kadar geniş bir spektrum gösterir (1,3).

Son dönem böbrek yetmezliği; insidans ve prevalansı yüksek, dializ veya renal transplantasyon şeklinde renal replasman tedavisine ihtiyaç duyulan bir klinik durumdur. Amerika Birleşik Devletlerinde 2000 yılı rakamlarına göre 275.000 hasta hemodializ (%87,9) veya periton dializi (%9,2) şeklinde renal replasman tedavilerinden birisini uygulamaktadır (1,4).

KBH olan hastalarda daha SDBY aşamasına ulaşmadan önce, kardiyovasküler hastalık prevalansının yüksek olduğu yönünde kanıtlar vardır (4,5,6). Dializin başlangıcında hastanın kardiyovasküler durumunun uzun dönem mortaliteyi etkilemesinden dolayı bu bulgu oldukça önemlidir (6).

KBH' ları , özellikle SDBY'i olan hastalar genel popülasyona göre oldukça yüksek düzeyde kardiyovasküler hastalıklar açısından risk altındadır. Dializ hastalarında kardiyovasküler olaylar morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleridir. Bu hastalarda hospitalizasyonun %40, mortalitenin de %50 nedeni KVO kardiyovasküler olaylardır (4,7,9).

Yaş, cinsiyet ve ırka göre düzenleme yapıldığında KVH riskinin SDBY olan hastalarda, genel popülasyona göre 10 ila 20 kat artmış olduğu gösterilmiştir (8). Bu nedenle KBH vaskülopatik bir süreç olarak kabul edilebilir (10). Kardiyovasküler anormalliklerin önlenmesi, en azından geciktirilebilmesi, kardiyovasküler hastalıkların artmış riskinin nedenlerinin

anlaşılabilmesi ve uygun yaklaşımların belirlenebilmesi KBH takibinde hızla önem kazanmaktadır (7)

SDBY olan hastalarda artmış kardiovasküler hastalık prevalansının yüksek olması; hızlanmış ateroskleroza ve/veya vasküler patolojiye neden olabilecek patolojik durumların bu hastalarda bir arada bulunmasına bağlı olabilir (1) . Bu patolojik durumlar arasında HT ,DM ,Sigara içimi ,Dislipidemi gibi klasik risk faktörlerinin yanı sıra; endotel disfonksiyonu, hipoalbuminemi, enflamasyon, oksidatif stress ve AGE's oluşumu gibi üremi ilişkili risk faktörleri vardır (1,11,12,13,14). Tüm bu nedenlerin örneğin oksidatif stresin dializ hastası olmayan diğer hasta grupları ve deneysel çalışmalarda endotel disfonksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir (15,16).

Bu çalışmanın amacı; periton dializi hastalarında, artmış kardiovasküler olayların zemininde endotel disfonksiyonun rolü sebebiyle, periton dializi hastalarında normal populusyona göre endotel disfonksiyonu bulunup, bulunmadığının araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

Kronik Böbrek hastalığı , 3 aydan uzun süren GFR'ın 60ml/dk dan düşük olması ile karakterize bir sendromdur. Klinik açıdan KBY asemptomatik renal fonksiyon azalmasından üremik tabloya kadar geniş bir spektrum gösterir (1,3) . Glomerüler filtrasyon hızı <15ml/dk olduğunda üremik tablo ortaya çıkar. Dializ veya renal transplantasyon şeklinde renal replasman tedavisine ihtiyaç duyan bu dönem son dönem böbrek yetmezliği olarak tanımlanır(2,3) .

2.1 Son dönem böbrek yetmezliği insidans/prevalans/etyoloji

Son dönem böbrek yetmezliği insidansı ABD' de 333/1.000.000 , prevalansı ise 1435/1.000.000 düzeyindedir . Son dönem böbrek yetmezliği etyolojileri göz önüne alındığında Diabetes mellitus ilk sırada gelmektedir 1980' li yıllarda SDBY'nin %20 sının nedeni DM iken ; 2002 yılında bu oran %45'e ulaşmıştır.HT %30 vakada etyolojik neden iken glomerülo nefritler %20 vakada izlenmiştir (18) .

Türkiye 'de son dönem böbrek yetmezliği insidansı 70/1.000.000, prevalansı ise 395/1 000.000 düzeyindedir ve renal replasman tedavisi alan yaklaşık 22550 hasta bulunmaktadır (19) . Türkiye' de son dönem böbrek yetmezliği etyolojileri göz önüne alındığında ABD' lerine benzer şekilde en sık DM izlenmektedir (%22.8) , Hipertansiyon %18,1, Kronik Glomerülo nefritler %14,2 oranlarında diğer major etyolojik nedenler olduğu ortaya konmuştur (Çizelge 1) (20).

2.2 Son dönem böbrek yetmezliğinde renal replasman tedavisi

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar renal replasman tedavisine ihtiyaç duyarlar . Renal replasman tedavisinde hemodializ , periton dializi ve transplantasyon olmak üzere 3 farklı modalite mevcuttur . Dializ modilitesi tercihi doktorların yaklaşımı ve tecrübesine, ülke sağlık politikalarına göre değişkenlik gösterir. Periton dializi uygulananı Japonya'da %9 düzeyinde iken Meksika'da %58 oranına ulaşır (1).

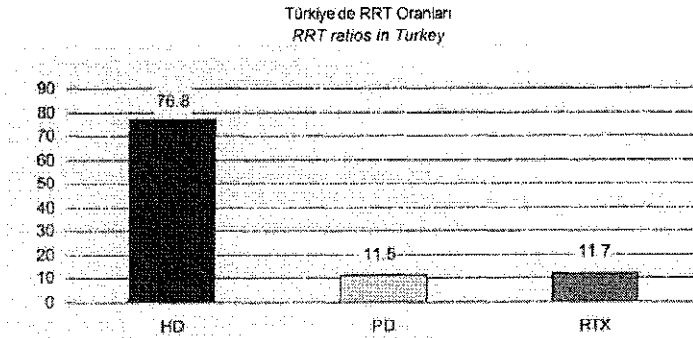
Türkiye' de en sık kullanılan modalite %76,8 ile hemodializdir, periton dializi %11,5 , renal transplantasyon ise %11,7 oranında uygulanmaktadır (Çizelge 2) (20). USRDS 2000 raporuna göre son 10 yılda ölüm oranları hem periton dializi hem de hemodializ için toplamda %38,5 oranında düşer iken; periton dializi yapan hastalarda %63,7 oranında düşmüştür (21) Kanada (22) ve ABD(23) dataları son dönem böbrek yetmezliği ilk 1-2 yılında periton dializinin sağ kalım avantajı sağladığı gösterilmiştir. Bu da kontrendikasyon olmadığı takdirde dializ modalitelerinden periton dializi tercihini ön plana çıkartan bir sonuçtur.

4. 2003 yıl sonu itibarıyla (31/12/2003) herhangi bir renal replasman tedavisinde (dializ tedavisi gören veya fonksiyone böbrek graftı) olan bütün SDBY hastalarında etyolojik dağılım

Etyolojik neden	Sayı	Yüzde
Kronik glomerüler hastalık	3192	14.2
Diabetes mellitus	5146	22.8
Hipertansiyona bağlı SDBY*	4072	18.1
Kistik böbrek hastalığı	1097	4.9
Kronik interstisyel nefritler	1016	4.5
Ürolojik hastalıklar (taş, obstrüksiyon, VUR vb.)	1353	6.0
Renal amiloidoz (primer veya sekonder)	488	2.1
Behçet hastalığı	24	0.1
Alport sendromu	76	0.3
Bilinen diğer nedenler	1145	5.1
Nedeni bilinmeyen	4961	22.0
Toplam	22550	100.0

* Renal parenkimal hipertansiyon ve diğer nedenlere bağlı hipertansiyon yazılmamıştır. (Merkez sayısı: 329)

Çizelge 1: Türkiye' de SDBY hastalarında etyoloji TND 2003



Çizelge 2 : Türkiye' de dializ modalitelerinin oranı TND 2002

2.3 Periton Dializi

Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) 1978'de Moncrief, Nolph ve Popovich tarafından tanımlanan ve tüm dünyada en sık kullanılan intrakorporeal diyaliz yöntemidir (24). Periton diyaliz pratiğinde iki temel sorun bulunmaktadır: peritonit ve halihazırda uygulanan periton diyaliz solüsyonlarının biyouyumlu olmaması (25).

Periton membranı semipermeabl bir membrandır. Periton membranında bazal lamina üzerine yerleşmiş tek katlı mezotel hücreleri bulunur. Bunların altında kompakt bir tabaka vardır. Kompakt tabakanın içinde konnektif doku stroması içine gömülmüş çok sayıda kollajen lifi bulunur. Bu alandaki intertisyumun büyük oranda glikoprotein ve proteoglikanlardan oluştuğu, fibroblastlar, mast hücreleri ve lenfatikleri içerdiği görülmüştür. Kompakt tabakanın altında kılcal damarlar bulunur (26).

Diyaliz sisteminin esası su ve solütlerin periton membranındaki kılcal damarlar ve periton boşluğundaki diyaliz sıvısı arasındaki geçişi prensibine dayanır (25). Periton diyalizi dializat sıvısı ile peritoneal kılcal damarlar arasında gerçekleşen diffüzyon, ultrafiltrasyon ve absorpsiyon ile gerçekleşir.

PD temel olarak SAPD (sürekli ayaktan periton diyalizi) ve APD (aletli periton diyalizi olarak iki şekilde uygulanabilir, bu rejimlerde hastaların ihtiyacına göre; Ultrafiltrasyon volumunu arttırmak, icodextran, aminoasit içerikli solüsyonların kullanımı, düşük kalsiyum içerikli solüsyonların kullanımı gibi modifikasyonlar yapılabilir (17).

Periton diyalizinin mortaliteyi azaltma açısından ilk 2 yıllık dönemde ilk tercih edilen modalite olması gerekliliği yönünde son zamanlarda artan kanıtlar vardır (22). Buna ilave olarak PD özellikle; HD uygulanımını kısıtlayan vasküler giriş yaratma güçlüğü olduğu durumlarda, dirençli kalp yetmezliğinde, 0-5 yaş arası pediatrik grup ve genç grupta, hemodializi tercih etmeyen aktif yaşam biçimi olan grupta tercih edilmelidir (27,28).

PD' nin kontrendike olduğu durumlar ise multipl karın içi

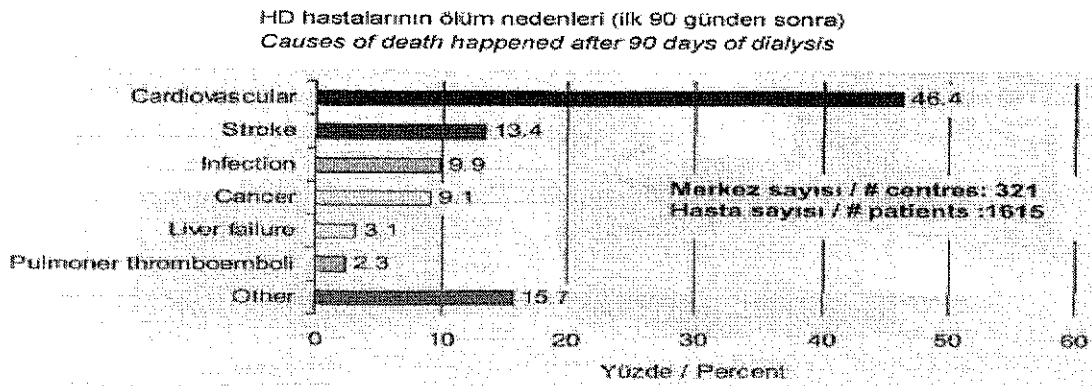
yapışıklıklar, ciddi inflamatuvar barsak hastalığı, aktif iskemik barsak hastalığı, intra abdominal absedir. Bunların dışında ciddi malnutrisyon, >10 gr proteinüri, ileri KOAH, asit varlığı ve düşük sosyoekonomik düzey de relatif kontrendikasyonlarıdır (27,28)

2.4 Son dönem böbrek yetmezliğinde mortalite

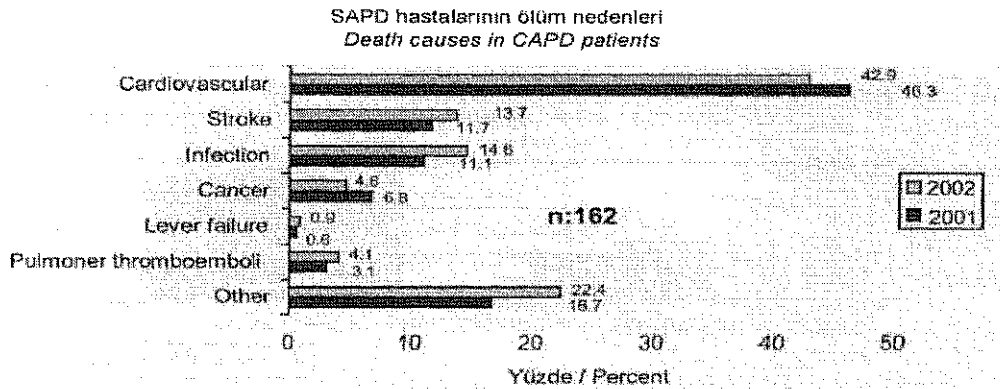
Kardiovasküler hastalıklar, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda mortalitenin en önemli nedenidir. Dializ hastalarında kardiyak ölüm oranı 1000 hasta yılında 104 ile 157 arasındadır. Dializ ve renal transplant hastalarında bütün ölümlerin %40-45 ine kalp hastalıkları neden olur (29,30). Türkiye 'de de son dönem böbrek yetmezliği tedavisinde kullanılan dializ modalitesinden bağımsız olarak mortalitenin en sık nedeni kardiovasküler hastalıklardır diğer major mortalite nedenleri ise serebrovasküler hastalıklar ve enfeksiyon hastalıklarıdır. Hemodializ de bu oran %46.4 , Periton dializinde ise %42.9 dur (Çizelge 3 ve 4) (19). Genel populasyon ile kıyaslandığında kardiovasküler olaylara bağlı yıllık ölüm oranları başta genç yaş grubunda ki; bu grupta genel populasyona göre 100 kat fazladır, daha yüksektir (31). Morbidite oranlarında bu hasta grubunda yüksektir. Hospitalizasyon gerektiren MI veya angina oranı hemodializ hastalarında yılda %10 düzeyindedir ve bu hastalarda 1 ve 5 yıllık mortalite oranları sırasıyla %60 ve %90 dır. Hospitalizasyon veya ek ultrafiltrasyon gerektiren pulmoner ödem gelişimi benzer şekilde izlenir. Hastaların yaklaşık %35'i kalp yetmezliğinin klinik semptomlarını dializ ihtiyacı başladığı dönemlerde göstermeye başlar (32,33) .

Kardiyak hastalıkların çoğunun klinik sonuçları kardiomyopati ve iskemik kalp hastalığına bağlıdır. Kardiomyopati; myokardial iskemi olsun veya olmasın , sistolik disfonksiyona yol açan dilate sol ventrikül veya diastolik disfonksiyona yol açan hipertrofik sol ventrikül şeklinde izlenebilir. İskemik kalp hastalığı ise sıklıkla kritik koroner arter hastalığı (Aterosklerotik plaklara bağlı büyük koroner damarların daralması) veya küçük damar hastalığı ve sol ventrikül hipertrofisi varlığında görülen semptomlar ile karakterizedir. MI veya angina myokardın yukarıda ki

nedenlere bağlı azalmış perfüzyonuna sonucunda ortaya çıkar. Büyük arterlerin yapısının aterogenez yanı sıra arterioskleroz nedeniyle de değişebildiği gösterilmiştir (34) Damar içi vaskuler remodelling damar sertliği ve çapında artmaya yol açan hemodinamik aşırı yüklenme sonucunda ortaya çıkar. Sürekli etkiler sonucunda damar dilatasyonu ve hipertrofisi ortaya çıkar, bu da sol ventrikül yapı ve fonksiyonunu olumsuz şekilde etkilediği ve mortalite artışı ile sıklı ilişkisi olduğu ortaya konmuştur (35,36) .



Çizelge 3: Türkiye' de Hemodializde mortalitenin etyolojisi TND 2002



Çizelge 4: Türkiye' de periton dializinde mortalitenin etyolojisi TND 2002

2.5 Aterosklerotik Kalp Hastalığı

İnsanlarda, bazal myokardial kan akımı, koroner arter stenozunun derecesinden bağımsız olarak sabit kalma eğilimindedir. Kan akımının arttığı durumlarda, %40 düzeyinde stenotik lezyonlarda koroner kan akımında progresif azalma başlar ve myokardial perfüzyon bozulur. Stenoz %80 düzeyine ulaştığında ise bazal durumlarda bile perfüzyon bozukluğu ortaya çıkar (37). Bu nedenle stenoz progressif olarak koroner vazodilatatör rezervi azaltır

Üremik durumlarda, özellikle eşlik eden komorbid durumların varlığında hemodinamik ve metabolik olarak damar duvar hasarına eğilim vardır. Bu sonuçta lipid ve monositlerin arterial duvardan diffüzyonuna ve bunu takip eden köpük hücre oluşumu, fibroblast ve düz kas hücre proliferasyonu ile ateromatöz plağın genişlemesi ve tıkaç oluşumuna neden olur.

Major koroner damarların kritik düzeyde stenozu ile karakterize olan koroner arter Hastalığının ; kronik böbrek hastalığı olan populasyonda prevalansı yüksektir. Bu hem hastaların demografik özelliklerine hem de diabetes mellitus, hipertansiyon gibi altta yatan hastalıklara bağlıdır. Dialize başlayan hastalarda KAH prevalansı; semptomların değerlendirilmesi veya tarama yöntemlerine bağlı olarak değişik serilerde %15 ile %73 arasında değişir (32,38,39).

Aterom plağı oluşumunda hem mekanik, hem de humoral faktörler rol oynar. Arterial hipertansiyon damar duvarında basınç artışına ve damar duvarı içerisinde ve bifirkasyo bölgelerinde basınç değişikliklerine neden olur. Sonuçta endotelial hücre aktivasyonu ortaya çıkar (40). Damar duvarındaki basınç ve akıma sensitif olan katyonik kanalların aktivasyonu ile vazoaaktif ve büyüme düzenleyici faktörler salınır. Bunun sonucunda sitokin migrasyonunda, hücrel apoptozisde ve hücrel matrix sentezinde değişiklikler ortaya çıkar. Üremide kronik endotelial aktivasyon ve hasarın olduğu yönünde kanıtlar vardır (41,42).

Buna ek olarak SDBY olan hastalarda; normal kişilere göre endotelial aktivasyonun göstergesi olan vWF ve fibrinojen düzeyinin yüksek olduğu bilinmektedir (43) Bu bilgiler ışığında endotel hücrelerinin sürekli aktivasyon ve hasarı sonucunda ortaya çıkan endotel disfonksiyonun koroner arter hastalığının temelini teşkil eden ateroskleroz patogenezinde katkısı beklenebilir.

2.6 Endotel

Endotel, kan damarlarının iç yüzeyini döşeyen tek tabaka halinde dizilmiş hücrelerden meydana gelen bir organdır. Bu organ, yaklaşık olarak 1 kg ağırlığında olup $1-6 \times 10^{13}$ hücre içermekte ve 5000 m^2 yer kaplamaktadır (44,45). 19. yüzyılın başında bu organın sadece kan ile organlar arasında bir bariyer olduğu düşünülürken, 1980' lerde Furchgot ve Zawadski tarafından endotelin vazodilatör rolü tariflenmiştir (45,46). Arterial sistem, doku seviyesinde yeterli kan akımının her bir kalp siklusu sonucu değişen kan basıncı ve kan akımına karşı uyumunu sağlayarak görevini yerine getirmektedir. Kan akımının sürdürülmesi ise vasküler yapıların direncinde meydana gelen değişiklikler sonucu sağlanmaktadır (44).

Endotel lokal olarak birçok mediatör üretmekte ve bunlara karşı yanıt oluşturmaktadır (Çizelge 5) . Bunlardan en önemlileri Nitrik oksid, Endotelin, Angiotensin ve prostasiklinlerdir (44,47). Bu mediatörlerin koordineli bir şekilde çalışmasıyla ve vasokonstriktör ve vazodilatör etkilerin dengelenmesiyle doku kanlanması sağlanmaktadır (44,48).

2.7 Endotel disfonksiyonu

Vasküler tonusun belirlenmesi, hemostazın aktif olarak kontrol edilmesi, endotel geçirgenliğinin kontrolü ve vasküler düz kasın büyümesinin kontrolü endotelin fonksiyonel özellikleridir (Çizelge 5). Genel terim olarak endotel disfonksiyonu, endotelin fonksiyonel özelliklerinin bozulması olarak tanımlanmaktadır (47,48,49). Bu genel ifadenin yanında

endotel disfonksiyonu, daha çok endotele bağlı dilatasyondaki bozulmayı anlatmak için kullanılmaktadır (48).

Endotel disfonksiyonunun önemi, atherosklerotik sürecin erken evresinde meydana gelen ilk bozukluk olmasından kaynaklanmaktadır (50). Atherosklerozun erken evresinde meydana gelen endotel disfonksiyonunun hangi hastalıklarda veya hangi durumlarda ortaya çıktığının belirlenmesi, bu klinik sürece erken safhada müdahale edilebilmesine ve bu sürecin engellenmesine yol açacaktır (51).

Özellik	Mediatörler
Tromborezistansın ayarlanması	
Antitrombosit	Prostasiklin
	Nitrik oksit
Antikoagülan	Heparin benzeri proteoglikanlar
	Trombomodülin
Profibrinolitik	Doku plazminojen aktivatörü,
	Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
Antifibrinolitik	
Damar tonusunun ayarlanması	Prostasiklin (-)
	Nitrik oksit (-)
	Endotel kökenli hiperpolarize edici faktör (-)
	Angiyotensin dönüştürücü enzim ^a
	Endotelin (+)
Düz kas hücre büyümesinin ayarlanması	Heparin benzeri moleküller (-)
	Nitrik oksit (=)
	TGF β (-)
	Platelet kökenli büyüme faktörü A/B (+)
Seçici geçirgenlik bariyeri	Junctional proteinler
	Endositik reseptörler
	Hücre yüzeyi glikokaliksi

^aAngiyotensin I'in angiotensin II'ye dönüşümünü katalize eder ve bu olay vazokonstriksiyona neden olur +; artırır, -; azaltır, ELAM; endotelial lökosit adezyon molekülü, ICAM; hücreler arası adezyon molekülü, IL; interleükin, MCP; monosit kemoatraktan protein, PAF; trombosit aktive edici faktör, TGF; transforme edici büyüme faktörü, VCAM; damar hücresi adezyon molekülü

Çizelge 5: Endotel hücresinin fonksiyonel özellikleri

2.8 Endotel disfonksiyonu tanı yöntemleri

2.8.1 Doppler Ultrasonografi (USG)

Doppler USG yöntemi ilk defa Celermajer ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır. 1992 yılında yaptıkları çalışmada atheroskleroza veya atheroskleroz için risk faktörü bulunan hasta grubu ile kontrol grubunun endotel fonksiyonu doppler USG ile değerlendirilmiştir. Uyguladıkları bu yöntemde femoral arter veya brakial arter üzerinde havalı turnike 300 mmHg şişirilip 4,5 dk tutulduktan ve aniden havalı turnikenin basıncı sıfırlandırdıktan sonra işlemin başında ölçülen arterlerin çapları 45-60. sn arası tekrar ölçülmüştür. İşlemin başında ölçülen arter çapı ve havalı turnikenin aniden basıncının sıfırlandıktan sonra kan akımına bağlı olarak genişleyen arterin çapındaki fark yüzde olarak ifade edilip akıma bağlı dilatasyon olarak tanımlanmıştır. Aynı işlem sonrasında 400 mikrogram gliseril trinitrit (GTN) verilerek 3-4 dk sonrasında arterin çapı tekrar değerlendirilmiş, aradaki fark yüzde olarak ifade edilerek endotelden bağımsız dilatasyon olarak tanımlanmıştır (51). NO, akıma bağlı dilatasyondan sorumlu moleküldür (52). Birçok kan damarı, akıma bağlı olarak daha doğru ifadeyle kırkma etkisine (shear stress) bağlı olarak genişlemektedir. Endotel hücrelerinin zarlarında özel iyon kanalları bulunmaktadır, bunlardan bir tanesi potasyum kanallarıdır. Kırkma etkisine bağlı olarak potasyum kanalları açılmakta, endotelin hiperpolarizasyonuna neden olmaktadır (53,54). Hiperpolarizasyona uğrayan endotelde hücre içine kalsiyum girişi olmakta, bu da eNOS'u aktive ederek NO sentezi gerçekleşmektedir (52). Dolayısıyla akıma bağlı dilatasyon endotele bağlı dilatasyon olarak, GTN'ye bağlı dilatasyon ise endotelden bağımsız dilatasyon olarak ifade edilmektedir (55).

Doppler USG ile endotel fonksiyonunun değerlendirildiği yöntem noninvaziv ve kolayca tekrarlanabilen bir yöntemdir (48). Endotel disfonksiyonunu değerlendirmede altın standart kabul edilen intrakoroner değerlendirmelerle, doppler USG yönteminin sonuçları birbiriyle örtüşmektedir (56,57).

2.8.2 İnter koroner alışmalar

Endotel disfonksiyonunu değerlendirmede altın standart yöntem intrakoroner çalışmalardır (48). 1986 yılında Ludmer ve arkadaşları, asetilkolin vererek anjiyografik yöntemle koroner arterlerin çapını değerlendirmişlerdir. Normal sağlıklı endotelde asetilkolinin NO salınımına yol açarak vazodilatasyona, endotel disfonksiyonu bulunan hastalarda ise NO salınımı olmadığı için asetilkolinin direk düz kaslara etki ederek vazokonstriksiyona yol açtığı gözlenmiştir (58). Doppler kateteri veya teli kullanılarak endotelin asetilkoline karşı (endotele bağımlı) ve nitroprusside karşı (endotelden bağımsız) verdiği yanıtı göre değerlendirmeler yapılarak, atheroskleroz oluşmadan önceki safha olan endotel disfonksiyonu tespit edilebilmektedir (59,60)

2.8.3 Pletismografi

Endotel fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan pletismografi tekniğinde önkol arterine kateter yerleştirilerek ve asetilkolin, bradikinin ve serotonin gibi ilaçlar verilerek endotele bağlı vazodilatasyon llmektedir (61,62). Bu yöntem invaziv bir yöntem olmasına karşın endotel disfonksiyonuna yol açabilecek risk faktörlerinin değerlendirilmesinde kullanılan oldukça kabul edilmiş bir yöntemdir (61,63).

2.8.4 Pozitron emisyon tomografi

Pozitron emisyon tomografi (PET) ile noninvazif olarak miyokard kan akımı değerlendirilebilmektedir (64). Bazal kan akımı lldkten sonra dipiridamol veya adenozin verilerek kan akımı ve bunun sonucunda koroner akımı rezervi değerlendirilmekte dolayısıyla da endotel fonksiyonu değerlendirilebilmektedir (65). Bu yöntem noninvazif bir yöntem olmasına karşın oldukça pahalı ve çok az sayıda labaratuvarında uygulanabilmektedir (48).

2.8.5 Serum belirteçleri

Endotel, damar tonusunun belirlenmesinin yanında salgıladığı birçok mediatörle hemostazda da rol oynamaktadır. Bunlardan başlıcaları Von Willebrand faktör (vWF), tPA (doku plasminojen aktivatörü), PAI-1 (Plasminojen aktivatör inhibitörü-1) ve adhezyon molekülleridir (66). vWF endotelden üretilen glikoprotein olup başlıca koagulasyonda rol oynamaktadır (67). Yapılan yeni çalışmalarda artmış vWF değeri, kardiyovasküler hastalığın nüksünde bir risk faktörü olarak rol oynamaktadır.¹⁵⁷ Bütün bunlarla birlikte endotele zarar olduğunda daha doğru tanım ile endotel aktif hale geldiğinde veya endotel fonksiyonlarında bozulma meydana geldiğinde vWF miktarı kanda yükselmektedir (68). tPA ve PAI-1 endotelden sentezlenen proteinler olup fibrinolitik sistemde görev almaktadırlar. TPA, plazminojeni fibrin yıkımında görev alan plazmine dönüştürmektir. PAI-1 ise tPA'yı inhibe etmektedir. İntima-media kalınlığının değerlendirildiği ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) çalışmasında subkilinik karotid aterosklerozda tPA ve PAI-1'in arttığı ortaya konmuştur.¹⁵⁸ Ayrıca sağlıklı erkeklerin kanındaki tPA miktarı değerlendirildiğinde, artmış tPA miktarının ileride oluşabilecek kalp enfarktüsü ve inme için risk teşkil ettiği de yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (69). Bütün bunlar göstermiştir ki; erken dönem aterosklerozun ilerlemesinde anormal fibrinolitik denge rol oynayabilmekte ve kardiyovasküler komplikasyonlar meydana gelmeden yıllar öncesinde fibrinolitik sistem aktif hale gelebilmektedir. Bir diğer nokta ise; adrenerjik reseptör uyarımıyla artış gösterebilen tPA, farmakolojik uyarımlarla yapılan testlerde endotel fonksiyonunun değerlendirilmesinde bir araç olarak kullanabilmektedir (70). Sonuçta endotelin sentezlediği hemostazda rol oynayan birçok proteinin endotel disfonksiyonunun bir belirteci olabileceği öne sürülmüştür (66).

3. Materyal ve Metod

3.1 Çalışma grubu

Çalışmaya; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Periton Dializi polkiniųinde takip edilmekte olan, 6 aydan daha uzun süredir periton dializi uygulayan 50 periton dializi hastası alındı (n=50, 26 Erkek, 24 Kadın). Buna paralel olarak yaş ve cinsiyet uyumlu 30 kişilik kontrol grubu oluşturuldu (n=30, 16 Erkek, 14 Kadın) (Çizelge 7). Çalışmaya katılan bütün bireyler bilgilendirilerek yazılı onay alındı. Hasta alımı Nisan 2004' te başladı ve Mart 2005' te sonlandırıldı.

Periton dializi hastalarında çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 6 aydan daha uzun süredir periton dializi uyguluyor olmak
- Son 3 ay içerisinde peritonit atağı geçirmemiş olmak
- Anamnezinde kardiovasküler hastalık öyküsü olmaması
- Fizik muayene ile kardiovasküler hastalık düşündürecek bulgu olmaması
- Elektrokardiografik değerlendirmede iskemiye düşündüren ST değişiklikleri olmaması
- Ekokardiografi ile ejeksiyon fraksiyonu >%60 olması ve duvar hareket kusurunun olmaması
- Hasta bilgilendirilerek yazılı onay alınmış olması

Kontrol grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri

- Anamnez, FM, EKG, EKO değerlendirmesi ile kardiovasküler hastalık düşündürecek bulgu veya belirti saptanmaması
- Bilgilendirilerek yazılı onay alınmış olması

Diabetes Mellitusu olan hastalar, akut bakterial veya viral enfeksiyonu olanlar, tüberküloz, enfektif endokardit gibi kronik enfeksiyonu olanlar ve sistemik malignansi bulunan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.2 Metodlar

Hastalar ve kontrol grubu 12 saatlik açlığı takiben çalışma sabahı tek bir seferde kan alınarak; Açlık kan şekeri, Total kolesterol, LDL, HDL, Trigliserid, Albumin düzeyi, Kalsiyum, Fosfor, Ürik asit, intact PTH ve sensitif C-reaktif protein düzeyi otoanalizator ile biokimyasal olarak çalışıldı. Ayrıca bütün hasta ve kontrol grubunun JNC esasları göz önüne alınarak kan basıncı değerleri ölçülerek kaydedildi.

3.3 Endotel fonksiyon değerlendirilmesi

Endotel fonksiyonların değerlendirilmesi, bu konuda uzman olan, Akdeniz Üniversitesi Radyoloji A.D.' da görevli bir radyolog tarafından Toshiba marka doppler-USG kullanılarak yapıldı. Bu değerlendirmede aşağıda tariflenen Celermajer ve arkadaşlarının uyguladıkları tekniğin esasları uygulandı:

Çalışmaya katılanların endotel fonksiyonu supin pozisyonundayken değerlendirildi. İlk olarak doppler USG ile dirsek önyüzünün 2-15 cm arası yukarısında bulunan brakial arter tesbit edildi. 10 dakikalık dinlenme bölümünden sonra brakial arterin çapı, brakial arterin kan akım hızı kaydedildi. Sonrasında tansiyon aletinin manşonu brakial arterin tesbit edildiği kola sarılıp 300 mmHg'ye şişirilerek 4.5 dakika bekletildikten sonra aniden indirilerek 45-60. saniye arasında ikinci kez arter çapı ve akım hızı kaydedildi. 15 dakika dinlenmeden sonra arterin çapı tekrar ölçülerek 400 mikrogram sublingual gliseril trinitrat (GTN) sprey uygulandı. İlaç uygulamasından 3-4 dakika sonrası son kez arterin çapı ölçüldü. Tansiyon aletinin manşonunun indirildikten 45-60 sn sonrası ölçülen arterin çapı ile ilk dinlenmede ölçülen arterin çapı arasındaki fark yüzde olarak hesaplanarak akıma bağlı dilatasyon değeri olarak kaydedildi. GTN sublingual verildikten 3-4 dakika sonrası ölçülen arterin çapı ile ikinci dinlenmede ölçülen arterin çapı arasındaki fark ise yüzde olarak hesaplanarak GTN'ye bağlı dilatasyon olarak kaydedildi.

3.4 İstatiksel Yöntem

İstatiksel çalışma için SPSS (Statistical Package for Social Science) 11.5 isimli bilgisayar programı kullanılmıştır. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Hasta ve kontrol grubunda ortalama değerlerin karşılaştırılmasında two-sample T test kullanılmıştır. Dağılımları anormal olan değerler için non-parametrik testler kullanılmıştır. P değerinin $<0,05$ olması istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. Bulgular

Çalışmaya katılan 50 periton dializi (26 Erkek, 24 Kadın) hastasının ortalama yaşları $42.4 \pm 11,9$ olarak tespit edildi. Kontrol grubunda (n=30, 16 Erkek, 14 Kadın) ortalama yaş ise $43 \pm 10,7$ olarak bulundu (Çizelge 6)

Periton dializi hastalarındaki, son dönem böbrek yetmezliği etyolojileri; 23 hastada hipertansiyon (%46), 13 hastada kronik glomerülo nefrit (%26), 4 hastada nefrolitiazis, vezikouretral reflü gibi ürolojik nedenler (%8), 10 hastada (%20) ise nedeni bilinmemekteydi.

Çalışmaya alınan periton dializi hastaları ile kontrol grubu kıyaslandığında 2 grup arasında ortalama yaş ve cinsiyet dağılımı açısından fark yok idi. Biokimyasal olarak yapılan değerlendirme de her 2 grupta total kolesterol düzeyleri , HDL , LDL ve serum Ca düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Çizelge 6) .

Her 2 grup arasında yapılan değerlendirme de Trigliserid düzeyi ($176,1 \pm 109$ mg/dl'e karşın $123,9 \pm 62$ mg/dl) , Açlık kan şekeri ($94,6 \pm 19,2$ mg/dl'e karşın $83,5 \pm 13$ mg/dl) , serum Fosfor düzeyi ($4,8 \pm 1,5$ mg/dl 'e karşın $3,9 \pm 1,5$ mg/dl) , Ürik asit düzeyi ($5,7 \pm 1,3$ mg/dl 'e karşın $4,8 \pm 1$ mg/dl) , intact PTH düzeyi ($233,1 \pm 114,3$ ng/dl 'e karşın $44,9 \pm 17,6$ ng/dl) periton dializi hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (Çizelge 6).

İnflamasyonun bir göstergesi olan ve artmış kardiovasküler risk ile ilişkisi olduğu gösterilen (71) , sensitif C-reaktif protein düzeyi de ($0,82 \pm 0,16$ mg/dl 'e karşın $0,25 \pm 0,18$ mg/dl) anlamlı olarak PD hasta grubunda yüksek bulundu (Çizelge 6).

Hemoglobulin düzeyi ($11,1$ gr/dl 'e karşın $13,7$ gr/dl) , Albumin düzeyi ($3,8$ gr/dl 'e karşın $4,6$ gr/dl) ise iki grup arasındaki değerlendirme de PD hasta grubunda anlamlı olarak düşük düzeyde bulundu (Çizelge 6).

	PD Hastaları	Kontrol Grubu	P değeri
Yaş (yıl)	42.4±11,9 yıl	43±10,7 yıl	0,812
Cinsiyet (E/K)	26 E / 24 K	16 E/ 14 K	-
Total Kolesterol (mg/dl)	200,6±51,1	188,3±36,4	0,238
LDL (mg/dl)	108,2±35	112,4±29,5	0,583
HDL (mg/dl)	53,7±31,5	52,4±13,5	0,830
Trigliserid (mg/dl)	176,1±109	123,9±62	<0,01
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	94,6±19,2	83,5±13	<0,05
Kalsiyum (mg/dl)	9,3±0,8	9,2±0,6	0,338
Fosfor	4,8±1,5	3,9 ±1,5	<0,01
Ürik Asit	5,7±1,3	4,8±1	<0,05
İntact PTH (ngr/dl)	233,1±114,3	44,9±17,6	<0,01
Sensitif CRP	0,82±0,16	0,25±0,18	<0,01
Hemoglobin (gr/dl)	11,1	13,7	<0,01
Serum Albumin (gr/dl)	3,8	4,6	<0,01

Çizelge 6: PD hastaları ve kontrol grubunun demografik ve biokimyasal parametreleri

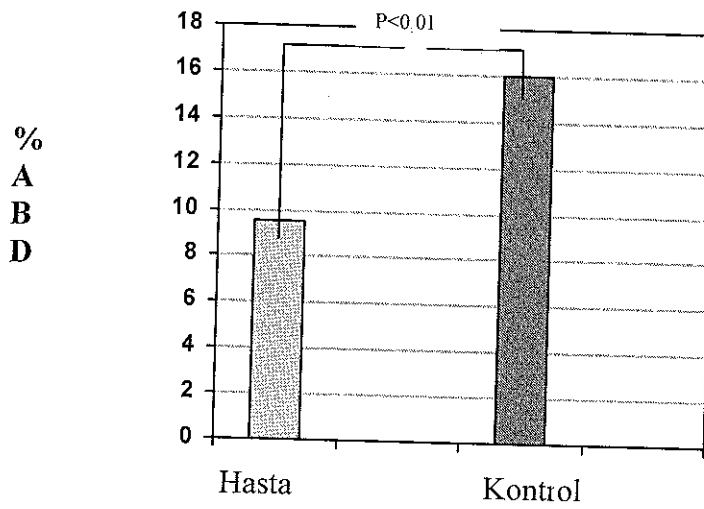
	PD grubu	Kontrol grubu	P değeri
Sistolik KB (mm/Hg)	122,8±22,3	96±9,4	<0,05
Diastolik KB (mm/Hg)	79,4±11,3	66±4,2	<0,05
Akım bağlı dilatasyon	9,5±6,8	16±6,2	<0,01
Nitrat bağlı dilatasyon	22±5,3	23±4,2	>0,05

Çizelge 7: PD ve Kontrol grubunda hemodinami ve endotel fonksiyonları karşılaştırması

Periton dializi yapan grupta yer alan hipertansiyonu bulunan hastaların (n=23/%46) hepsi en az bir antihipertansif kullanmakta idi. Kullanılan antihipertansif ilaçlar %80 oranında ACEI (Angiotensin Converting Enzim İnhibitörleri) ve ARB (Angiotensin reseptör blokörleri)'leri, %15 Ca kanal blokörleri idi. Kontrol grubu ile sistolik (122,8±22,3 mmHg'e karşın 96±9,4 mm Hg) ve diastolik (79,4±11,3 mmHg'e karşın 66±4,2 mm Hg) kan basıncı açısından yapılan karşılaştırmada periton dializi grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (Çizelge 7).

Endotel fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla ABD (Akıma bağlı dilatasyon) ve NBD (Nitrate bağlı dilatasyon) değerlendirildi. Bu değerlendirme sonucun da; ABD' nun periton dializi hasta grubunda anlamlı olarak düşük olduğu (9,5±6,8 'e karşın 16±6,2) , NBD açısından (22±5,3 'e karşın 23±4,2) ise her iki grup arasında anlamlı fark olmadığı ortaya kondu (Çizelge 7).

Hipertansiyonu olan periton dializi hastalarının, hipertansiyonu olmayanlar ile yapılan karşılaştırmasında ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir fark var idi (11,2±7,8 'e karşın 7,7±4,9 p=0,06).



Şekil 1: PD hasta grubu ve kontrol grubunda Akıma Bağlı Dilatasyon

5. Tartışma

Çalışmamızda, periton diyalizi hastalarının sağlıklı bireylere göre endotel disfonksiyonuyla karakterize olduğu bulunmuştur (Şekil 1).

Endotel disfonksiyonu; aterosklerozun ilk evresinde meydana gelen bir olaydır (50). Ayrıca endotel disfonksiyonun varlığı ilerde meydana gelebilecek kardiovasküler olay için bir risk faktörü olabilmekte ve değişik tedavi yöntemleriyle endotel disfonksiyonu düzeltilebilmektedir (51). Dolayısıyla bizim hastalarımızda; endotel disfonksiyonun varlığı ateroskleroz ve bunun klinik sonucu olan kardiovasküler hastalıklara eğilim yarattığından dolayı önem arz etmektedir. Endotel fonksiyonun göstergesi olan Akıma bağlı dilatasyon ' nun bozulmuş olması endotelden Nitrik oksit salınımının azaldığını ve veya salgılanan NO' nun endotel hücrelerine etki etmeden yıkıldığını göstermektedir (72,73). Şu an için bizim hastalarımızda bazal NO' nun mu azaldığını ve veya salgılanan NO' nun yıkımına bağlı olarak ABD 'nin azaldığını bilmemekteyiz.

Periton diyalizi hastalarında endotel disfonksiyonuna neden olabilecek pek çok neden bir arada bulunmaktadır (41,42) . Periton diyalizi hastalarında hipertansiyon, dislipidemi, diabetes mellitus değişik oranlarda bulunabilmektedir ki bu hastalıkların her biri tek başına endotel disfonksiyonuna neden olabilmektedir (40,74). Bunun yanında çalışmaya alınan hasta grubunun; Sistolik ve diastolik kan basınçları ve trigliserid ortalaması kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (Çizelge 7). Ayrıca hastaların %46'sı hipertansif olup antihipertansif tedavi almaktaydı. Kan basıncı değerlerinin, AKŞ ve trigliserid ortalamalarının kontrol grubuna göre farklı olmasının endotel disfonksiyonuna yol açıp açmadığını tam olarak bilmemekle birlikte; hasta grubunun endotel fonksiyonu, hipertansif olup antihipertansif kullanmakta olan hastalar ile normotansif hastaların endotel fonksiyonu karşılaştırıldığında ABD hipertansif grupta istatistiksel anlama yakın bir şekilde düşük bulunmuştur ($11,2 \pm 7,8$ 'e karşı $7,7 \pm 4,9$ $p=0,06$) .

Hastalar, çalışmaya alındıkları zaman antihipertansif tedavi almakta idi ve % 80'i anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE) veya anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) kullanmaktaydı ACE ve ARB blokerleri endotel fonksiyonu düzelten tedaviler olup (75,76) istatistiksel olarak hipertansif grup ile hipertansif olmayan grup arasında endotel fonksiyon arasında fark çıkmaması bu ilaçların etkisine bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Periton diyaliz hastalarında endotel disfonksiyonuna yol açabilecek diğer nedenler arasında kronik inflamasyon, oksidatif stres (OS) , ileri glikozilenmiş son ürünler (AGE) , üremik toksinler yer alabilmektedir (11, 40,77). AGE'ler son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda , böbrekten atılımı olduğu için birikmekte ve NO'yu yıkabilmektedir. Oksidatif stres sonucunda ortaya çıkan reaktif radikaller ise aynı şekilde NO' yu yıkarak endotel disfonksiyonuna neden olabilmektedir (11,15,16). Periton diyaliz hastalarında kronik inflamasyon varlığının sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte biyouyumlu olmayan periton diyaliz sıvılarının kullanımı kronik inflamasyona neden olabilmektedir (78). Bizim çalışmamızda kronik inflamasyonun göstergesi olabilen sCRP kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur . Yakın zamanda endotel disfonksiyonuna yol açtığı gösterilen adenin-dimetil arjinin (ADMA) molekülünün diyaliz hastalarında biriktiği gösterilmiştir (79) Bu bağlamda, oksidatif stresin, AGE'lerin, ADMA'nın periton diyalizi hastalarında endotel disfonksiyonuyla ilişkisi olup olmadığını araştıran ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamızda periton diyalizi hastalarının endotel disfonksiyonu ile karakterize olması literatürle uyumlu bulunmuştur. Van guldener ve arkadaşlarının 29 hasta ve kontrol grubunu içeren çalışmalarında da periton diyaliz hastalarının ABD' rının kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (80)

Nitrata bağlı dilatasyon (NBD) , vasküler düz kas hücrelerinin çalışma durumunu değerlendirir. NBD değerlendirmesi ile 2 grup arasında fark izlenmemesi, vasküler düz kasın herhangi bir hastalık sürecinden

etkilenmediğini gösterir, bu sonuçta PD grubunda endotel disfonksiyonu varlığını desteklemektedir (72,73).

Çalışmada periton diyaliz hastalarının kontrol grubuna göre PTH , fosfor seviyesi yüksek, albumin seviyesi ise düşük bulunmuştur (Çizelge 7). PTH hormonu kronik böbrek yetmezliği sürecinde yükselmeye başlamaktadır. Alınan fosforun böbrekten atılamaması, D vitamini sentezinde görev alan alfa hidroksilaz enziminin sentezlenememesine bağlı olarak serum kalsiyum seviyesinin düşmesi paratiroid bezinden fazla PTH hormonun salgılanmasına neden olmaktadır (81,82) . Kronik böbrek yetmezliği sürecinde yükselen fosfor hiperparatiroidizmden, vasküler kalsifikasyon ve kardiovasküler mortaliteden sorumlu tutulmaktadır (83) . Serum fosfor seviyesini normalde tutabilmek için fosfordan fakir diyet rutin olarak diyaliz hastalarına önerilmesine rağmen çeşitli fosfor bağlayıcı ajanlarının kullanımına ihtiyaç duyulmaktadır. Hastalarımızdaki fosfor yüksekliği %90'ı fosfor bağlayıcı ajan kullanmasına rağmen sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak yüksek seyretmesinin oluşmuş veya oluşabilecek renal osteodistrofi, vasküler kalsifikasyon komplikasyonlarını araştırılmasına ihtiyaç olduğunu göstermektedir Periton dializi hastalarında hipoalbumineminin varlığı periton diyaliz sıvılarından günlük 12 gram civarı protein kaybına bağlı olarak gelişmektedir ve periton dializinin negatif metabolik etkilerinden birisidir (17).

Çalışmamızda kullanılan endotel fonksiyon değerlendirme metodu girişimsel olmayan, tekrarlanabilen, geniş popülasyonlarda kullanılabilen bir metod olmakla birlikte operatore bağlı bir yöntemdir (48,51). Çalışmanın planından dolayı kör bir çalışma olmaması çalışmanın kısıtlayıcı özelliklerinden biridir. Çalışmamızın diğer bir kısıtlayıcı yönü ise kesitsel çalışma olmasından kaynaklanmaktadır.

Sonuç olarak; Periton diyaliz hastaları endotel disfonksiyonu ile karakterize olup, endotel disfonksiyonun mekanizmasına dair ve endotel disfonksiyonun ilerde oluşabilecek kardiovasküler hastalık için bir risk faktörü olup olmadığına dair prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi periton dializi polikliniğinde yapılan bu çalışmaya; 50 periton dializi (26 Erkek, 24 Kadın) ve 30 tanede sağlıklı kontrol dahil edildi.

Çalışmanın temel amacı; kardiovasküler olaylar açısından risk oluşturan ateroskerozun, başlatıcı faktörlerinden olduğu düşünülen endotel disfonksiyonun bu hasta grubunda varlığının araştırılması idi.

Bunun yanısıra periton dializi hastaları ile kontrol grubunun karşılaştırılması biokimyasal parametreler açısından da yapıldı.

Periton dializi hastalarında TG düzeyi, AKŞ, intact PTH, Fosfor, ürik asit, sensitif CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu (Çizelge 6). Hemoglobulin ve albumin düzeyleri ise hasta grubunda anlamlı olarak düşük idi (Çizelge 6)

Sistolik ve diastolik kan basınçları karşılaştırıldığında; hasta grubunda kan basınçları anlamlı olarak yüksek idi (Çizelge 7)

Temel amacımız olan endotel disfonksiyonu varlığının göstergesi olan; akıma bağlı dilatasyon (ABD), hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak ($9,5 \pm 6,8$ 'e karşın $16 \pm 6,2$) düşük bulundu. Nitrata bağlı dilatasyon düzeylerinde ise her 2 grup arasında fark saptanmadı ($22 \pm 5,3$ 'e karşın $23 \pm 4,2$), bu sonuçta periton dializi hastalarında endotel disfonksiyonun varlığını destekler nitelikte idi.

Sonuç olarak; bu çalışmayı düzenlediğimiz PD hasta grubunda endotel disfonksiyonun varlığı gösterilmiştir.

Özet

SDBY'i olan hastalar genel popülasyona göre oldukça yüksek düzeyde kardiovasküler hastalıklar açısından risk altındadır. Dializ hastalarında kardiovasküler olaylar morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleridir. Bu hastalarda hospitalizasyonun %40, mortalitenin de %50 nedeni KVO' lardır (4,7,9). SDBY olan hastalarda artmış kardiovasküler hastalık prevalansının yüksek olması; hızlanmış ateroskleroza ve/veya vasküler patolojiye neden olabilecek patolojik durumların bu hastalarda bir arada bulunmasına bağlı olabilir (1). Bu patolojik durumlar arasında HT, DM, Sigara içimi, Dislipidemi gibi klasik risk faktörlerinin yanı sıra; endotel disfonksiyonu, hipoalbumemi, inflamasyon, oksidatif stress ve AGE's oluşumu gibi üremi ilişkili risk faktörleri vardır (1,11,12,13,14).

Bu çalışmada PD hastalarındaki, artmış kardiovasküler riskin nedenlerinden birisinin endotel disfonksiyonu olabileceği düşüncesiyle, PD hastaları ile sağlıklı kontroller endotel disfonksiyonu varlığı açısından karşılaştırılmışlardır.

AÜTF Periton dializi ünitesinde takip edilen 50 PD hastası ve 30 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu, Celemajer ve arkadaşlarının tarifledikleri yöntemle endotel disfonksiyonu açısından değerlendirilmişlerdir.

Endotel fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla değerlendirilen ABD' nin periton dializi hasta grubunda anlamlı olarak düşük olduğu ($9,5 \pm 6,8$ 'e karşı $16 \pm 6,2$) ve sonuç olarak bu grupta endotel disfonksiyonun bulunduğu ortaya konmuştur.

Çalışma sonucunda, periton diyalizi hastalarının sağlıklı bireylere göre endotel disfonksiyonuyla karakterize olduğu bulunmuştur. Endotel disfonksiyonu; aterosklerozun ilk evresinde meydana gelen bir olaydır. Endotel disfonksiyonun mekanizmasına dair ve endotel disfonksiyonun ileride oluşabilecek kardiovasküler hastalık için bir risk faktörü olup olmadığına dair prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. Kaynaklar

- 1-Brenner M. :Brenner & Rector's The Kidney Seventh Edition
- 2- İliçin G. , Biberöğlu K. , Süleymanlar G. , Ünal S. : İç Hastalıkları 2 baskı
- 3- Greenberg A. , Coffman T: Primer on Kidney disease Third Edition
- 4- U.S. Renal Data System: USRDS 2002 Annual Data Report: Atlas End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD National Institutes of Health, National Institute of Diabetes Digestive and Kidney Diseases, 2002, pp 151-164.
- 5- Foley RN, Parfrey PS, Hamett JD et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney int* 1995; 47: 186-192
- 6-Locealli F, Marcelli D. Conle F *et al.* for the Registro end-stage renal disease outcome comparisons. *Kidney int* 2000; 57 [Suppl 74]: S94-S99
- 7-Locealli F. , Pozzoni P. , Tentori F. : Epidemology of cardiovascular risk inpatients with chronic kidney disease. *Nephro. Dialysis and Transplantation* (2003) 18, vii2-vii9
- 8-Locealli F, Marcelli D, Conte F *et al.* Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues. Registro Lombardo Dialisie Trapianto. *Nephrol Dial Transplant* 2000, 15 [Suppl 51: 69—80
- 9- Foley RN, Parfrey PS, Samak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 [Suppl 3]: S112-S119

- 10- Luke RG. Chronic renal failure--a vasculopathic state. *N Engl J Med* 1998; 339: 841-843
- 11- Khaper N, Rigatto C, Seneviratne C, et al: Chronic treatment with propranolol induces antioxidant changes and protects ischemia-reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol* 29:33.3
- 12- London GM, Drueke TB: Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 51:1678-1695, 1997
- 13- Nilsson 1: Cytokines and smooth muscle in atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 27:1184-1190, 1993.
- 14- Sutherland WHF, Walker RJ, Bali MI, et al: Oxidation of low density lipoproteins from patients with renal failure or renal transplants. *Kidney Int* 48:227-236, 1995.
- 15- Witztum IL, Steinberg D: Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 88: 1785-1792, 1991.
- 16- Wanner C, Zimmermann 1, Queschnig T, Galle 1: Inflammation, dyslipidemia, vascular risk factors in hemodialysis patients. *Kidney Int* 52(suppl62):S53-S55, 1997.
- 17- Daugridas j., Blake P., Ing T. *Diyaliz el kitabı* 3. baskı, 1998 s:395-420
- 18- U.S. Renal Data System: *USRDS 2004 Annual Data Report: Atlas End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, MD National Institutes of Health, National Institute of Diabetes Digestive and Kidney Diseases, 2004,

- 19- TND (Türk nefroloji derneği) 2002 dataları
- 20- TND (Türk nefroloji derneği) 2003 dataları
- 21- U.S. Renal Data System: USRDS 2000 Annual Data Report: Atlas End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD National Institutes of Health, National Institute of Diabetes Digestive and Kidney Diseases, 2000
- 22- Fenton SSA, Schaubel DE, Desmeules M, et al: Hemodialysis versus peritoneal dialysis: A comparison of adjusted mortality rates *Am Kidney Dis* 30:334-342, 1997.
- 23- Collins AI, Hao W, Xia H, et al: Mortality risks of peritoneal dialysis and hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 34:1065-1074, 1999
- 24- Popovich RP, Moncrief JW, Nolph KD, Ghods AJ, Twardowski Z, Pyle WK. Continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 1978; 88: 449-456.
- 25- Maiorca R, Vonesh E, Cavalli PL et al. A multi-centre, selection adjusted comparison of patient and technique survivals on CAPD and hemodialysis. *Perit Dial Int* 1990; 11: 118-127.
- 26- Davies SJ, Bryan J, Phillips L, Russell GI. Longitudinal changes in peritoneal kinetics: the effects of peritoneal dialysis and peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 498-506
- 27- Shetty A. Peritoneal dialysis: its indications and contraindications. *Dialysis & Transplantation* 2000;29(2):71-77.

- 28- Keane WF, Vas SI'Peritonitis. In The Textbook of Peritoneal Dialysis, Gokal R, Nolph KD(eds.) Academic Publishers, pp 473-50
- 29- The United States Renal Data System: Causes of death. Am J Kidney Dis 34(suppl):S87-S94, 1999.
- 30- Annual Repon of the Australian and New Zealand Dialysis and Transplantation Association, 2001. Available at: <http://www.anzdata.org.au>.
- 31- Foley RN, Parfrey PS, Samak M: The clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Am J Kidney Dis 32(suppl):S 112-S 115, 1998.
- 32- Foley RN, Parfrey PS, Hamett ID, et al: Clinical and echocardiographic disease in patienis staning end-stage renal disease therapy. Kidney Int 47:186-192, 1995.
- 33- The United States Renal Data System: Patient characteristics at the stm of ESRD: Data from the HCFA Medical Evidence Fonn. Am J Kidney Dis 34(suppl):S63-S73, 1999.
- 34- London GM, Pannier B, Guerin AP, et al: Cardiac hypenrophy, aonic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease: Comparatiye effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. Circulation 90:2786-2796, 1994.
- 35- London GM, Guerin AP, Marchais SJ: Hemodynamic overload in end-stage renal disease patienis. Semin Dialysis 12:77-83, 1999.

- 36- Guerin AP, Blacher J, Pannier B, et al: Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 103:987-992,2001.
- 37- Dren MG, Melin IA, De Bruynr B, et al: Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N England J of Medicine* 330:1782-1788,1994.
- 38- Barrett BJ, Parfrey PS, Morgan J, et al: Prediction of early death in end-stage renal disease patients starting dialysis. *Am J Kidney Dis* 29:214-222, 1997.
- 39- Ioki N, Hase H, Nakamura R, Yamaguehi T: Onset of coroner artery disease prior to initiation of haemodialysis in patients with end stage; renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 12:718-723
- 40- Koeh M, Gradaus F, Sehoebel FC, et al: Relevance of cardiovascular risk factors for the prediction of coroner arter disease in diabetic patients on renal replacement therapy *Nephrol Dial Transplant* 12:1187-1191, 1997.
- 41- Gris j-c, Branger B, Vecina F, et al: Increased cardiovascular risk factors and features of endothelial activation and dysfunction in dialyzed uremie patients. *Kidney Int* 46:807-813, 199-;
- 42- Segarra A, Chaeon P, Martinez-Eyarre C, et al: Circulating levels of plasminogen activator inhibitor type-I, tissue plasminogen activator and thrombomodulin in hemodialysis patients: Biochemical correlations and role as independent predietors of coroner artery stenosis; *J 1 Am Soc Nephrol*12:1255-1263, 2001.

- 43- Haaber AB, Eidemak I, Iensen T, et al: Vascular endothelial cell function and cardiovascular risk factors in patients with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:1581-1584, 1995
- 44- Rajesh K. Kharbada and John E Deanfield. Function of Healthy Endothelium. *Coronary Artery Disease* 2001; 12:485-491
- 45- Joeg Herrman, MD, and Amir Lerman MD. The endothelium : Dysfunction and Beyond. *J Nucl Cardiol* 2001;8:197-206
- 46- Furchgott RF, Zawadski JV. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6
- 47- Raffaella De Caterina. Endothelial dysfunction: common denominator in vascular disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab* 2000; 3:453-467
- 48- Todd J Anderson, MD, FRCPC. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *Journal of the American College of Cardiology* 1999;34:631-8
- 49- Raitakari, Olli T, Celermajer, David S, Testing for endothelial dysfunction. *Annals of Medicine* 2000;32:293-304
- 50- Healy B :Endothelial cell dysfunction: an emerging endocrinopathy linked to coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:357-358
- 51- David S. Celermajer, Keld E Soronsen, Vanda M. Gooch et al. Non- Invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992; 340:1111-1115

- 52- Robinson Joanides, MD, Walter E, Haefeli MD ve ark. Nitric oxide responsible for flow dependent dilatation of human periferal conduit arteries in vivo. *Circulation*. 1995;91:1314-1319
- 53- Cooke JP, Rossitch E, Andon NA ve ark. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogeneous nitrovazodilator. *J Clin Invest* 1991;88:1663-1671
- 54- Olesan SP, Clapham DE, Davies PF. Hemodynamic shear stres activates a K(+) current in endothelial cell. *Nature*. 1988;331:168-70
- 55- Marry C korretti, MD, FAACS, Todd J Anderson Md ve ark.
Guidelines for the ultrasound assesment of endothelial dependent Flow mediated vasodilatation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:257-65
- 56- Todd J Anderson MD, Akımı Uehata MD, Marie D ve ark.
Close relation of endothelial function in human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol*. 1995 ;26:1235-41
- 57- Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A ve ark. Systemic endothelial dysfunction is related to extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 1997;129:111-8
- 58- Ludmer PL, Schwyn AP, Shook TL ve ark. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotik coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046-51

- 59- Drexler H, Zeiher AM. Endothelial function in human coronary arteries in vivo. *Hypertension* 1991; 18:90-9.
- 60- Reddy KG, Nair NR, Sheehan HM, Hodgson JM. : Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:833-43.
- 61- Panza JA, Quyyyumi JP, Brush JEJ ve ark. , Abnormal endothelium-dependent vascular reaction in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323:22-7.
- 62-Webb DJ. The pharmacology of human blood vessels in vivo. *J Vasc Res* 1995; 32:2-15.
- 63- Makimattila S, Virkamaki A, Groop P-H ve ark. Chronic hyperglycemia impairs endothelial function and insulin sensitivity via different mechanisms in insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1996; 94:1276-82.
- 64- Gould KL , Martucci JP, Goldberg DI. Short term cholesterol lowering decreases size and severity of perfusion abnormalities by positron emission tomography after dipyridamole in patient with coronary arteries disease. *Circulation* 1994;89:1530-8
- 65- Uren NG, Melin JA, de Bruyne B ve ark. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med* 1994;330:1782-8.

- 66- Raitakari, Olli T, Celermajer, David S, Testing for endothelial dysfunction. *Annal of Medicine* 2000;32:293-304
- 67- Manucci PM Von Willebrand factor. A marker of endothelial damage? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:1359-62
- 68-Salomoa V, Stinson V, Kark DJ ve ark :Association of fibrinolytic parameter with early atherosclerosis. The ARIC study. *Circulation* 1995; 91: 284-30
- 69- Ridker PM, Vaughen DE, Stampher MJ ve ark. Prospective syudy of endogeneous tissue tissue plazminogen activator and risk of myocardial infarction. *Lancet* 1993;341:1165-8
- 70- Newby DE, Wright RA, Labinloh C. Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis, and cigarette smoking: a mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction. *Circulation*. 1999;99:1411-5
- 71- Yeun LY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA: C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am 1 Kidney Dis* 35:469-476, 2000.
- 72- Moncada S, Higgs A. The L-arginine-NO pathway *N Engl J Med* 1993;329:2002-12.
- 73- Furchgott RF, ZawadskijV. The obligatory role of endothe1ial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.

- 74- Shoji T, Ishimura E, Inaba M, et al: Atherogenic lipoproteins in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 38 (suppl: S30-33)
- 75-Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, et al. Angiotensin n-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADHINADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996;97:1916-23.
- 76- Finta KM, Fischer M], Lee L, Gordon D, Pitt B, Webb RC. Ramipril prevents impaired endothelium-dependent relaxation in arteries from rabbits fed an atherogenic diet. *Atherosclerosis* 1993; 100:149-56
- 77- Griselli M, Herbert I, Hutchinson WL, et al: C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med* 190:1733-1740, 1999.
- 78- Libetta C., Nicola L., Rampino T., :Inflammatory effects of peritoneal dialysis, Evidence of systemic monocyte activation *Kidney Int* 49: 506-511, 1996
- 79- *Kidney International* 05/2005 67: 1654-8
- 80- Gulener C , Janssen M., Lambert J., Stehouwer C. : Endothelium dependent vasodilatation is impaired in peritoneal dialysis patients
- 81- Tanaka Y, Deluca HF: The control of 25-hydroxyvitamin D metabolism by inorganic phosphorus. *Arch Biochem Biophys* 154:566-574, 1973.

82- Lopez-Hilker S, Galceran T, Chan YL, et al: Hypocalcemia may not be essential for the development of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure J Clin Invest 78:1097-1102,1986.

83- Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, et al: Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 12:213 i -2138,2001.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ